

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Doxorubicin Pliva 10 mg/ 5 ml
Doxorubicin Pliva 50 mg/ 25 ml
otopina za injekciju
doksorubicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Doxorubicin Pliva 10 mg/ 5ml i 50 mg/ 25ml sadrži 2 mg doksorubicin klorida na 1 ml.
Jedna bočica od 5 ml sadržava 10 mg doksorubicin klorida.
Jedna bočica od 25 ml sadržava 50 mg doksorubicin klorida.
Za pomoćne sastojke vidi 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.
Crvenkasto-narančasta, bistra, sterilna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

U kombinaciji s drugim antineoplasticima, doksorubicin je namijenjen uvodnoj terapiji akutne limfocitne leukemije, izuzev akutne limfatičke leukemije maloga rizika u djece, uvodnoj terapiji akutne mijeloične leukemije, u liječenju ranog stadija Hodgkinovog limfoma (stadij I-II) u bolesnika s nepovoljnom prognozom, uznapređovaloga Hodgkinova limfoma (stadij III-IV), ne-Hodgkinova limfoma s visokim stadijem proširenosti, zatim u adjuvantnoj i neoadjuvantnoj terapiji osteosarkoma, Ewingova sarkoma, uznapređovaloga sarkoma mekih tkiva u odraslih, raka dojke, uznapređovaloga karcinoma želuca, karcinoma nemalih stanica pluća, uznapređovaloga neuroblastoma, Wilmsova tumora (stadij II s nepovoljnom histološkom slikom i uznapređovali stadiji III-IV), te kao sistemna terapija uznapređovaloga ili metastatskoga karcinoma mjehura.

Doksorubicin se primjenjuje intravezikalno kao profilaksa recidiva površinskog karcinoma mokraćnoga mjehura nakon transuretralne resekcije u bolesnika koji su izloženi riziku recidiva.

4.2. Doziranje i način davanja

Doziranje ovisi o tipu tumora, funkciji jetre i istodobnoj kemoterapiji.

Kad se doksorubicin primjenjuje kao monoterapija, obično se preporučuje režim doziranja koji sadržava jednu intravensku injekciju doksorubicina od 60-75 mg/ m² svaka tri tjedna. Alternativni način primjene predstavlja 20 mg/m² tokom tri uzastopna dana, svaka 3 tjedna.

U kombinaciji s drugim citostaticima primjenjuju se doze od 30-60 mg/m² jedanput svaka 3 do 4 tjedna. Mijelosupresija može biti izrazitija zbog aditivnog učinka lijekova.

Opasnost od razvoja kardiomiopatije postupno se povećava s dozom. Ne smije se prekoračiti doza od 450-550 mg/m². Primjenu doksorubicina treba nadzirati elektrokardiografski, ehokardiografski i krivuljom karotidnog pulsa. Kad se voltaža QRS kompleksa smanji za 30% ili je frakcija skraćena za 5%, preporučuje se prekid liječenja.

Ukoliko je u bolesnika provedeno zračenje medijastenuma ili ako ima bolest srca ili se istodobno liječi drugim kardiotsičnim, neantraciklinskim citostaticima, preporučuje se maksimalna kumulativna doza od 400 mg/ m².

Bolesnici s povećanim vrijednostima bilirubina mogu imati polaganiji klirens s povećanjem ukupne toksičnosti. Tim se bolesnicima preporučuju manje doze. Ako je funkcija jetre blago narušena (vrijednosti bilirubina između 1,2 i 3 mg/100 ml), doziranje doksorubicina trebe biti 50% normalne doze. Ako su vrijednosti bilirubina >3,0 mg/100 ml, preporučuje se doza koja iznosi četvrtinu (25%) normalne doze doksorubicina. Kad je narušena funkcija bubrega, dozu obično ne treba smanjivati.

Doksorubicin se može primjenjivati bolusnom intravenskom injekcijom ili kontinuiranom infuzijom. Bolus injekcija postiže veće vršne vrijednosti u plazmi, pa je radi toga vjerojatno kardiotsičnost izrazitija. Doksorubicin se ne smije primjenjivati intramuskularno, subkutano, peroralno ili intratekalno. Intravensku primjenu najbolje je provoditi infuzijom u trajanju od 3 do 5 minuta. Za bolesnike koji imaju povećani rizik od kardiotsičnosti potrebno je razmotriti primjenu 24-satnom kontinuiranom infuzijom. Za njih je to bolji način primjene od bolusne injekcije. Na taj se način kardiotsičnost može javljati s manjom učestalošću, a da se pri tome ne smanji terapijska učinkovitost. Tim bolesnicima je potrebno prije svakog ciklusa izmjeriti istisnu frakciju lijeve klijetke (EFLV).

