

## Кратка характеристика на продукта

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doxorubicin "Ebewe" - 2mg/ml - concentrate for solution for infusion.  
Доксорубицин "Ебеве" - 2mg/ml – концентрат за инфузионен разтвор.

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 2 mg doxorubicin hydrochloride.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Дохорубицин е показан за лечение на следните заболявания: сарком на меките тъкани и остеогенен сарком, болест на Ходжкин и не-Ходжкинов лимфон, остра лимфобластна левкемия, остра миелобластна левкемия, карцином на щитовидната жлеза, гърдата, яйчниците, пикочния мехур, дребноклетъчен карцином на бронхите и невробластом.

Има данни за използване на Дохорубицин интравезикално.

Наблюдава се ефект от лечението с препарата при: множествена миелома, карцином на ендометриума, карцином на шийката на матката, тумор на Wilms, тумори на главата и шията, рак на стомаха, панкреаса, простатата, тестисите и черния дроб.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

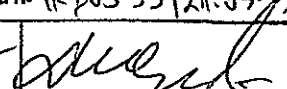
Дохорубицин може да бъде приложен посредством интравенозна (болусна) инжекция в продължение на 2 до 5 минути или бавно инжектиране в инфузия с натриев хлорид 0,9% или с 5% декстроза включена на бърза капка.

Болусната инжекция води до висока плазмена концентрация и вероятно е с по-висока степен на кардиотоксичност.

#### Дозиране при възрастни

*Монотерапия:* дозата зависи от вида на тумора, функционалното състоянието на сърцето и черния дроб, както също и от съпътстващата химиотерапия. Като монотерапия Дохорубицин се използва в дози 60-75 mg/m<sup>2</sup> като еднократна интравенозна инжекция на всеки три седмици. Като алтернативна схема за дозиране може да се използва по 20 mg/m<sup>2</sup> еднократно интравенозно в продължение на три последователни дни, веднъж на всеки три седмици.

Максималната кумулативна доза от 550 mg/m<sup>2</sup> не трябва да бъде превишавана!

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-10539/21.03.2	
669/2.02-05	



Двата режима на дозиране са еднакво ефективни. Препоръчителната доза е 20 mg/m<sup>2</sup> седмично, макар че действителен отговор е бил наблюдаван и с дози между 6 и 12 mg/m<sup>2</sup>.

#### Комбинирана терапия (полихимиотерапия)

Дозата Doxorubicin трябва да бъде намалена при комбинирана терапия с други цитостатични лекарствени препарати с подобна токсичност.

Максималната кумулативна доза е 450 mg/m<sup>2</sup> при пациенти с предхождаща лъчетерапия на медиастинома и със съпътстващо сърдечносъдово заболяване, и при пациенти лекувани с други кардиотоксични, не-антрациклинови онколитичи.

Коригиране на дозата е необходимо при пациенти с нарушена чернодробна функция. Ако нивата на серумния билирубин са увеличени до 12-30 mg, трябва да се приложат 50% от обичайната доза, ако нивата на билирубин са > 30 mg, се прилагат 25% от обичайната доза.

При пациенти с нарушена бъбречна функция не се изисква намаляване на дозата.

При пациенти с повишен риск от развитие на кардиотоксичност, се препоръчва лечение с 24-часова инфузия, а не с болусна инжекция. По този начин, кардиотоксичността може да бъде с по-малка честота, без да се намали терапевтичната ефикасност.

Рискът от развитие на кардиомиопатия нараства с увеличаване на дозата. Максималната кумулативна доза от 450-550 mg/m<sup>2</sup> не трябва да бъде превишавана!

При пациенти, с предхождащо сърдечно-съдово заболяване или с предшестваща радиотерапия на сърцето или медиастинома, кумулативна доза по-висока от 400 mg/m<sup>2</sup> трябва да се избягва. (Мониторирание на сърдечната функция – виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

В комбинация с други противотуморни средства се прилага по 50-75 mg/m<sup>2</sup>. Миелосупресията може да е по-продължителна, поради кумулативния характер на препарата.

