

UPUTSTVO ZA LEK

Adriblastina[®] RD, 10 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

doksorubicin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek je propisan Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Adriblastina RD i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Adriblastina RD
3. Kako se primenjuje lek Adriblastina RD
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Adriblastina RD
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Adriblastina RD i čemu je namenjen

Lek Adriblastina RD je prašak za rastvor za injekciju koji sadrži aktivnu supstancu doksorubicin-hidrohlorid. Pripada grupi lekova koji se nazivaju citotoksični lekovi, koji se primenjuju u hemioterapiji. Lek Adriblastina RD usporava ili zaustavlja rast ćelija koje aktivno rastu, poput ćelija raka, i povećava verovatnoću da te ćelije umru. Ovaj lek pomaže u selektivnom ubijanju ćelija raka, ali ne i ćelija normalnog, zdravog tkiva. Lek Adriblastina RD može da se primenjuje u terapiji kod odraslih osoba i kod dece.

Lek Adriblastina RD se primenjuje u lečenju različitih tipova raka, bilo samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Način na koji se ovaj lek primenjuje zavisi od vrste raka koji se leči.

Lek Adriblastina RD je posebno koristan u terapiji raka dojke i pluća. Pored toga ovaj lek se može primenjivati za lečenje raka tkiva koja stvaraju krv, poput malignih limfoma, leukemija i multiplog mijeloma.

Obratite se Vašem lekaru ukoliko se ne osećate bolje ili ukoliko se osećate lošije.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Adriblastina RD

Lek Adriblastina RD ne smete primati:

- Ukoliko ste **alergični (preosetljivi)** na aktivnu supstancu doksorubicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6) ili na druge slične lekove koji se nazivaju antraciklini ili antracendioni;

Lek Adriblastina RD se ne sme primenjivati intravenski (direktno u venu):

- Ukoliko ste **alergični (preosetljivi)** na aktivnu supstancu doksorubicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6) ili na druge slične lekove koji se nazivaju antraciklini ili antracendioni;
- Ukoliko imate **mali broj krvnih ćelija**, pošto ih primena ovog leka može još više smanjiti;
- Ukoliko ste **prethodno lečeni velikim dozama doksorubicina ili sličnih hemioterapijskih lekova** poput idarubicina, epirubicina ili daunorubicina, pošto ranija terapija ovim ili sličnim lekovima može povećati rizik od neželjenih dejstava na lek Adriblastina RD;
- Ukoliko ste ranije imali **ozbiljnih problema sa srcem**, ili ukoliko sada primete terapiju za lečenje srčanih problema;
- Ukoliko imate **teško oštećenje funkcije jetre**.

Lek Adriblastina RD se ne sme primenjivati direktnim ubrizgavanjem u mokraćnu bešiku ukoliko imate:

- infekciju urinarnog trakta (organi za stvaranje i izbacivanje mokraće),
- zapaljenje mokraćne bešike,
- prisutnu krv u mokraći (hematurija).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite doksorubicin. Vaš lekar će pažljivo proceniti Vaše zdravstveno stanje pre nego što propiše ovaj lek. Pre nego što počnete da primete doksorubicin obavestite Vašeg lekara:

- ukoliko imate ili ste imali problema sa srcem, pre ili u toku radioterapije,
- ukoliko ste primili ili treba da primite živu ili živu atenuisanu vakcinu,
- ukoliko primete ili ste donedavno primali trastuzumab (lek koji se koristi za lečenje određenih tumora). Trastuzumab se može zadržati u Vašem organizmu i do 7 meseci. Kako trastuzumab može da oštetiti srce, ne smete primati doksorubicin do 7 meseci nakon završetka terapije trastuzumabom. Ukoliko se doksorubicin primenjuje pre isteka ovog perioda, neophodno je pažljivo praćenje Vaše srčane funkcije.

Doksorubicin takođe može da dovede i do:

- smanjenja broja krvnih ćelija i funkcije koštane srži,
- izmenjenog rasta ćelija i neplodnosti,
- pojave krvi u urinu (mokraći),
- teškog oštećenja funkcije jetre,
- oštećenja tkiva, uključujući oštećenje tkiva srca, kože, jetre i tkiva koje oblaže telesne šupljine i prolaze,
- stvaranja krvnih ugrušaka koji sprečavaju protok krvi,
- velike vrednosti mokraćne kiseline u krvi.