Doksorubicin 0,2% se ne smije zamijeniti liposomalnim doksorubicinom.

Doziranje u djece

Kod djece je potrebno smanjiti dozu doksorubicina radi povećanog rizika kasne kardiotsičnosti. Molimo vas da pregledate protokole liječenja i specijaliziranu literaturu. Mijelotoksičnost se može očekivati, pri čemu je ona najizrazitija 10 do 14 dana nakon početka liječenja. Nakon toga obično slijedi brzi oporavak, jer djeca imaju veću rezervu koštane srži nego što je to slučaj s odraslima.

Površinski karcinom mokraćnoga mjehura

Preporučena doza od 50 mg u 50 ml normalne fiziološke otopine primjenjuje se preko sterilnoga katetera. Na početku se ta doza primjenjuje svaki tjedan, a kasnije jedanput mjesečno. Optimalno trajanje liječenja još nije utvrđeno, iznosi između 6 i 12 mjeseci.

Ograničenja glede maksimalne kumulativne doze koja se odnose na intravensku primjenu ne vrijede za intravezikalnu primjenu jer je sistemska apsorpcija doksorubicina zanemariva.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na doksorubicin, ostale antracikline ili na bilo koji sastojak pripravka. Mijelosupresija, uključujući bolesnike s povećanim rizikom od krvarenja. Od prije postojeća bolest srca, prethodno liječenje s punom kumulativnom dozom doksorubicina ili nekog drugog antraciklina te akutna infekcija. Teško narušena funkcija jetre.

Doksorubicin se za liječenje karcinoma mokraćnoga mjehura ne smije primjenjivati intravezikalno onim bolesnicima s uretralnom stenozom kojima se ne može staviti kateter, kao ni bolesnicima s infekcijama urinarnog trakta ili upalom mokraćnoga mjehura.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Mučnina, povraćanje i upala sluznice često su jako izraženi i moraju se primjereno liječiti. Doksorubicin se ne smije davati intramuskularno, potkožno, peroralno ili intratekalno. Ekstravazacija rezultira teškom i progresivnom nekrozom tkiva. Ako dođe do ekstravazacije, odmah treba prekinuti primjenu injekcije i lijek nastaviti primjenjivati u drugu venu. S promjenjivim uspjehom poduzeti su ispiranje fiziološkom otopinom, lokalna primjena kortikosteroida ili otopine natrij hidrogenkarbonata (8,4%), te primjena dimetilsulfoksida. Potrebno je zatražiti savjet plastičnoga kirurga te razmotriti široku eksciziju zahvaćenoga područja.

Opasnost od kardiotsičnih učinaka postupno se povećava s povećanim doziranjem. Ne smije se prekoračiti doza od 450 do 550 mg/m².

Dob iznad 70 ili ispod 15 godina smatra se čimbenikom rizika, isto kao i postojeća bolest srca. Osim toga, može doći do promjena u EKG-u, što uključuje i smanjenje voltaže QRS vala te produljenje sistoličkoga intervala, a može se smanjiti i istisna frakcija.

U bolesnika koji su se već liječili drugim antraciklinima ili ciklofosamidom, mitomicinom C ili dakarbazinom te u bolesnika kojima je zračeno područje medijastinuma, do kardiotsičnosti može doći i pri dozama koje su manje od preporučenoga kumulativnoga limita.

Tokom primjene doksorubicina ili nekoliko sati nakon toga primijećene su i prijavljene akutne teške aritmije.

Funkciju srca treba procijeniti prije, tokom i nakon terapije doksorubicinom. To su, primjerice, EKG, ehokardiografija ili određivanje istisne frakcije.

Srčani simptomi mogu se javiti u trudnica koje su primale doksorubicin nekoliko do čak 20 godina unatrag i kad prethodno nisu imale bilo kakvih znakova štetnoga djelovanja na srčanu funkciju. Trudnice koje su se u prošlosti liječile doksorubicinom treba stoga nadzirati zbog srčanih nuspojava. Vidi također odjeljak 4.8.