#### Дозиране при деца

Дозата при деца трябва да бъде значително намалена, тъй като при тях се наблюдава повишен риск от кардиотоксичност, особено от забавена кардиотоксичност. По време на и след лечението с Doxorubicin, редовно трябва да се следи сърдечната функция. Може да се очаква миелотоксичност, с най-висока точка между 10-14 ден от началото на лечението, но тя обикновено е последвана от бързо възстановяване, поради по-големият резерв от костен мозък при децата, в сравнение с този при възрастните.



### Пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур

При пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур и при карцином на пикочния мехур *in situ*, се препоръчва доза от 50 mg Doxorubicin разтворен в 50 ml изотоничен солеви разтвор, приложена чрез стерилен катетър. Продължителността на лечението варира от 6 до 12 месеца. Дозата се дава седмично, а по-късно месечно.

Ограниченията по отношение на кумулативната доза при интравенозно приложение, не са приложими при интравезикално приложение, тъй като физиологичната абсорбция на Doxorubicin е незначителна.

Специално внимание трябва да се обърне при прилагането на Doxorubicin, тъй като излизане на разтвора извън вената води до тежка некроза и тромбофлебит.

Doxorubicin не трябва да се прилага интратекално или интрамускулно, подкожно и посредством продължителна венозна инфузия. (Doxorubicin не трябва да се смесва с друг медикамент, тъй като е наблюдавано образуване на преципитат при комбиниране с хепарин и 5-Fluorouracil).

### **4.3. Противопоказания**

Doxorubicin е противопоказан при пациенти с изразена миелосупресия (например вследствие на предишно противотуморно лечение), при пациенти прекарвали инфаркт и с остра сърдечна недостатъчност, при пациенти лекувани с максимални кумулативни дози от Doxorubicin и Daunorubicin.

Doxorubicin не трябва да се прилага при предшестващ тежък стоматит.

Doxorubicin е противопоказан при бременност и кърмене.

Doxorubicin не трябва да се използва при данни за свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарственото средство.

Doxorubicin не трябва да се прилага интравезикално при лечение на карцином на пикочния мехур, при пациенти с уретална стеноза, при които не е възможно използването на катетър. Интравезикално приложение не трябва да се използва при лечение на инвазивни тумори, които пенетрират в стената на пикочния мехур, инфекции на пикочните пътища и при възпалителни процеси на пикочния мехур.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лечението с Doxorubicin трябва да се провежда само от квалифициран лекар, с опит в химиотерапията. Препоръчва се хоспитализиране на пациента по време на първоначалната фаза на лечението, поради необходимост от провеждане на лабораторни изследвания. Преди започване на лечението, трябва да се проведат сърдечни, чернодробни и хематологични контролни изследвания.

Често се наблюдават тежко гадене, повръщане и мукозит, които трябва да бъдат лекувани по подходящ начин. Doxorubicin не трябва да се прилага интрамускулно или подкожно!

Трябва да се избягва излизане на разтвора извън вената, тъй като предизвиква тежка некроза на тъканите. В случай на екстравазиране, процедурата трябва да се прекрати и да започне наново в друга вена. Препоръчва се поставяне на лед на мястото на излизане на разтвора. Промиване с физиологичен разтвор, локално приложение на кортикостероиди или разтвор на хидрогенкарбонат (8,4%) и употреба на диметилсулфоксид имат променлив успех. Локално приложение на хидрокортизон крем 1% се счита за благоприятно. Трябва да се потърси консултация с пластичен хирург.

