

Summary of Product Characteristics**DOXORUBICIN-TEVA, Lyophilized Powder for Injection, 10 mg and 50 mg
Doxorubicin Hydrochloride for Injection, Lyophilized Powder****Кратка характеристика на продукта****ДОКСОРУБИЦИН-ТЕВА, прах за инжекционен разтвор, 10 mg и 50 mg
Доксорубицин хидрохлорид, прах за инжекционен разтвор****1. Търговско име на лекарствения продукт****DOXORUBICIN-TEVA
ДОКСОРУБИЦИН-ТЕВА**

11-8348/11-8349	
15.12.2003	
647/25.11.03	Мерцел

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Doxorubicin Hydrochloride 10 mg, респективно 50 mg
За помощните вещества: виж 6.1.

3. Лекарствена форма

Powder for solution for injection 10 mg/vial
Powder for solution for injection 50 mg/vial

4. Клинични данни**4. 1. Показания**

В комбинация с други антинеопластични лекарства, доксорубицин е показан за предизвикване на регресия при дисеминирани неопластични заболявания:

- остра лимфобластна левкемия (остра лимфоцитна левкемия (с изключение на острата лимфатична левкемия с малък риск при деца));
- остра миелоидна левкемия;
- тумор на Wilms;
- невробластома;
- саркоми на меките тъкани и костите (остеосаркома, Ewing саркома, саркома на меките тъкани при възрастни);
- карцином на гърдата (метастатичен);
- овариален карцином;
- преходно клетъчен карцином на пикочния мехур;
- тиреоиден карцином;
- лимфоми както от Хочкинов, така и от не-Хочкинов тип;
- бронхогенен карцином (при който дребноклетъчният хистологичен тип (small-cell lung cancer) е най-податлив в сравнение с другите клетъчни типове);
- стомашен карцином.



Доксорубицин може да бъде използван интравезикално като самостоятелно средство за лечение и профилактика на повърхностния карцином на пикочния мехур.

4. 2. Дозировка и начин на употреба

Бележки

Този лекарствен продукт не съдържа никакви антимикробни предназначени средства (консерванти) и е предназначен само за еднократна употреба.

Парентералните лекарствени продукти, като настоящият, трябва да бъдат прегледани визуално за неразтворени твърди частици и промяна на цвета преди употреба, когато разтворът и контейнерът позволяват това.

Доксорубицин хидрохлорид е предназначен само за интравенозно приложение.

Препоръчва се лекарството да бъде въведено бавно, директно в шлауха на система за интравенозна инфузия, в която тече 0.9% натриев хлорид за инжекции или 0.5% глюкоза за инжекции, снабдена за предпочитане с игла тип бъртерфлай, въведена в голяма вена. Вените, които са върху ставите или крайниците, с компроментиран венозен или лимфен дренаж, трябва да бъдат избягвани, когато е възможно.

Скоростта на инжектиране зависи от местоположението на вените и от дозата, която трябва да се инжектира, но времето за въвеждане не трябва да бъде по-малко от 3-5 минути (виж също Предупреждения).

Тъй като лекарството действа силно възпалително върху тъканите, трябва да се вземат сериозни предпазни мерки, за да се избегне екстравазация.

Екстравазация може да настъпи със или без придружаващо усещане за парене или горене, дори и ако кръвта се върне добре при пробна аспирация в инфузионната игла. Ако се появят каквито и да е белези или симптоми на екстравазация, приложението на лекарството трябва да бъде незабавно спряно, след което въвеждането да започне наново на друго инфузионно място. Когато видимо настъпи или само се подозира подкожна екстравазация, приложението на доксорубицин трябва незабавно да бъде преустановено, както и да се предприеме веднага съответно лечение според препоръките, изложени по-долу. Препоръчват се следните стъпки:

- Трябва да се направи опит да се аспирира инфилтратата.
- Да се предприеме локално инфилтриране с парентерален кортикостероид и иригация на засегнатото място с изобилно количество натриев хлорид инжекции.
- Да се извърши интермитентно локално прилагане на лед за период от 3 дни.
- Препоръчват се чести прегледи на засегнатата област и консултации със специалист по пластична хирургия, поради прогресиращата природа на екстравазацията.
- Ако започне улцерация, трябва да се обсъди ранна ексцизия на засегнатата област.