Velika učestalost depresije koštane moždine zahtijeva pomni nadzor hematoloških pokazatelja. Hematološka toksičnost najizrazitija je 10 do 14 dana nakon primjene. Vrijednosti hematoloških pokazatelja obično se vraćaju na normalu unutar 21 dan nakon primjene. Primjenu doksorubicina ne treba započinjati ili nastavljati kad je broj polinuklearnih granulocita ispod $2000/\text{mm}^3$. Pri liječenju akutnih leukemija taj se broj može postaviti i niže, ovisno o okolnostima. Pomni nadzor hematoloških pokazatelja preporučuje se i zbog rizika od sekundarne leukemije nakon liječenja citostaticima (vidi 4.8. «Nuspojave»). Remisija akutne leukemije može se postići ako se bolest dijagnosticira u ranoj fazi i ako se liječi primjerenim kemoterapijskim programom (vidi 4.4. «Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi»).

Funkciju jetara (SGOT, SGPT, alkalna fosfataza i bilirubin) treba odrediti prije početka i tokom terapije. U bolesnika s teško narušenom funkcijom jetara potrebno je, prije primjene doksorubicina, procijeniti odnos koristi i rizika. Može biti potrebna prilagodba doze (vidi, također, 4.2. «Doziranje i način davanja»). Primijećeno je da se u bolesnika kod kojih je prethodno zračen medijastenum razvija teška hepatotoksičnost, koja može dovesti do smrti. Ukupni bilirubin u serumu treba odrediti prije početka i tokom terapije doksorubicinom.

Doksorubicin može izazvati hiperurikemiju. Treba kontrolirati vrijednosti mokraćne kiseline u krvi. Treba osigurati dovoljan unos tekućine, najmanje 3 l/m^2 dnevno. Ako treba, može se dati neki inhibitor ksantin-oksidadaze (alopurinol).

Doksorubicin može djelovati genotoksično. Savjetuje se stoga da muškarci koji se liječe doksorubicinom ne začinju dijete tokom liječenja, kao ni 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Potrebno se posavjetovati oko krioprezervacije sperme prije početka liječenja zbog trajne neplodnosti koju može izazvati liječenje doksorubicinom. Žene ne bi smjele ostati trudne tokom liječenja, kao ni 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Doksorubicin može utjecati na promjenu boje urina (crvena boja).

Djeci se ne smije primjenjivati doza veća od 450 mg/m^2 . Potrebno je konzultirati terapijske protokole i odgovarajuću literaturu.

Doksorubicin se smije primjenjivati samo uz strogi nadzor liječnika koji se specijalizirao za primjenu citostatika. Poželjno je da to bude u ustanovi koja ima iskustva s primjenom takvog liječenja.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Kardiotoksičnost doksorubicina povećavaju prethodno ili istodobno liječenje drugim antraciklinima (poput, primjerice, mitomicina C, dakarbazina i daktinomicina), paklitakselom i, vjerojatno, ciklofosamidom. Kardiotoksičnost također povećava trastuzumab kad se primjenjuje istodobno ili nakon doksorubicina. Doksorubicin može izazvati egzacerbaciju hemoragijskog cistitisa do kojega je došlo zbog prethodnog liječenja ciklofosamidima.

Ako je to moguće, liječnici moraju izbjegavati davanje antraciklina do 24 tjedna nakon prestanka uzimanja trastuzumaba. Ako se primjenjuju antraciklini, pomno se mora nadzirati srčana funkcija. Antraciklini i trastuzumab ne smiju se uzimati istodobno, osim u dobro kontroliranim kliničkim pokusima s pomnim nadzorom funkcije srca. Bolesnici koji su prethodno primali antracikline također su izloženi kardiotoksičnom djelovanju trastuzumaba, premda je rizik manji nego pri istodobnom uzimanju trastuzumaba i antraciklina.

(Pred)liječenje lijekovima koji utječu na funkciju koštane moždine (primjerice, citostatici, sulfonamidi, kloramfenikol, fenitoin, derivati amidopirina, antiretrovirusni lijekovi) može dovesti do teških hematopoetskih poremećaja.

Doksorubicin pojačava učinke radioterapije i može izazvati teške simptome u tretiranoj regiji, čak i onda kad se primjenjuje znatno vrijeme nakon prekida radioterapije. Prethodna, istodobna ili naknadna radioterapija može pojačati kardiotoksičnost i hepatotoksičnost doksorubicina.