### Кардиотоксичност

Съществува постоянен риск от развитие на антрациклиново индуцирана, кумулативна, дозозависима кардиомиопатия. Следователно, кумулативната доза от 450-550 mg/m<sup>2</sup> не трябва да бъде превишавана! При дози над 450-550 mg/m<sup>2</sup> рискът от развитие на сърдечна недостатъчност нараства значително. Редуцирането на кумулативната доза се явява най-важната предпоставка за избягване на кардиотоксичност причинена от Doxorubicin. Кардиотоксичността се проявява като тахикардия, ЕКГ промени или като сърдечна недостатъчност, която може да възникне няколко месеца/години след преустановяване на лечението. Сърдечната недостатъчност може да се развие без предшестваша ЕКГ промени. Рискът от развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти с рак, третирани с Doxorubicin, остава доживотна. Сърдечната недостатъчност, причинена от Doxorubicin, е възможно да не се подава на лечение чрез конвекционална терапия.

Повишен риск от кардиотоксичност се наблюдава при пациенти, които са били подложени на медиастинална или перикардиална лъчетерапия, при пациенти лекувани с други антрациклини и/или антрацинедини, при пациенти със сърдечносъдово заболяване, при пациенти на пределна възраст (над 70 години), като също при деца под 15 години. Кардиотоксичност може да възникне при дози значително по-ниски от препоръчаните кумулативни такива. Преценяването на тоталната кумулативна доза трябва да бъде индивидуално, като задължително се вземат под внимание предишни или настоящи лечения с други потенциално кардиотоксични медикаменти или терапия с високи дози I.V. Cyclophosphamide, Mitomycin C, Dacarbazine, Daunorubicin или медиастинална или перикардиална лъчетерапия.

В единични случаи, са отбелязвани тежки, животозастрашаващи аритмии както по време на, така и няколко часа след прилагането на Doxorubicin.

Могат да се наблюдават промени в ЕКГ, включващи намаление във волтажа на QRS-вълната и удължен ST-интервал.

Особено внимание се изисква при пациенти с инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, перикардит, аритмия и при пациенти



лекувани с други кардиотоксични препарати, например циклофосфамид. (виж също раздел 4.5.)

Сърдечната функция трябва да се проследи преди, по време на и след химиотерапия с Doxorubicin. Промени в ЕКГ като намаление или негативна Т-вълна, снижаване на ST-сегмена, или аритмия се считат за остри, но транзиторни (обратими) токсични следствия и настъпването им не е причина за спиране на по-нататъшната употреба на медикамента. Продължителен спад в амплитудата на QRS-вълната и удължаване на систоличния интервал, се считат за причинени от антрациклини кардиотоксичност. Лечението с Doxorubicin трябва да спре при спад на волтажа на QRS с 30% или при фракционно скъсяване с 5%.

Най-успешен метод за предвиждане на кардиомиопатия е LVEF-изследване. LVEF-изследване трябва да се проведе преди началото на лечението, като също да се повтори при всяка кумулативна доза от 100 mg/m<sup>2</sup> и при всеки клиничен признак на сърдечна недостатъчност. По правило, абсолютен спад с 10% или спад под 50% при пациенти с нормални първоначални LVEF-стойности е признак за нарушение в сърдечната дейност. При такива пациенти, по-нататъшното лечение с Doxorubicin трябва внимателно да бъде преценено.

#### Миелосупресия

Често се наблюдава тежка миелосупресия, която се изразява главно в намаляване на броя на левкоцитите. Освен това, макар и по-рядко, е било съобщавано за тромбоцитопения и анемия. Миелосупресията достига своя връх обикновено 10-14 дни след прилагането на Doxorubicin и обикновено спада до 21 ден. Терапия с Doxorubicin не трябва да се започва или продължава, в случаите когато броят на полиморфнонуклеарните гранулоцити е под 2000/mm<sup>3</sup>. При лечение на остри левкемия тази граница е по-ниска.

Спиране на приложението на медикамента или намаляване на дозата се изисква при настъпване на тежка миелосупресия, чийто израз е хеморагията и/или тежка суперинфекция.