Za više informacija videti odeljak 4.

Drugi antikancerski lekovi:

Postoji veća verovatnoća da će se javiti problemi ukoliko ste dobijali druge lekove za lečenje raka (kancera), naročito u velikim dozama neposredno pre ili u isto vreme kad i lek Adriblastina RD. Lekar će predvideti potrebno vreme da se oporavite od efekata prethodno primenjenih lekova protiv raka pre nego što započnete terapiju lekom Adriblastina RD. Vaš lekar će želeći da Vas pažljivo prati tokom i nakon terapije (videti odeljak 3).

Drugi lekovi i lek Adriblastina RD

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko primenjujete, nedavno ste primenjivali ili ćete možda primenjivati bilo koje druge lekove. To se naročito odnosi na:

- Neke lekove koji utiču na koncentraciju i klinički efekat doksorubicina (npr. verapamil, fenobarbital, fenitoin, kantarion). Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate neki od sledećih lekova:
- **Ciklosporin** (lek za suzbijanje imunskog odgovora): istovremena primena može pojačati efekte doksorubicina i može dovesti do smanjenja broja ćelija koštane srži i krvnih ćelija tokom dužeg vremenskog perioda (tokom istovremene upotrebe ciklosporina i doksorubicina opisani su i koma i epileptični napadi);
- **Blokatore kalcijumskih kanala** (lekovi koji se koriste u lečenju srčanih oboljenja);
- **Sorafenib** (lek koji se koristi u lečenju inoperabilnog kancera jetre, raka koji se ne može operisati i uznapredovalog kancera bubrega);
- **Paklitaksel** (lek koji može pojačati efekte doksorubicina).

Primena leka Adriblastina RD sa hranom i pićima

Lek Adriblastina RD se primenjuje intravenski tako da uzimanje hrane i pića nije u direktnoj vezi sa primanjem leka.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primite lek Adriblastina RD, jer on može da ošteti plod tokom trudnoće.

Ukoliko ste seksualno aktivni, preporučuje Vam se upotreba efikasne metode zaštite od trudnoće da biste sprečili trudnoću tokom terapije, bilo da ste muškarac ili žena.

Dojenje

Ne treba da dojite dok primete lek Adriblastina RD. Pre nego što počnete terapiju ovim lekom potrebno je da prestanete da dojite, pošto deo leka može dospeti u mleko i može naškoditi Vašem detetu.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Dejstvo doksorubicina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije ispitivano. Možete upravljati vozilima i rukovati mašinama ukoliko se osećate potpuno oporavljeno nakon bolničkog lečenja.

Lek Adriblastina RD sadrži pomoćnu supstancu metilparahidroksibenzoat

Lek Adriblastina RD sadrži pomoćnu supstancu metilparahidroksibenzoat, koji može izazvati alergijske reakcije, čak i odložene, a izuzetno i bronhospazam.

3. Kako se primenjuje lek Adriblastina RD

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Ukoliko Vam je propisan lek Adriblastina RD, primićete ga isključivo pod nadzorom lekara ili medicinske sestare sa iskustvom u primeni hemioterapije.

Lek Adriblastina RD ćete primiti putem infuzije u venu. Doza se određuje uzimajući u obzir Vašu bolest, visinu i telesnu masu. Lekar će na osnovu Vaše visine i telesne mase izračunati površinu Vašeg tela, a na osnovu tog podatka će izračunati dozu (doza se obično izračunava kao „miligrami po kvadratnom metru“ - mg/m²). Vaš lekar će propisati potrebnu količinu leka (dozu) i broj dana terapije u zavisnosti od Vašeg stanja i druge terapije koju možda primite.

Mada ponekad jedan ciklus terapije može biti dovoljan, uobičajeno je da Vaš lekar preporuči naredne cikluse u razmaku od jedne, tri ili četiri nedelje. Možda će biti potrebno nekoliko ciklusa da bi se Vaša bolest stavila pod kontrolu i da biste se Vi bolje osećali.