Дозировка

Съвременната препоръчана граница на общата доза на доксорубицин хидрохлорид е 550 mg/m^2 . Този лимит е по-малък (400 mg/m^2) при пациенти, които са подложени на радиотерапия в медиастиналната област или получават едновременно лечение с други потенциални кардиотоксични лекарствени продукти (такива като циклофосфамид).



Препоръчана дозова таблица

Обикновената препоръчана дозова таблица е 60-75 mg/m² като единична интравенозна инжекция, приложена на 21-дневни интервали. По-ниска доза се определя при пациенти с неадекватни резерви на костния мозък, дължащи се на напреднала възраст, предшестваща химиотерапия или облъчване, или неопластична инфилтрация на костния мозък.

Алтернативна дозова таблица

- 20 mg/m² приложени като седмични дози.
- 30 mg/m² в течение на 3 последователни дни, повтарящи се на всеки 4 седмици.

Дозировка при чернодробно увреждане

При пациенти с повишен билирубин, дозата на доксорубицин хидрохлорида трябва да бъде редуцирана както следва:

Серумен билирубин 1.2 - 3 mg/dl: 50% от препоръчаната доза.

Серумен билирубин >3 mg/dl: 25% от препоръчаната доза.

Разтваряне на доксорубицин хидрохлорид за инжекции, лиофилизиран прах

Доксорубицин хидрохлорид за инжекции, лиофилизиран прах, трябва да бъде реконституиран при асептични условия чрез разтваряне на съдържанието на флакона в съответно количество стерилна вода за инжекции или 0.9% натриев хлорид инжекции. Всеки милилитър от получения разтвор трябва да съдържа 2 mg доксорубицин хидрохлорид.

Полученият разтвор в стерилна вода за инжекции или 0.9% натриев хлорид инжекции е стабилен в течение на 24 часа при температура под 25°C, предпазен от светлината, или в течение на 48 часа, когато се съхранява в хладилник (2-8°C).

Повърхностен карцином на пикочния мехур

Препоръчаната доза е 50 mg в 50 ml физиологичен разтвор, приложени през стерилен катетър. Първоначално тази доза се дава ежеседмично, по-късно - месечно. Оптималната продължителност на лечението все още не е определена; тя варира от 6 до 12 месеца.

4. 3. Противопоказания

- Изразена миелосупресия, предизвикана от предишно лечение с други антитуморни лекарствени продукти или от радиотерапия.
- Каквото и да е заболяване на сърцето, съществуващо преди появата на лекуваното в момента злокачествено заболяване, макар да няма данни, които да показват, че това сърдечно заболяване е кофактор на повишен риск за лекарствено-индуцирана токсичност за сърцето, която може да се причини от доксорубицин.
- Предшестващо лечение с пълни кумулативни дози доксорубицин, даунорубицин и/или други антрациклини и антрацени.
- Бременност и кърмене (виж също 4. 6. Бременност и кърмене).



4. 4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки

Специални предупреждения

Общи

Доксорубицин е мощно лекарство и трябва да бъде прилаган само под ръководството на лекар, който има опит в използването на противоракови химиотерапевтични лекарства. Трябва да се разполага винаги и без ограничение с всички адекватни диагностични и терапевтични средства и апаратура, за да се осигури съответно мониториране на терапията и да се преодолеят възможните усложнения.

Поради възможната поява на предозиране, целият персонал, ангажиран с лечението, трябва да бъде добре запознат с ясните и строги правила, отнасящи се до правилната употреба на лекарството.

Доксорубицин трябва да бъде прилаган само по интравенозен път. Трябва да се внимава, за да се избягва екстравазация на лекарството; неочаквано погрешно прилагане на доксорубицина може да се последва от тъканно възпаление и некроза в резултат на подкожна екстравазация (виж Дозировка и приложение).