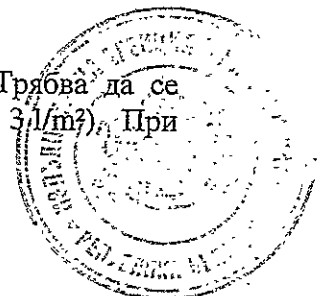
Поради възможност за имуносупресия, трябва да бъдат взети подходящи мерки за избягване на вторична инфекция.

#### Хиперурикемия

Може да настъпи хиперурикемия с последваща нефропатия или остра подагра, като резултат от масивно разпадане на туморни клетки.

Doxorubicin се излъчва главно през черния дроб, което налага преди започване и по време на лечение с Doxorubicin, да се изследват някои чернодробни показатели като SGOT, SGPT, алкална фосфатаза и билирубин, с оглед изключване на нарушения на чернодробната функция.

Трябва да се следи за нивото на пикочна киселина в кръвта. Трябва да се осигури значително поглъщане на течности (дневен минимум 3l/m<sup>2</sup>). При



появата на хиперурикемия може да се наложи използването на ксантиноксидазни инхибитори (Allopurinol).

Преди, по време на и най-малко три месеца след лечението с Doxorubicin, трябва да се вземат строги контрацептивни мерки както при мъжете, така и при жените.

След започване на лечението може да се установи червено оцветяване на урината, което няма клинично значение.

Интравезикално приложение не трябва да се използва за лечение на инвазивни тумори, които пенетрират в стената на пикочния мехур, инфекции на пикочните пътища и при възпалителни процеси на пикочния мехур.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Особено внимание трябва да се обърне на прилагането на Doxorubicin след или заедно с други кардиотоксични и противоракови (по-специално миелотоксични) средства, тъй като съществува потенциален риск от усилване на кардиотоксичността.

При едновременно приложение с Verapamil е възможно повишаване на пиковите концентрации, крайният полуживот и обемът на разпределение на Doxorubicin.

При предхождащо лечение с циклофосфамид, Doxorubicin може да предизвика влошаване на хеморагичен цистит.

Тъй като Doxorubicin бързо се метаболизира и излъчва предимно през билиарната система, при едновременно приложение с хепатотоксични химиотерапевтици (напр. Methotrexate), може да се повиши токсичността на Doxorubicin, вследствие на намален чернодробен клирънс на медикамента.

Едновременната употреба с Cyclosporin във високи дози, може да доведе до взаимно повишаване на серумните нива. Това може да причини увеличена миелотоксичност и тежка имunosупресия.

Инхибитори на цитохром P-450 (например циметидин и ранитидин) могат да повишат метаболизма на Doxorubicin, вследствие на което да се усилят токсичните ефекти. Индуктори на ензима цитохром P-450 (напр. рифампицин, барбитурати) могат да стимулират метаболизма на Doxorubicin, вследствие на което да се намали ефекта на медикамента.

При пациенти, с предшестващо или едновременно провеждано лъчелечение, е налице повишен риск от появата на тежки локални реакции в областта на облъчваното поле.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Doxorubicin има тератогенен и ембриотоксичен ефект (виж също раздел 5.3). Doxorubicin се открива в майчиното мляко. Doxorubicin не трябва да се използва при бременни и кърмещи жени.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и управление на машини

Поради появата на сънливост, гадене или повръщане, препоръчва се да не се шофира и да не се работи с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Миелосупресия (при над 10% от пациентите) и кардиотоксичност (при 1-10% от пациентите) са дозолIMITИРАЩИ нежелани реакции.

Doxorubicin може да потенцира токсичните ефекти на лъчетерапия или на други противотуморни терапии (Streptozocin, Methotrexate, Cyclophosphamide).

#### Доброкачествени и злокачествени образувания

Рядко (>0.01-<0.1%) са били наблюдавани случаи на поява на вторична остра миелоидна левкемия, с или без пре-левкемична фаза, при лечение на пациенти с Doxorubicin в асоциация с ДНК-увреждащи антинеопластични фактори.