Lek Adriblastina RD se takođe može primeniti direktno u mokraćnu bešiku, da bi se lečio kancer mokraćne bešike ili radi sprečavanja njegovog ponovnog nastanka posle operativnih zahvata na bešici. Doza zavisi od toga koju vrstu kancera mokraćne bešike imate. Kada se ovaj lek primeni direktno u mokraćnu bešiku, savetuje se da ne pijete nikakvu tečnost tokom 12 sati pre početka terapije kako bi se izbeglo neželjeno razblaživanje leka mokraćom u mokraćnoj bešici. Dodatne informacije vezane za pravilnu primenu leka Adriblastina RD dobićete od strane lekara.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

Redovni pregledi kod Vašeg lekara dok ste na terapiji lekom Adriblastina RD

Vaš lekar će redovno vršiti sledeće preglede:

- **Krvi** - da bi se utvrdilo da li postoji manji broj krvnih ćelija, a to je stanje koje može zahtevati lečenje;
- **Funkcije srca** - oštećenje srca se može javiti kod primene velikih doza leka Adriblastina RD. Oštećenje srca može da bude neotkriveno tokom više nedelja, zato je potrebno da se praćenje funkcije srca nastavi i nekoliko nedelja nakon završetka terapije ovim lekom.
- **Jetre** – prati se putem laboratorijskih analiza krvi (testovi funkcije jetre) da bi se utvrdio mogući štetan uticaj leka Adriblastina RD na funkciju Vaše jetre.
- **Vrednosti mokraćne kiseline u krvi** – lek Adriblastina RD može povećati vrednosti mokraćne kiseline u krvi što može prouzrokovati nastanak gihta. Ukoliko su vrednosti mokraćne kiseline suviše velike može Vam biti propisan još jedan lek za kontrolu ovog stanja.

Ako ste primili više leka Adriblastina RD nego što treba

Primena velikih doza može pogoršati neželjena dejstva poput rana u ustima ili može smanjiti broj belih krvnih ćelija (bela krvna zrnca koja se bore protiv infekcije) i krvnih pločica (koje pomažu u zgrušavanju krvi) u Vašoj krvi. Ukoliko se ovo dogodi, možda će biti potrebno da primite antibiotike ili transfuziju krvi. Rane u ustima se mogu lečiti tako da budu manje neprijatne dok ne zarastu.

Ako ste zaboravili da primite lek Adriblastina RD

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno primite lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ili bolničkom farmaceutu ako mislite da su zaboravili da Vam primene dozu leka.

Ako naglo prestanete da primite lek Adriblastina RD

Lek Adriblastina RD u obliku intravenske injekcije primaćete isključivo u zdravstvenoj ustanovi koja ima obučeno osoblje i neophodne uslove za primenu leka. Vaš lekar će izračunati neophodnu dozu leka i vreme primene, a u skladu sa Vašim stanjem.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Odmah recite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri ukoliko primetite neko od sledećih neželjenih dejstava:

- Osećate vrtoglavicu, povišenu telesnu temperaturu, nedostatak daha sa stezanjem u grudima ili stezanjem grla ili imate osip koji svrbi. Ova vrsta alergijske reakcije može biti veoma ozbiljna.
- Anemiju (smanjen broj crvenih krvnih ćelija) zbog koje se možete osećati umorno i letargično (osećate se pospano, sanjivo, tromo).
- Broj belih krvnih ćelija (koje se bore protiv infekcije) se takođe može smanjiti što povećava mogućnost nastanka infekcije i povišene telesne temperature (groznice). U nekim slučajevima je moguća pojava sepse/septikemije.
- Lek može uticati na krvne pločice (ćelije koje pomažu u zgrušavanju krvi), što može izazvati da Vam se lakše javljaju modrice i krvarenje. Veoma je važno da zatražite savet lekara ukoliko se to desi. Vaš lekar će kod Vas ispitivati broj krvnih ćelija tokom terapije.
- Lek Adriblastina RD takođe može prouzrokovati smanjenu aktivnost Vaše koštane srži.