Хематологична токсичност

Левкопенията е преобладаващата проява на хематологичната токсичност. При препоръчаната дозова схема, левкопенията е обикновено преходна, достигаща своя максимален спад 10-14 дни след прилагането на доксорубицин, с възстановяване обикновено около 21-вия ден. Тромбоцитопения и анемия могат също да се появят. Хематологичната токсичност може да изисква намаляване на дозата или прекъсване на терапията, докато броят на кръвните клетки се възстанови до нормата, или тя може да бъде достатъчно тежка, за да даде основание за прекратяване на терапията. Ако се появи силно спадане на броя на кръвните клетки, пациентът трябва да бъде изследван щателно и да се въведе антибиотична терапия, ако има белези на инфекция, може да се окаже необходимо да се прекъсне терапията с доксорубицин през този период. Всяка персистираща тежка миелосупресия може да предизвика суперинфекция или хеморагия. Хематологичният статус на пациента трябва да бъде грижливо мониториран.

Смята се, че лечение с доксорубицин не трябва да бъде започвано или продължавано, когато броят на полинуклеарните гранулоцити е под $2000/\text{mm}^3$. При лечение на остри левкемии тази граница може да бъде поставена по-ниско, в зависимост от обстоятелствата.

Сърдечна токсичност

Трябва да се обърне специално внимание на сърдечната токсичност, предизвикана от доксорубицин. Макар и не често, наблюдавана е остра слабост на левия вентрикул, специално при пациенти, които са получили обща доза от лекарството, надвишаваща препоръчвания напоследък лимит от 550 mg/m^2 . Този лимит се оказва по-малък (400 mg/m^2) при пациенти, които са получавали радиотерапия в медиастиналната област или едновременна терапия с други потенциално кардиотоксични лекарствени продукти, като например циклофосфамид. Общата доза доксорубицин, приложена на отделния пациент, трябва също да се вземе предвид, както и предшестващата или едновременната терапия с подобни вещества, такива като даунорубицин. Конгестивната сърдечна слабост и/или кардиомиопатията могат да бъдат срещнати няколко седмици след прекъсването на терапията с доксорубицин.

Деца са изложени на особен риск от развитието на забавена доксорубицинова кардиотоксичност, при която доксорубицин уврежда растежа на миокарда, докато те



израстват, което води до възможно следващо развитие на конгестивна сърдечна слабост през ранното пълнолетие. Сърдечната слабост често не се повлиява благоприятно от познатите последни достижения на медицинската или физикалната терапия за поддържане на сърцето. Ранната диагноза на индуцираната от лекарството сърдечна слабост се явява съществена за успешното лечение със сърдечни глюкозиди, диуретици, ограничаване на приема на натрий и почивка.

Трябва да се направят ЕКГ изследвания преди започване на лечението с доксорубицин, както и преди всяка доза или курс от терапията, след като е приложена обща доза от 300 mg/m^2 , тъй като може да се появи отведнъж тежка кардиална токсичност, включително фатална кардиотоксичност, без предшестващи ЕКГ промени. Макар че могат да се появят потискане на Т-вълната, St депресия и аритмия и да траят до 2 седмици след приложение на една доза и курс от доксорубицин, тези ефекти не се смятат понастоящем като индикации за прекратяване на лечението с доксорубицин. Индуцираната от доксорубицин кардиомиопатия е съчетана с персистираща редуция в QRS волтажа, удължаване на интервала на систолното време и намаляване на фракцията на изтласкване (определена посредством ехокардиография или радионуклидна ангиография), но никой от тези тестове не се е доказал като идентифициращ в значителна степен онези пациенти, които се доближават до своята максимално толерантна кумулативна доза доксорубицин. Ако резултатите от тези или други тестове показват промени във функцията на сърцето, които се свързват с прилагането на доксорубицин, ползата от продължаването на лечението трябва да бъде преценена спрямо риска от появата на необратими сърдечни увреждания.

При някои пациенти, едно допълнително въздействие на доксорубицин, приложен заедно с циклофосфамид или облъчване в областта на сърцето, причинява фатална кардиотоксичност при обща доза на доксорубицин хидрохлорид по-малка от 550 mg/m^2 .