#### Кръвотворна система

Много често (над 10%) се наблюдава миелосупресия с транзиторна левкопения, анемия и тромбоцитопения. Миелосупресията е максимално изразена между 10 и 14 ден след прилагането на медикамента.

#### Сърдечносъдова система

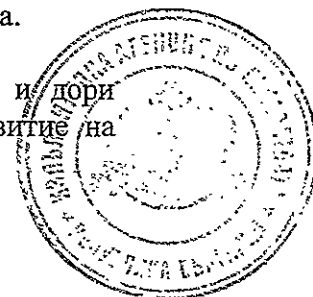
Кардиотоксичност – много често (от 1 до 10%).

Кардиотоксичността може да се прояви като аритмия, непосредствено след прилагането на медикамента, промени в ЕКГ, включващи изглаждане на T-вълната и депресия на ST. Тези прояви могат да продължат до 2 седмици след прилагането на Doxorubicin.

Рискът от възникване на кардиомиопатия се увеличава, в случаи когато общата кумулативна доза надхвърля 450-550 mg/m<sup>2</sup>, но не е изключена появата на необратима конгестивна сърдечна недостатъчност и при прилагане на дози от 240 mg/m<sup>2</sup>.

Пациенти над 70 години и такива под 15 години се считат за рискови фактори. Едновременно или предхождащо лечение с Mitomycin C, Cyclophosphamide или Casarbazine може да усилва доксорубин-индуцирана кардиомиопатията.

Кардиотоксичността, може да се прояви няколко седмици, месеци и дори години след прекъсване на лечението с Doxorubicin. Рискът от развитие на



сърдечна недостатъчност при пациенти с рак, третирани с Doxorubicin, остава доживотна.

Гастроинтестинални смущения - наблюдават се много често (над 10%). Гадене, повръщане, микозит (като стоматит и проктит) и диария най-често възникват 5-10 дни след прилагането на медикамента. Възпалението на гастроинтестиналния тракт може да доведе до улцерация, кръвоизлив и перфорация. Стоматит и проктит най-често настъпват 5-10 дни след началото на лечението и могат да се развият язви с риск за вторична инфекция. Могат също да се засегнат вагината, ректума и хранопровода.

#### Хепатотоксичност

Сравнително често (>1% - <10%).

Описани са случаи на леко, транзиторно повишаване на стойностите на чернодробните ензими. Съпътстващо лъчелечение на черния дроб може да причини тежка хепатотоксичност, понякога прогресираща в цироза.

#### Кожа и подкожни тъкани

Много често (над 10%) се отбелязва обратима алопенция, хиперпигментация на нокътните легла, сбръчкване на кожата, онихолиза.

При излизане на Doxorubicin извън съдовете може да възникнат възпаление, локална болка, изгаряне, тромбоза, в някои случаи и тежки некрози.

Рядко са били наблюдавани реакции на свръхчувствителност, включващи уртикария, пуригус, ангиоедема, втрисане, анафилактични реакции.

Особено внимание се изисква при пациенти с предхождаща, провеждана в момента или предстояща лъчетерапия. Тези пациенти са подложени на повишен риск от локални реакции в облъчваната област ("recall" феномен) при лечение с Doxorubicin.

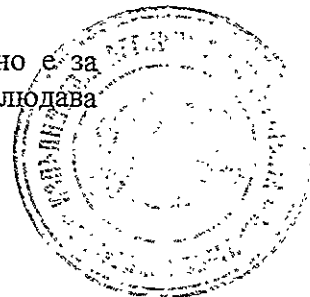
#### Бъбречни и пикочополова система

Сравнително често (>1%-<10%).

При интравезикално приложение, могат да възникнат следните странични реакции: хематурия, везикално и уретално възпаление, странквирия и полиурия. Тези странични реакции са с преходен характер и умерена тежест. В някои случаи, интравезикалното приложение на Doxorubicin може да предизвика хеморагичен цистит. Doxorubicin оцветява урината в червено.