Druga neželjena dejstva koja se mogu javiti su:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Infekcije,
- Smanjenje apetita,
- Leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija,
- Zapaljenje sluzokože usta, proliv, mučnina ili povraćanje,
- Crvenilo, otok, utrnulost, bol i mravinjanje u dlanovima i stopalima se takođe javlja tokom terapije doksorubicinom,
- Opadanje kose je uobičajeno i može biti veoma obimno. Kod muškaraca brada može prestati da raste. Kosa obično ponovo izraste po završetku terapije,
- Povišena telesna temperatura, slabost, drhtavica,
- Poremećaji na EKG-u (zapisu električne aktivnosti Vašeg srca),
- Povećane vrednosti enzima jetre (što se utvrđuje laboratorijskom analizom krvi) mogu pokazati da li lek ima negativan efekat na Vašu jetru,
- Povećanje telesne mase kod pacijentkinja sa ranim stadijumom raka (kancera) dojke.

Česta neželjena dejstva (mogu se javiti kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Trovanje krvi (sepsa),
- Možete primetiti da Vaše srce nepravilno kuca, uz ubrzanje pulsa. U nekim slučajevima možete primetiti probleme sa srcem nekoliko meseci ili godina nakon završetka terapije,
- Konjunktivitis (koji obično prouzrokuje crvenilo i suzenje očiju), prekomerno stvaranje suza,

- Srčana slabost (insuficijencija) koja može biti povezana sa simptomima kao što su nedostatak daha i oticanje članaka,
- Ubrzanje pulsa, zapaljenje grla i jednjaka, bol u stomaku, osip kože, crvenilo, koprivnjača, nokti i koža mogu izgledati tamniji nego obično,
- Crvenilo i otok mogu se javiti na mestu primene injekcije.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- Embolija (začepljenje krvnih sudova).

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

- Dehidracija, povećane vrednosti mokraćne kiseline u urinu, zapaljenje rožnjače, suzenje očiju, opšta slabost,
- Ubrzanje pulsa, bol u grudima koji može da ukazuje na probleme sa srcem, šok (nizak krvni pritisak i slaba cirkulacija), unutrašnje krvarenje,
- Zapaljenje vena, začepljenje krvnog suda ugruškom (tromboembolija), naleti vrućine,
- Iritacija ili krvarenje u crevima, zapaljenje sluzokože želuca, gorušica, bol ili rane u ustima, koje se mogu pojaviti 3-10 dana nakon terapije, promena boje sluzokože unutar usta,
- Povećana osetljivost kože na sunčevu svetlost,
- Preosetljivost na ozračenju koži usled primene radioterapije (zapaljenska reakcija koja se može javiti ubrzo nakon primene terapije ili nakon par godina od primene terapije), svrab i drugi poremećaji kože,
- Crvena prebojenost urina (koja je normalna i povezana sa bojom leka). Treba da obavestite Vašeg lekara ukoliko ne prođe u roku od nekoliko dana ili ukoliko mislite da u Vašem urinu ima krvi,
- Kod žena doksorubicin može prouzrokovati neplodnost za vreme primene leka. Može doći do prestanka ciklusa, ali bi oni trebalo da se vrate nakon završetka terapije. U nekim slučajevima može se javiti menopauza,
- Kod muškaraca doksorubicin može prouzrokovati odsustvo (azospermija) ili smanjen broj spermatozoida (oligospermija), ali se ova stanja mogu vratiti u normalu nakon završetka terapije. Muškarci i žene koji primaju doksorubicin treba da koriste efikasne metode kontracepcije,
- Kada se daje u kombinaciji sa drugim lekovima protiv raka, kod nekih pacijenata nastaje određena vrsta leukemije (rak belih krvnih ćelija) nakon završetka terapije,
- Iritacija mokraćne bešike ili oštećenje zida bešike (koje se zove nekroza), krv u mokraći, zapaljenje mokraćne bešike sa krvarenjem.

Ukoliko se kod Vas javi neko od prethodno navedenih neželjenih dejstava, ili ukoliko primetite neko drugo neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom Uputstvu, odmah to recite Vašem lekaru.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Adriblastina RD

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Adriblastina RD posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Nakon rekonstitucije, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah. Rastvor leka koji nije iskorišćen treba baciti.