Докладвано е за появата на остра, заплашваща живота аритмия, в рамките на няколко часа след прилагането на доксорубицин.

Гастро-интестинална токсичност

Стоматит и езофагит (мукозит) могат да се появят при пациенти, получаващи доксорубицин, специално когато е прилаган ежедневно в течение на няколко последователни дни. Стоматитът може да прогресира в рамките на няколко дни до улцерации.

Улцерациите и некрозите на колона, специално на цекума, водещи до кръвоизливи или тежки и възможно фатални инфекции, са откривани при пациенти с тежка миелогенна левкемия, които са получавали комбинирана терапия от доксорубицин и цитарабин.

Специални предпазни мерки

Изискват се близко наблюдение на пациента и обширен лабораторен мониторинг, когато е започнато лечение с доксорубицин. Необходимо е пациентът да бъде хоспитализиран поне през първата фаза на лечението.

Доксорубицин е токсично лекарство и е малко вероятно да се постигне терапевтичен отговор, без да се появят някои признаци на токсичност. Но тази токсичност може да бъде поставена под контрол. Изследвания на чернодробната, хематопоеичната и сърдечната функция трябва да бъдат провеждани преди започването, както и на редовно установени интервали по време на самата доксорубицинова терапия.



Като резултат на екстензивен пуринов кататаболизъм, който следва клетъчната деструкция, подобно на това при другите цитотоксични лекарства, може да се намери хиперурикемия при пациенти, лекувани с доксорубицин; нивата на серумната пикочна киселина трябва да се проследяват. За да се предотврати хиперурикемията или да се минимизира нейната величина, се препоръчва следното: адекватна хидратация, алкализизиране на урината и/или прилагане на алопуринол.

Доксорубицин се екскретира главно през жлъчката и неговата токсичност се засилва при хепатално увреждане, дори при препоръчаната дозировка. Следователно, препоръчва се оценка на чернодробната функция преди прилагането на всяка отделна доза, като се използват конвенционалните клинично-лабораторни изследвания като SGOT (AST), SGPT (ALT), алкална фосфатаза и билирубин.

Доксорубицин придава червено оцветяване на урината за 1-2 дни след приложението; пациентите трябва да бъдат уведомени, че това не е причина за безпокойство.

4. 5. Лекарствени и други взаимодействия

Доксорубицин/Други противоракови лекарствени продукти

Доксорубицин може да потенцира токсичността на други противоракови лекарства. Докладвана е ексацербация на индуцирания от циклофосфамид хеморагичен цистит, както и засилване на хепатотоксичността на 6-меркаптопурина. Доксорубициновата кардиотоксичност се засилва от предварително или едновременно използване на други антрациклини, митомицин С, дакарбазин, дактиномицин и, възможно - циклофосфамид.

Доксорубицин/Барбитурати

Барбитуратите могат да предизвикат ускорен плазмен клирънс на доксорубицина.

Доксорубицин/Фенитоин

Едновременната употреба на доксорубицин с фенитоин води до понижаване на плазмените нива на фенитоина.

Доксорубицин/Ваксини, убит вирус

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от лечението с доксорубицин, антителиният отговор на пациента към ваксината може да бъде намален. Интервалът между прекратяването на медикацията, която причинява имunosупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от силата и типа на причиняващата имunosупресия медикация, която се използва, от вида на заболяването и от други фактори; изчисленията за предполагаемото време за възстановяване на имунния отговор варират от 3 месеца до 1 година.

Доксорубицин/Ваксини, жив вирус

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с доксорубицин, при едновременната употреба на ваксина с жив вирус може да се потенцира репликацията на ваксинния вирус, да се увеличат нежеланите реакции, предизвикани от ваксината и/или може да се намали антителиният отговор на пациента спрямо ваксината; имунизацията на тези пациенти трябва да бъде предприемана само с изключителна предпазливост, след грижлив преглед на хематологичния статус на пациента и само със знанието и съгласието на лекаря, провеждащ лечението с паклитаксел. Интервалът между прекратяването на медикацията, която причинява имunosупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от силата и типа на причиняващата имunosупресия медикация, която се използва, от вида на заболяването и от други фактори; изчисленията за предполагаемото време за възстановяване на имунния отговор варират от 3 месеца до 1 година.



