



DOXORUBICIN Renewal PhPI 01 05 2003

Листовка към опаковката

**DOXORUBICIN-TEVA, Lyophilized Powder for Injection,  
10 mg and 50 mg  
DOXORUBICIN-TEVA powd. inj. 10 mg  
DOXORUBICIN-TEVA powd. inj. 50 mg**

**ДОКСОРУБИЦИН-ТЕВА, прах за инжекционен разтвор, 10 mg  
ДОКСОРУБИЦИН-ТЕВА, прах за инжекционен разтвор, 50 mg**

**СЪСТАВ**

DOXORUBICIN Lyophilized Powder for Injection, 10 mg и DOXORUBICIN Lyophilized Powder for Injection, 50 mg

Всеки флакон съдържа:

Лекарствено вещество:	Doxorubicin Hydrochloride	10 mg, респективно 50 mg
Помощни вещества:	Лактоза монохидратна Вода за инжекции	50 mg, респективно 250 mg Отстранена при преработката до определени граници

**ДЕЙСТВИЕ**

Доксорубин е онколитично лекарство от групата на антрациклините.

Доксорубин е цитотоксичен антрациклинов глюкозиден антибиотик, продуциран от *Streptomyces peucetius var. caesius*. Макар че доксорубин има анти-инфекциозни свойства, неговата цитотоксичност изключва употребата му като анти-инфекциозен агент. Прецизният механизъм на антинеопластичното действие на доксорубин 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 топоизомераза 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 отгичаща помпа, е докладвана редовно.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА**

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

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

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

Доксорубин се екскретира главно в жлъчката; 40-50% от дозата се екскретира в жлъчката или фекалите в рамките на 7 дни. Около 4-5%, дори 10% от приложената доза се екскретира в урината след 5 дни, главно като неметаболизиран доксорубин.

Свързването на доксорубин с плазмените протеини варира от 50 до 85%. Обемът на разпределение е 800-3500 L/m<sup>2</sup>.

**ПОКАЗАНИЯ**

В комбинация с други антинеопластични лекарства, доксорубин 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);
- оварнален 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.

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



## 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 доксорубин.

Предшестващо лечение с пълни кумулативни дози доксорубин, даунорубин и/или други антрациклини и антрацени.

Бременност и кърмене.

## СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

### Общи

Доксорубин 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.

Доксорубин трябва да бъде прилаган само по интравенозен път. Трябва да се внимава, за да се избягва екстравазация на лекарството; неочаквано погрешно прилагане на доксорубин 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 доксорубин, 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 доксорубин 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 доксорубин 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 доксорубин. Макар и не често, наблюдавана е остра слабост на левия вентрикул, специално при пациенти, които са получили обща доза от лекарството, надвишаваща препоръчания напоследък лимит от  $550 \text{ mg/m}^2$ . Този лимит се оказва по-малък ( $400 \text{ mg/m}^2$ ) при пациенти, които са получавали радиотерапия в медиастиналната област или едновременна терапия с други потенциално кардиотоксични лекарствени продукти, като например циклофосфамид. Общата доза доксорубин, приложена на отделния пациент, трябва също да се вземе пред вид, както и предшестващата или едновременната терапия с подобни вещества, такива като даунорубин. Конгестивната сърдечна слабост и/или кардиомиопатията могат да бъдат срещнати няколко седмици след прекъсването на терапията с доксорубин.

Деца са изложени на особен риск от развитието на забавена доксорубинова кардиотоксичност, при която доксорубин 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 гликозиди, диуретици, ограничаване на приема на натрий и почивка.

Трябва да се направят ЕКГ изследвания преди започване на лечението с доксорубин, както и преди всяка доза или курс от терапията, след като е приложена обща доза от  $300 \text{ mg/m}^2$ , 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 T-вълната, ST депресия и аритмия и да траят до 2 седмици след приложение на една доза и курс от доксорубин, тези ефекти не се смятат понастоящем като индикации за прекратяване на лечението с доксорубин. Индуцираната от доксорубин кардиомиопатия е съчетана с персистираща редукция 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 доксорубин. Ако резултатите от тези или други тестове показват промени във функцията на сърцето, които се свързват с прилагането на доксорубин, ползата от продължаването на лечението трябва да бъде преценена спрямо риска от появата на необратими сърдечни увреждания.

При някои пациенти, едно добавъчно въздействие на доксорубин, приложен заедно с циклофосфамид или облъчване в областта на сърцето, причинява фатална кардиотоксичност при обща доза на доксорубин хидрохлорид по-малка от  $550 \text{ mg/m}^2$ .

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

### Гастроинтестинална токсичност

Стоматит и езофагит (мукозит) могат да се появят при пациенти, получаващи доксорубин, 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 доксорубин и цитарабин.

### Специални предпазни мерки

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

Доксорубин 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, хематопоезичната и сърдечната функция трябва да бъдат провеждани преди започването, както и на редовно установени интервали по време на самата доксорубинова терапия.

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



Доксорубин 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 клинични лабораторни тестове като SGOT (AST), SGPT (ALT), алкална фосфатаза и билирубин. Доксорубин придава червено оцветяване на урината за 1-2 дни след приложението; пациентите трябва да бъдат уведомени, че това не е причина за безпокойство.

### **Бременност и кърмене**

#### **Употреба при бременност**

Не е установена безопасност на употребата на доксорубин 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 доксорубин при бременни жени е нежелателно, поради огромния риск от увреждане на плода.