#### Общи

Рядко (> 0.01 - < 0.1%) се наблюдава конюнктивит, сълзене. Съобщено е за тромбоза. Ако инжекцията е направена твърде бързо може да се наблюдава зачервяване на лицето.





#### 4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране наподобяват на разширяване на фармакологичното действие на медикамента. Докладвани са случаи с фатален изход при еднократни дози от 250 mg и 500 mg Doxorubicin. Остро предозиране може да доведе в рамките на 24 часа до миокардна недостатъчност. Може да се наблюдава тежка миелосупресия, която обикновено настъпва 10-14 дни след започване на лечението. До шест месеца след инцидента на предозиране може да възникне сърдечна недостатъчност. В случай на предозиране, лечението е симптоматично. Препоръчва се прилагане на сърдечни гликозиди и диуретици.

Силно изразена миело- и имуносупресия, резултиращи в хеморогии и инфекции, трябва да бъде лекувана в болница. Може да се наложи кръвопреливане.

Хемодиализа е безполезна при отравяне с Doxorubicin, тъй като медикаментът се елиминира предимно чрез жлъчка и фекалии.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

ATC code: L01D B01

Доказана е антинеопластичната активност на медикамента при няколко животински вида и ефективността му при хора, но все още няма прието единно мнение за точния механизъм на противотуморната активност на Doxorubicin и други антрациклинови средства. Предполагат се три основни биохимични механизма: интерполиране в ДНК, свързване с мембраните и метаболитна активация посредством редукция.

Важна причина за неуспех на лечението с Doxorubicin и други антрациклинови средства, е развитието на резистентност. С оглед преодоляване на клетъчната резистентност към Doxorubicin, е предлагано прилагане на калциеви антагонисти, като Verapamil, тъй като главната цел на действие е клетъчната мембрана; Verapamil потиска транспорта през бавния калциев канал и по този начин може да усилва проникването на Doxorubicin в клетката. Chang и сътр. 1989 при проведени *in vitro* проучвания, използвайки три линии панкреатични ракови клетки, доказали, че цитотоксичността на Doxorubicin се потенцира от Verapamil. Авторите също така проучили потенциалната роля на основния метаболит на Doxorubicin, доксорубицинол, който се открива в човешката плазма, но установили, че той не участва в клетъчната акумулация/задръжка на доксорубуцин. Трябва да се подчертае, че при проучвания с опитни животни, комбинираното прилагане на Doxorubicin с Verapamil било свързано с поява на тежки токсични ефекти (Sridhar *et al*, 1992).

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

След венозно приложение на Doxorubicin се наблюдава бързо очистиране на плазмата ( $t_{1/2} = 10 \text{ min.}$ ) и свързване в значителна степен с тъканите. Крайният



полуживот на медикамента е приблизително 30 часа. Doxorubicin се метаболизира, главно до доксорубицинол, в по-малка степен до доксорубицинол-агликон и е свързан с глюкоронид и сулфат. Екскретира се предимно чрез жлъчка и фекалии. Около 10% от приложената доза се елиминира през бъбреците. С плазмените протеини, Doxorubicin се свързва около 50-85 %. Обемът на разпределение на Doxorubicin варира между 800-3500 L/m<sup>2</sup>.

Doxorubicin не се абсорбира след перорално приложение. Doxorubicin не преминава през кръвно-мозъчната бариера.

При увредена функция на черния дроб се понижава клирънсът на Doxorubicin и неговите метаболити.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

LD<sub>50</sub> след еднократна интравенозна болусна инжекция на Doxorubicin при плъхове, мишки и зайци е съответно 12,6, 9,4 and 6 mg/kg.

Ефекти по отношение на телесното тегло били отчитани след прилагане на дози от 2,5 and 5 mg/kg при възрастни и млади плъхове. Резултатите показват повишена токсичност при възрастни плъхове.