Пациенти с левкемия в ремисия не трябва да приемат ваксини с жив вирус поне 3 месеца след своята последна химиотерапия. В допълнение, при лица, които са в близък контакт с пациента, специално при членове на семейството, имунизацията с орална полио-вирусна ваксина трябва да бъде отложена.

Терапевтични взаимодействия

Доксорубицин/Радиационна терапия

Докладвано е, че радиационно-индуцираната токсичност на миокарда, мукозата, кожата и черния дроб, се повишават от прилагането на доксорубицин.

4. 6. Бременност и кърмене

Употреба при бременност

Не е установена безопасност на употребата на доксорубицин при бременност. Използването на лекарството при бременност изисква потенциалните преимущества за бременната да бъдат внимателно преценени спрямо възможните рискове за плода. Във всички случаи надделява становището, че прилагането на доксорубицин при бременни жени е нежелателно, поради огромния риск от увреждане на плода.

По време на лечение с доксорубицин и до 6 месеца след прекратяването му, е необходимо мъжете и жените, полови партньори, да осъществяват ефективна контрацепция.

Употреба при кърмене

Доксорубицин преминава в човешкото мляко. Поради възможност от появата на сериозни нежелани лекарствени реакции у приемащите майчина кърма кърмачета, кърменето трябва да се преустанови.

4. 7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

При възникване на НЛР, които биха могли да затруднят шофирането и работата с машини, тези дейности не трябва да се извършват.

4. 8. Нежелани лекарствени реакции

Общото мнение е, че нежеланите лекарствени реакции при лечение с доксорубицин могат да бъдат контролирани при компетентно провеждане на лечението.

Хематологични ефекти и сърдечни ефекти

Миелоупресията и кардиотоксичността са дозо-лимитиращите токсичности на терапията с доксорубицин (виж Предупреждения). Острата дозо-лимитираща токсичност е миелосупресията, която е дозово-свързана, предсказуема и обратима. Сърдечни аритмии могат да се появят скоро след прилагане на доксорубицин, но те са обикновено безвредни и не представляват контраиндикация за по-нататъшно използване на лекарството. Главното ограничение за използването на доксорубицин е появата на сърдечна слабост след една кумулативна доза от приблизително 550 mg/m², която може да бъде фатална. Под препоръчаната максимална кумулативна доза, обаче, разпространението на късна сърдечна токсичност е ниско.

Като групово специфична реакция при топоизомеразата II инхибиторите, е възможно развитието на вторична левкемия.

Гастро-интестинални ефекти

Мукозит (включително стоматит), улцерация и некроза на **колона** (виж Предупреждения).



Остро гадене и повръщане се появяват често; те могат да бъдат тежки и могат да бъдат облекчени чрез антиеметична терапия. Понякога се явяват анорексия и диария.

Дерматологични ефекти

Обратима пълна алоpecia почти винаги придружава доксорубициновата терапия; пациентите трябва да бъдат уведомени за този ефект. Поникването наново на коса обикновено започва 2-3 месеца след като доксорубицинът е бил прекъснат. Индуцираната от доксорубицин алоpecia е била редуцирана чрез използване на хипотермия на скалпа преди или в течение на 30 минути след приемането на лекарството от пациента.

Хиперпигментация на леллата на ноктите, пигментиран пояс около ноктите на пръстите на ръцете, кожни гънки и онихолиза са докладвани рядко.

При някои пациенти с предварително облъчване, доксорубицин реактивира латентни ефекти, предизвиквайки еритема с везикуляция, едема, силна болка и влажна десквамация по местата, които предварително са подлагани на радиационна терапия, и които по-нататък ще се възстановят до нормалния си вид.

Локални ефекти

Екстравазацията на доксорубицин предизвиква тежки локални тъканни некрози, а възможно и целулити, появата на мехури, тромбофлебити или болезнена индурация. Докладвана е появата на еритематозни стрии по протежение на вените, близо до инжекционните места.