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

#### **Употреба при кърмене**

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

### **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.

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

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

#### **Хематологични ефекти и сърдечни ефекти**

Миелоупресията и кардиотоксичността са дозо-лимитиращите токсичности на терапията с доксорубин (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 доксорубин, но те са обикновено безвредни и не представляват контраиндикация за по-нататъшно използване на лекарството. Главното ограничение за използването на доксорубин е появата на сърдечна слабост след една кумулативна доза от приблизително 550 mg/m<sup>2</sup>, 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.

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

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

При някои пациенти с предварително облъчване, доксорубин реагира 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 доксорубин предизвиква тежки локални тъкани 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.

#### **Свърхчувствителност**

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

#### **Очи**

Рядко могат да се наблюдават конюнктивити и съзлене.

#### **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.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

#### **Доксорубин/други противоракови лекарствени продукти**

Доксорубин може да потенцира токсичността на други противоракови лекарства. Докладвана е екзацербация на индуцирания от циклофосамид хеморагичен цистит, както и засилване на хепатотоксичността на 6-меркаптопурина. Доксорубининовата кардиотоксичност се засилва от предварително или едновременно използване на други антрациклини, митоминци, дакарбазин, дактиномицин и, възможно - циклофосамид.

#### **Доксорубин/барбитурати**

Барбитуратите могат да предизвикат ускорен плазмен клирънс на доксорубина.



**Доксорубицин/ фенитоин**

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

**Доксорубицин/ваксини, убити вируси**

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от лечението с доксорубицин, антителиният отговор на пациента спрямо приложената ваксина

може да бъде намален. Интервалът между прекъсването на медикацията, която причинява имunosупресията и възстановяването на възможността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от интензитета и типа на използваната медикация, причиняваща имunosупресията, от вида на заболяването и от други фактори; пресмятанията за този интервал варират от 3 месеца до 1 година.

**Доксорубицин-ваксини, живи вируси**

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с доксорубицин, конкурентната употреба на ваксина с живи вируси може да потенцира репликацията на ваксинния вирус, може да повиши нежеланите ваксинални ефекти на вируса на ваксината и/или може да намали антителиния отговор на пациента спрямо ваксината; имунизацията на тези пациенти трябва да бъде предприемана само с извънредно внимание, след грижлив преглед на хематологичния статус на пациента, и само със знанието и съгласието на лекаря, провеждащ лечението с доксорубицин. Интервалът между прекъсването на медикацията, която причинява имunosупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от интензитета и типа на използваната медикация, причиняваща имunosупресията, от вида на водещото заболяване и от други фактори; пресмятанията за този интервал варират от 3 месеца до 1 година.

Пациенти с левкемия в ремисия не трябва да приемат живи вируси най-малко до 3 месеца след тяхната последна химиотерапия. В допълнение, при лица, които са в близък контакт с пациента, специално при членове на семейството, имунизацията с орална полиовирусна 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.

**ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА****Бележки**

Този лекарствен продукт не съдържа никакви антимикуробни предпазни 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<sup>2</sup>. Този лимит е по-малък (400 mg/m<sup>2</sup>) при пациенти, които са подложени на радиотерапия в медиастиналната област или получават едновременно лечение с други потенциални кардиоотоксични лекарствени продукти (такива като циклофосфамид).

**Препоръчана дозова таблица**

Обикновената препоръчана дозова таблица е 60-75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> приложени като седмични дози.
- 30 mg/m<sup>2</sup> 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 пикочен 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.

## **ПРЕДОЗИРАНЕ**

### **Прояви**

Острото предозирание усилва токсичните ефекти с проявите на мукозит, левкопения и тромбоцитопения. Хронично предозирание с кумулативни дози надхвърлящи 550 mg/m<sup>2</sup> повишава риска от кардиомиопатия и произтичащата от това конгестивна сърдечна слабост.

### **Лечение**

Лечението на острото предозирание 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 предозирание се състои в енергично третиране на конгестивната сърдечна слабост с дигиталисови препарати и диуретици. Препоръчва се използването на периферни вазодилатори.

## **БОРАВЕНЕ С ПРЕПАРАТА 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 и изхвърляне на отпадъците:

1. Само обучен персонал трябва да приготвя лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с него.
2. Приготвянето 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 абсорбираща 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 контакт с очите, те трябва да се измият с обилни количества вода или физиологичен разтвор.
4. Да се използват приспособленията Luer-Lock за всички спринцовки и набори от инструменти. 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° C или повече. Екскретите трябва да бъдат третирани по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с изобилно количество вода.

## **ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **Физикохимични несъвместимости**

Алкални разтвори могат да хидролизират доксорубицина. Доксорубицин 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.

### **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).

### **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.

### **Данни за опаковката**

Флакони по 10 mg и 50 mg.

### **Препоръки при употреба**

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

### **Притежател на разрешението за употреба:**

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.  
5 Basel Street  
P.O. Box 3190  
Petach Tikva  
Israel 49131

Регистрационен номер:



DOXORUBICIN-TEVA powd. inj. 10 mg - Per. № 9800100  
DOXORUBICIN-TEVA powd. inj. 50 mg - Per. № 9800099

**Производител:**

Pharmachemie BV - Teva Group  
Swensweg 5, Haarlem, P.O.Box 552  
2003 RN Haarlem, The Netherlands

Дата на последна редакция на листовката – 01.05.2003 г.