Induktori enzimskog sistema citokroma P-450 (primjerice, rifampicin i barbiturati) mogu stimulirati metabolizam doksorubicina, s mogućim smanjenjem djelotvornosti. Inhibitori citokroma P-450 (primjerice, cimetidin) mogu smanjiti metabolizam doksorubicina s mogućim povećanjem toksičnog učinka.

Istodobna primjena ciklosporina i doksorubicina može smanjiti metabolizam i klirens obaju lijekova i dovesti do povećanja njihove razine u serumu. To rezultira težom i duljom hematološkom toksičnošću povezanom s doksorubicinom.

Istodobna primjena doksorubicina i fenitoina smanjuje razinu fenitoina u plazmi.

Doksorubicin može smanjiti biodostupnost digoksina uzetog na usta.

Kako terapija doksorubicinom može suprimirati normalni tjelesni obrambeni mehanizam, istodobno cijepljenje živom vakcinom može pojačati replikaciju virusa i povećati štetne učinke virusnoga cjepiva i/ili smanjiti odgovor antitijela na cjepivo. Imunizacija bolesnika u ovakvim slučajevima može se provoditi samo uz krajnji oprez nakon pomne provjere hematološkog statusa bolesnika te isključivo uz znanje i suglasnost liječnika koji vodi liječenje doksorubicinom.

4.6. Trudnoća i dojenje

Klinički dokazi ukazuju na moguće štetne učinke doksorubicina na fetus. Doksorubicin je na životinjama pokazao embriotoksične i teratogene učinke. Doksorubicin se ne bi smio uzimati u trudnoći ukoliko liječnik to ne smatra neophodno potrebnim.

Doksorubicin se izlučuje u majčino mlijeko. Primjena u trudnoći i tokom dojenja stoga se ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama

Zbog učestale mučnine i povraćanja upravljanje vozilom i mašinama ne preporučuje se.

4.8. Nuspojave

Toksičnost je ovisna o dozi i iskazuje se kao mijelosupresija i kardiotsičnost. Mijelosupresija obuhvaća prolaznu leukopeniju, anemiju i trombocitopeniju i svoj vrhunac ima 10 do 14 dana nakon davanja terapije.

Dobročudne i zloćudne tumorske tvorbe (uključujući ciste i polipe)

Kao što je slučaj i s drugim citostaticima, nakon primjene kombinirane terapije, uključujući i doksorubicin, primijećeni su mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija. Pri liječenju inhibitorima topoizomeraze II prijavljivane su, češće nego što se to očekivalo, sekundarne leukemije u oblicima akutne mijeloične leukemije 2, 3 i 4. Ti oblici leukemije mogu imati kratko latentno razdoblje (1 do 3 godine). Mogu se izliječiti ako se odmah otkriju i ako se primjereno liječe (vidi 4.4. "Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi"). Primijećene su i sekundarne neoplazije.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Mijelosupresija obuhvaća prolaznu leukopeniju (vrlo često, >10%), anemiju i trombocitopeniju koja svoj vrhunac ima 10 do 14 dana nakon liječenja. Doksorubicin može uzrokovati krvarenje u bolesnika s mijelosupresijom.

Poremećaji imunološkog sistema

Ponekad (0,1 do 1%) su prijavljivane reakcije preosjetljivosti, poput vrućice, urtikarije, angioedema i anafilakse. Zabilježeni su tromboflebitis i konjunktivitis.

U bolesnika s mijelosupresijom može doći do superinfekcije. Zabilježeni su i slučajevi sepse. Nakon intravezikalne primjene prijavljeni su (izolirani) slučajevi teških alergijskih reakcija (<0,01%).

Poremećaji funkcije srca

Kardiotoksičnost je ovisna o dozi i nije česta (0,1 do 1%) sve dok se primijenjuju male doze. Kardiotoksičnost se može manifestirati kao aritmija (sinusna tahikardija, SVES, VES) odmah nakon primjene lijeka, dok promjene u EKG-u, uključujući spljošteni T-val i S-T depresiju, mogu trajati dva tjedna nakon terapije. Prijavljena je i po život opasna aritmija.

S povećanjem doze postupno se povećava i mogućnost razvoja kardiomiopatije. To je uglavnom ireverzibilna i često (>10%) po život opasna pojava. Kumulativna doza ne smije biti veća od 550 mg/m². Kao rizični čimbenik mora se uzimati dob veća od 70 i manja od 15 godina. Pokazalo se također da istodobno ili prethodno liječenje mitomicinom C, ciklofosamidom ili dakarbazinom povećava kardiomiopatiju koju izaziva doksorubicin.