Свръхчувствителност

Температура, тръпки, уртикария, анафилаксия и кръстосана свръхчувствителност към линкомицин.

Очни

Рядко могат да се наблюдават конюнктивити и сълзене.

Съдови

Наблюдавано е развитието на флебосклероза, специално когато се използват малки вени или когато една единствена вена се използва за повтарящо се приложение. Може да се яви пламтящо зачервяване на лицето ако въвеждането на лекарството при инжектирането е твърде бързо.

Други

Хиперурикемия и много рядко - генерализирана мускулна слабост.

Аменорея, азооспермия.

4. 9. Предозиране

Прояви

Острото предозиране усилва токсичните ефекти с проявите на мукозит, левкопения и тромбоцитопения. Хронично предозиране с кумулативни дози надхвърлящи 550 mg/m² повишава риска от кардиомиопатия и произтичащата от това конгестивна сърдечна слабост.

Лечение

Лечението на острото предозиране се състои в лечение на тежко миелосупресирани пациенти, които се хоспитализират, с антибиотици, трансфузия на тромбоцити и гранулоцити и симптоматично лечение на мукозита. Хемодиализата е неприложима, поради преимущественото излъчване на лекарствения продукт през жлъчката и червата.

Лечението на хроничното предозиране се състои в енергично третиране на конгестивната сърдечна слабост с дигиталисови препарати и диуретици. Препоръчва се използването на периферни вазодилататори.

5. Фармакологични данни

5. 1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства. Противотуморни средства. Цитостатични антибиотици и сродни вещества. Антрациклини и подобни вещества.

АТС-код: L01DB 01

Доксорубицин е онколитично лекарство от групата на антрациклините.

Доксорубицин е цитотоксичен антрациклинов глюкозиден антибиотик, продуциран от *Streptomyces peucetius var. caesius*. Макар че доксорубицин има анти-инфекциозни свойства, неговата цитотоксичност изключва употребата му като анти-инфекциозен агент. Прецизният механизъм на антинеопластичното действие на доксорубицина не е напълно изяснен. Експерименталните данни, обаче, показват, че той има възможност да се свърже към ДНК и да потисне синтеза на нуклеиновите киселини.

Един важен механизъм е вероятно инхибирането на топоизомеразата II, предизвикваща разкъсване на ДНК. Вмъкването и формирането на свободни радикали е вероятно от по-малко значение. Лекарствена резистентност, дължаща се на повишена експресия на MDR-1 гена, енкодиращ мултилекарствена оттичаща помпа, е докладвана редовно.

5. 2. Фармакокинетични свойства

Доксорубицин хидрохлоридът не се абсорбира от гастроинтестиналния тракт и се прилага само парентерално, с изключение на интравезикалното приложение при повърхностен карцином на пикочния мехур. Бидейки извънредно дразнещ за тъканите, той трябва да се прилага интравенозно.

Интравенозното прилагане на доксорубицин се последва от бърз плазмен клирънс ($t_{1/2}=10$ min) и значително тъканно свързване. Терминалният полуживот е приблизително 30 часа.

Доксорубицин се разпространява широко в плазмата и тъканите. Веднага след интравенозно приложение, доксорубицин се абсорбира от клетките и се свързва с клетъчните компоненти, специално с нуклеиновите киселини. Доксорубицин не преминава през кръвно-мозъчната бариера и не достига измерими концентрации в цереброспиналната течност.

Доксорубицин се метаболизира в черния дроб и други тъкани частично, при което се получава главно доксорубицинол, главният метаболит, притежаващ антинеопластична активност, и в по-малка степен — агликон. Увреждане на чернодробната функция може да понижи клирънса на доксорубицина и на неговите метаболити. Доксорубицин се конюгира до глюкоронид и сулфат.

Доксорубицин се екскретира главно в жлъчката; 40-50% от дозата се екскретира в жлъчката или фекалиите в рамките на 7 дни. Около 4-5%, дори 10% от приложената доза се екскретира в урината след 5 дни, главно като неметаболизиран доксорубицин. Свързването на доксорубицин с плазмените протеини варира от 50 до 85%. Обемът на разпределение е 800-3500 l/m².