Nakon rekonstitucije, potvrđena je hemijska i fizička stabilnost proizvoda do 24 sata na sobnoj temperaturi i do 48 sati ako se čuva u frižideru.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Uslovi čuvanja rekonstituisanog rastvora za injekcije na temperaturi od 2°C do 8°C, u frižideru mogu da dovedu do formiranja želatinoznog proizvoda. Taj želatinozni proizvod će se opet pretvoriti u blago viskozni do mobilni rastvor posle dva do maksimalno četiri sata temperiranja na kontrolisanoj sobnoj temperaturi do 25°C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Adriblastina RD

Aktivna supstanca: doksorubicin-hidrohlorid.

Jedna staklena bočica sadrži 10 mg doksorubicin-hidrohlorida.

Jedan mililitar rastvora za injekciju nakon rekonstitucije sadrži 2 mg doksorubicin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance:

Prašak za rastvor za injekciju: metilparahidroksibenzoat; laktoza, monohidrat.

Rastvarač za rastvor za injekciju: voda za injekcije.

Kako izgleda lek Adriblastina RD i sadržaj pakovanja

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak za rastvor za injekciju: porozni liofilizat crvene boje.

Rastvarač za rastvor za injekciju: bistar, bezbojan rastvor.

Rastvor za injekciju nakon rekonstitucije: bistar rastvor crvene boje.

Unutrašnje pakovanje gotvog leka je za:

prašak: bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena gumenim zatvaračem od hlorbutil gume i aluminijumskim zatvaračem sa polipropilenskim diskom;

rastvarač (voda za injekcije): ampula od bezbojnog stakla tip I, nominalnog kapaciteta 5 mL sa sistemom otvaranja OPC (*One point cut*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 10 mg), jednu ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 5mL) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole:

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

CORDEN PHARMA LATINA S.P.A.
Via Murillo, 7, Sermoneta (LT), Italija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Februar, 2023.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-04284-21-001 od 28.02.2023.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Doksorubicin je indikovano za lečenje sledećih kancera:

- akutna limfoblastna leukemija
- akutna mijelogeno leukemija
- hronične leukemije
- Hodgkin-ova bolest i non-Hodgkin-ov limfom
- multipli mijelom
- osteosarkom
- Ewing-ov sarkom
- sarkom mekog tkiva
- neuroblastom
- rabdomiosarkom
- Wilms-ov tumor
- kancer dojke, uključujući i adjuvantnu terapiju kod žena sa dokazanim limfnim čvorovima u pazuhu posle resekcije primarnog kancera dojke
- kancer endometrija
- kancer ovarija
- ne-seminomski kancer testisa
- kancer prostate
- kancer bešike in situ
- kancer pluća
- kancer želuca
- primarni hepatocelularni kancer
- kancer glave i vrata
- kancer tireoidne žlezde

Doziranje i način primene

Lek doksorubicin se obično primenjuje kao intravenska injekcija. U određenim indikacijama može se koristiti intravezikalni i intraarterijski način primene leka.

Intravenska primena (i.v.)

Ukupna doza doksorubicina po ciklusu se može razlikovati u odnosu na njegovu primenu u okviru specifičnih terapijskih režima (npr. primenjen samostalno ili u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima) i u odnosu na indikaciju za koju je lek propisan.

Rastvor doksorubicina primenjuje se intravenskim putem kroz sistem za infuziju (*freely running*) (0,9% rastvor natrijum-hlorida ili 5% rastvor glukoze), u trajanju ne manje od 3 minuta i ne više od 10 minuta, da bi se smanjio rizik od tromboze ili perivenske ekstravazacije. Primena doksorubicina u obliku direktne intravenske injekcije se ne preporučuje usled rizika od ekstravazacije, koja se može pojaviti čak i u slučaju adekvatnog vraćanja krvi nakon aspiracije igle (videti odeljak „*Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*” u Sažetku karakteristika leka).