Izvišteno je i o (izoliranim) slučajevima (<0,01%) akutnoga zatajivanja lijeve klijetke, AV bloka i bloka grane, kongestivnog srčanog zatajivanja, perikarditisa i sindroma perikarditis-miokarditis. Kardiotoksičnost se može naći nekoliko tjedana ili mjeseci nakon završetka terapije doksorubicinom. Srčani simptomi mogu se pokazati i tokom trudnoće u žena koje su se u prošlosti (unatrag nekoliko do 20 godina) liječile doksorubicinom, čak i onih koje nikad prije nisu

imale znakova srčanih nuspojava. Zabilježeni su slučajevi kongestivnog srčanog zatajivanja i plućnoga edema. Vidi, također, 4.4. "Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi".

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalni poremećaji uključuju mučnine, povraćanje (obje nuspojave vrlo su česte, >10%), proljev (manje je čest, 0,1 do 1%) i bol u trbuhu. Često (1 do 10%) može doći do mukozitisa (stomatitis ili ezofagitis) 5 do 10 dana nakon primjene. U bolesnika koji su primali doksorubicin u kombinaciji s citarabinom dolazilo je do (izoliranih) slučajeva (<0,01%) nekroze kolona s masivnim krvarenjem i teškim infekcijama.

Hepatobilijarni poremećaji

Zabilježena su blaga, prolazna povećanja vrijednosti jetrenih enzima. Istodobno zračenje jetre može dovesti do hepatotoksičnosti koja ponekad može napredovati do ciroze.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo je česta reverzibilna alopecija (>10%). Doksorubicin pojačava i utječe na reakciju normalnih tkiva na zračenje. Do kasnih (engl. recall) reakcija može, također, doći kad se doksorubicin primjenjuje neko vrijeme nakon zračenja. Oniholiza i druge promjene na noktima, poput hiperpigmentacije ili pigmentiranih pruga na noktima, rijetko su zabilježene. Može doći do crvenila lica, ako se injekcija daje prebzo.

Poremećaji bubrežnog i mokraćnog sistema

Dizurija, akutno zatajivanje bubrega, hiperurikemija. Intravezikalna primjena može izazvati sljedeće nuspojave: hematuriju, vezikalnu i uretralnu iritaciju, stranguriju i polakizuriju. Te su nuspojave obično mjerene jakosti i kratkoga trajanja.

Intravezikalna primjena doksorubicina može ponekad uzrokovati hemoragijski cistitis. Ta pojava može izazvati smanjenje kapaciteta mokraćnoga mjehura.

Doksorubicin vrlo često (>10%) mijenja boju mokraće u crvenu.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Može doći do amenoreje i azoospermije.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu davanja

Javljale su se eritematozne pruge uzduž vene najbliže mjestu davanja injekcije. Može doći i do fleboskleroze, poglavito kad se doksorubicin daje u malu venu ili se višekratno daje u istu venu. Ekstravazacija doksorubicina izaziva lokalne toksične učinke, kao što su teška nekroza lokalnoga tkiva, celulitis, tromboflebitis, limfanginitis ili bolna otvrdnuća. Vidi, također, 4.4. "Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi".

4.9. Predoziranje

Akutno predoziranje prate vrlo ozbiljni simptomi uobičajenih nuspojava, posebno mukozitis, leukopenija i trombocitopenija. Ako dođe do predoziranja instilacijskim putem, može se pojačati cistitis. Mjere koje se poduzimaju pri akutnome predoziranju sadržavaju bolničko liječenje teške depresije koštane moždine, tokom kojega se bolesniku daju antibiotici i transfuzija prema uputama onkologa.

Prekoračenje maksimalne doze od 450 - 550 mg/m² uključuje rizik od teške kardiomiopatije s dekompenzacijom. Primjerene mjere treba poduzeti što je moguće prije, kao što je davanje glikozida i diuretika.