5. 3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност и карциногенност

При тестване върху експериментални модели е доказано, че доксорубин е мутагенен и карциногенен.

Токсичност върху развитието

Доказано е, че доксорубин е тератогенен при плъхове, а при зайци е ембриотоксичен и причинява аборти.

6. Фармацевтични данни

6. 1. Списък на помощните вещества и техните количества

Материал	Функция	Количество за флакон		Спецификация
		10 mg/флакон	50 mg/флакон	
Lactose monohydrate		50.0 mg	250.0 mg	Действащата в момента Eur. Ph.
Water for Injection	Разтворител	*	*	Действащата в момента Eur. Ph.

*Отстранена при преработката до определени граници

6. 2. Физикохимични несъвместимости

Алкални разтвори могат да хидролизират доксорубина. Доксорубин не трябва да бъде смесван с хепарин или 5-флуороурацил. Трябва да се избягва контакт с алуминий.

Не се препоръчва разтваряне или разреждане на лекарствения продукт с различни от описаните в частта "Дозировка и начин на употреба" разтворители.

6. 3. Срок на годност

Срокът на годност е 2 години от датата на производство.

Реконституираният разтвор в стерилна вода за инжекции или 0.9% натриев хлорид инжекции е стабилен в течение на 24 часа при температура под 25°C, предпазен от светлината, или в течение на 48 часа, когато се съхранява в хладилник (2-8°C).

6. 4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в плътно затворен контейнер, при температура под 25°C. Да се пази от светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6. 5. Данни за опаковката

Флакони по 10 mg и 50 mg.

6. 6. Препоръки при употреба

Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.



БОРАВЕНЕ С ЛЕКАРСТВОТО И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ОТПАДЪЦИТЕ

Трябва да се вземат стриктни мерки за предпазване от инхалиране на частици и излагане на кожата на действието на доксорубицин.

Трябва да се вземат следните специални предпазни мерки за безопасно боравене с лекарството и изхвърляне на отпадъците:

1. Само обучен персонал трябва да приготвя лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с него.
2. Приготовянето трябва да се извършва в специално предназначена за целта зона, в идеалния случай - във вертикален ламинарен флоу бокс (биологически обезопасен кабинет - клас II), с работна повърхност, покрита с адсорбираща хартия за еднократна употреба, с подплатен с пластмасова материя гръб, която да се подменя след работа.
3. Трябва да се носи адекватно предпазно облекло, т.е. ръкавици от PVC, предпазни очила, престилки и маски за еднократна употреба, които да се подменят след работа. В случай на инцидентно попадане на лекарството върху кожата, да се измие обилно със сапун и топла вода; в случай на контакт с лигавиците или очите, незабавно да се приложи стандартната техника на промиване с обилно количество вода и/или физиологичен разтвор.
4. Да се използват приспособления Luer-Lock за всички спринцовки и набори от инструменти и системи за инфузия. Възможното образуване на аерозоли може да бъде намалено чрез използване на големи игли-сонди и игли с клапани.
5. Всички неизползвани материали - игли, спринцовки, флакони и други вещи, които са били в контакт с цитотоксичните лекарства, трябва да бъдат отделени, поставени в двойноподплатени полиетиленови торби и изгорени при температура 1000^oC или повече. Екскретите трябва да бъдат третираны по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с изобилно количество вода.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

5 Basel Street

P.O. Box 3190

Petach Tikva 49131

Israel

Производител:

Pharmachemie BV - Teva Group

Swensweg 5, Haarlem, P.O.Box 552

2003 RN Haarlem, The Netherlands

8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

Регистрационен номер:

DOXORUBICIN-TEVA powd. inj. 10 mg - Рег. № 9800100

DOXORUBICIN-TEVA powd. inj. 50 mg - Рег. № 9800099

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в

Р. България — 17.04.1998

10. Дата на (частична) актуализация на текста - 29.10.2003 г.