Както се очаква, предвид взаимодействието с ДНК и цитотоксичните свойства на препарата, Doxorubicin има мутагенен ефект, като *in vitro* са установени хромозомно увреждане на човешки лимфоцити и канцерогенно действие при животни. Медикаментът притежава също така тератогенни и ембриоцидни свойства. Въпреки, че при приложените *i.v* и *i.p.* дози до 1mg/kg от 7 до 13 ден от бремеността, при мишки и плъхове не са установени доказателства за тератогенност, било отбелязано, че при плъхове, използването на по-висока доза от 2 mg/kg интраперитонеално, предизвикало атрезия на хранопровода и червата, а също така сърдечно-съдови отклонения. При зайци, при венозно приложения на дози до 0,6 mg/kg била отбелязана поява на аборти на 16-18 ден, но не били отбелязани патологични отклонения спрямо плода. При плъхове третирани с 1 до 5 mg/kg Doxorubicin между 6-9 и 10-12 дни било установено пост-натално бъбречно увреждане.

При микроскопско изследване на сърце на пациенти, се откриват тежка кардиомиопатия и редица промени, много от които са възпроизведени при мишки, плъхове, зайци, кучета и маймуни; развитието и характеристиката на измененията при плъхове и зайци силно наподобявала на тези на хора, въпреки че при плъхове кардиомиопатията се развива при по-ниски общи дози отколкото при зайци. Патогенезата е трудна за уточняване, тъй като в сърцето се развиват многобройни биохимични ефекти.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1. Списък на помощни вещества

Hydrochloric acid, sodium chloride, water for injection.

## 6.2. Несъвместимости

Да се избягва контакт с разтвори с алкално рН, тъй като се предизвиква хидролиза на медикамента. Съобщава се за несъвместимост на Doxorubicin с Нерагін и 5-fluорогуасіл. Не се препоръчва смесването му с други лекарствени продукти.

## 6.3. Срок на годност

24 месеца.

## 6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при 2-8°C. Да се съхранява в плътно затворена опаковка! Да се пази от светлина! Разтвора се прилага веднага след изтегляне от флакона. От микробиологична гледна точка, медикаментът трябва да се използва незабавно. В случай, че препаратът не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранение преди употребата на лекарственото средство, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C, освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия.

## 6.5. Вид и съдържание на опаковката

Флакони Ph.Eur. Type I чисто стъкло със сива с тефлоново покритие хлорбутилова гумена запушалка и алуминиева гофрирана капачка.

5 ml флакон: 10 mg doxorubicin hydrochloride.

25 ml флакон: 50 mg doxorubicin hydrochloride.

## 6.6. Инструкции при употреба

За еднократна употреба!

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични средства!

- Персоналът трябва да е квалифициран за работа с цитотоксични средства.
- Бременни не трябва да работят с медикамента.
- При работа с Doxorubicin трябва да се носят предпазни дрехи: защитни очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба.

Всички артикули използвани за прилагане на медикамента или за почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат поставени в подходящи торби за последващо изгаряне при (700°C).



Трябва да се избягва контакт на доксорубицин с кожа и лигавици. При контакт с доксорубицин, засегнатото място трябва да бъде незабавно изплакнато с вода или сапун и вода, или с разтвор на натриев бикарбонат.

При разливане или изтичане на разтвор върху работни плотове, повърхността трябва да бъде третирана с разреден разтвор на натриев хипохлорид, след което измита с вода.

За приготвяне на инфузионни разтвори, се препоръчва използването на натриев хлорид 0,9%, глюкоза 5% или натриев хлорид и глюкоза интравенозна инфузия.

Лечението с Doxorubicin трябва да се провежда само от квалифициран лекар, с опит в цитостатичната терапия..

## **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach  
Austria

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20000084/04.02.2000

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври, 2004.