Nakon primjene vrlo velike jednokratne doze, unutar 24 sata može doći do degeneracije miokarda.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (citostatici) - antraciklini

ATK: L01DB01

Doksorubicin je antineoplastik iz skupine antraciklina. Izolira se iz kulture *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Studije na životinjama pokazale su antitumorsku aktivnost u nekoliko solidnih i hematoloških tumora. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti rasvijetljen. Osnovni mehanizam sastoji se vjerojatno u inhibiranju topoizomerase II, što za rezultat ima kidanje DNK. Interkalacija i stvaranje slobodnih radikala vjerojatno imaju manju važnost. Redovito je prijavljivana rezistencija na lijek zbog povećane ekspresije gena MDR-1 koji djeluje kao pumpa izbacujući iz stanica višak lijeka.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene doksorubicina slijedi brzi klirens iz plazme ($t_{1/2}=10$ min.) i značajno vezanje za tkiva. Terminalni poluvijek približno je 30 sati.

Dokсорubicin se djelomično metabolizira, većim dijelom u dokсорubicinol, manjim u aglikon, a konjugira se u glukoronid i sulfat. Glavni putovi izlučivanja su žuč i stolica. Oko 10% doze izluči se putem bubrega. Vezivanje dokсорubicina za bjelančevine kreće se u rasponu od 50% do 85%. Volumen distribucije iznosi između 800 i 3,500 l/m².

Dokсорubicin se ne apsorbira nakon peroralne primjene. Ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Narušena funkcija jetre može smanjiti klirens dokсорubicina i njegovih metabolita.

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Nisu poznate pojedinosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrij klorid, kloridna kiselina, natrij hidroksid, voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Alkalne otopine mogu hidrolizirati dokсорubicin. Dokсорubicin nije kompatibilan s heparinom, 5-fluoruracilom, alopurinolom, cefalotinom, deksametazonom, diazepamom, furosemidom, galij nitratom, hidrokortizonom, metotreksatom, otopinom za parenteralnu prehranu, piperacilinom, teofilinom i vinkristinom. Kontakt s aluminijem treba izbjegavati.

6.3. Rok trajanja

Rok trajanja otopine za injekcije dokсорubicina u bočicama od 5 ml i 25 ml iznosi 36 mjeseci.

Otopina se može dalje razrjeđivati (u rasponu od 0,05 mg/ml do 2 mg/ml) s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze. Razrijeđeni dokсорubicin, koji se čuva na temperaturi od 15 do 25 °C i štiti od svjetla, može biti fizički i kemijski stabilan najmanje 7 dana. Mikrobiološki gledano, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja odgovara korisnik, ali ono ne bi smjelo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8 °C ukoliko razrjeđivanje nije obavljeno u kontroliranim i provjerenim aseptičnim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8 °C. Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju kako bi se lijek zaštitio od svjetla.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Dokсорubicin 0,2%, otopina za injekcije pakira se u bočice od 5 ml (10 mg) i 25 ml (50 mg) kao crvenkasto-narančasta, bistra, sterilna otopina, kutija sa 1 bočicom

Materijal za pakiranje: bezbojna staklena bočica (tipa 1) s gumenim čepom (klorobutil guma) obloženim fluoropolimernim filmom, aluminijskim prstenom i polipropilenskim poklopcem.

6.6. Upute za upotrebu/rukovanje

Treba izbjegavati bilo kakav kontakt s otopinom. Tokom pripreme i rekonstitucije mora se primijeniti potpuno aseptična tehnika. Zaštitne mjere uključuju rukavice, masku, sigurnosne zaštitne naočale i zaštitnu odjeću. Preporučuje se primjena digestora s vertikalnim laminarnim strujanjem zraka.

Rukavice treba nositi i tokom primjene. Pri odlaganju treba uzeti u obzir citotoksična svojstva lijeka. Ako otopina dokсорubicina dođe u dodir s kožom, sluznicom ili očima, to mjesto treba odmah pomno isprati vodom. Za čišćenje kože može se koristiti sapun. Oči odmah treba isprati fiziološkom otopinom.

Odlaganje

Sav pribor koji se rabio u pripremi i primjeni Doxorubicina ili je na bilo koji način bio u dodiru s lijekom, mora se ukloniti u skladu s lokalnim uputama za odlaganje citotoksičnih spojeva.

Neiskorišteni lijek uklanja se u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

7. PROIZVOĐAČ

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otopina za injekciju 10 mg/ 5 ml - datum: 27.05.2011.

broj: 04-07.1-611-72/10

Otopina za injekciju 50 mg/ 25 ml - datum: 27.05.2011.

broj: 04-07.1-611-73/10