Standardna početna doza

Ukoliko se doksorubicin primenjuje kao monoterapija, preporučena standardna početna doza doksorubicina po ciklusu kod odraslih iznosi 60-90 mg/m² telesne površine. Ukupna početna doza po ciklusu može se primenjivati kao pojedinačna doza ili podeljena na 3 uzastopna dana ili se ukupna doza može podeliti i primeniti prvog i osmog dana. U uslovima normalnog oporavka od toksičnih dejstava izazvanih lekom (posebno depresije koštane srži i stomatitisa), svaki sledeći ciklus primene doksorubicina se može ponavljati na svake 3 do 4 nedelje. Primena doksorubicina jednom nedeljno u dozi od 10-20 mg/m² pokazala se podjednako efikasnom. Ukoliko se doksorubicin primenjuje u kombinaciji sa drugim antitumorskim lekovima, koji imaju slična toksična dejstva, preporučena doza po ciklusu doksorubicina je od 30 do 60 mg/m².

Adjuvantna terapija. U velikoj randomizovanoj studiji koju je sproveo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-15 kod pacijenata sa ranim stadijumom kancera dojke sa zahvaćenim aksilarnim limfnim čvorovima (videti odeljke „*Neželjena dejstva*” i „*Farmakodinamski podaci*” u Sažetku karakteristika leka), intravenski je primenjen AC dozni režim [kombinacija doksorubicina (60 mg/m²) i ciklofosfamida (600 mg/m²)] prvog dana, svakog 21-dnevnog ciklusa. Primenjena su 4 terapijska ciklusa.

Modifikacija doze

Oštećenje funkcije jetre

Smanjenje doze se preporučuje kod pacijenata sa sledećim vrednostima bilirubina u serumu:

Bilirubin 1,2 do 3,0 mg/dL: ½ preporučene početne doze

Bilirubin > 3,0 mg/dL: ¼ preporučene početne doze

Doksorubicin ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak „*Kontraindikacije*” u Sažetku karakteristika leka).

Druge posebne populacije

Manje početne doze i duži intervali između ciklusa mogu biti razmatrani kod pacijenata koji su prethodno lečeni velikim dozama, kod dece, starijih pacijenata, gojaznih pacijenata ili kod pacijenata sa neoplastičnom infiltracijom koštane srži (videti odeljak „*Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*” u Sažetku karakteristika leka).

Intravezikalna primena

Intravezikalna primena doksorubicina može se koristiti u lečenju superficijalnih tumora bešike ili kao profilaksa radi smanjenja rekurencije nakon transuretralne resekcije. Intravezikalna primena doksorubicina nije odgovarajuća u terapiji invazivnih tumora koji penetriraju u mišićni sloj zida bešike. Preporučuje se instilacija 30-50 mg u 25-50 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida. U slučaju lokalne toksičnosti (hemijski cistitis) dozu treba instilirati u 50-100 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida. Pacijenti mogu nastaviti da dobijaju instilacije u intervalima od nedelju dana do mesec dana (videti odeljak „*Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*” u Sažetku karakteristika leka).

Doksorubicin treba instilirati uz pomoć katetera i zadržati ga intravezikalno tokom 1 do 2 sata. Za vreme instilacije pacijenta treba rotirati kako bi vezikalna mukoza karlice ostvarila najintenzivniji kontakt sa rastvorom. Da bi se izbeglo dodatno mešanje (razblaženje) sa urinom, pacijentu treba reći da ne unosi tečnost u periodu od 12 sati pre instilacije. Pacijentu treba objasniti da isprazni bešiku nakon instilacije.

Intraarterijska primena

Doksorubicin se može primeniti i intraarterijski kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom da bi se ispoljio intenzivan lokalni efekat uz smanjenu sistemsku toksičnost. S obzirom na to da je ova tehnika potencijalno ekstremno rizična i može dovesti do masivne nekroze tkiva kroz koje prolazi perfuzija, intraarterijsku primenu treba da obavljaju samo onkolozi koji su potpuno obučeni za ovu tehniku primene leka. Primenjuje se u dozama od 30 do 150 mg/m² u glavno stablo hepatične arterije u intervalima od 3 nedelje do 3 meseca, a veće doze su rezervisane za primenu uz istovremenu ekstrakorporalnu eliminaciju leka. Manje doze su pogodnije za primenu doksorubicina sa jodiranim uljem (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka).

Lista pomoćnih supstanci

Prašak za rastvor za injekciju:
metilparahidroksibenzoat;
laktoza, monohidrat.

Rastvarač za rastvor za injekciju:
voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Doksorubicin ne treba mešati sa drugim lekovima. Treba izbegavati kontakt sa alkalnim rastvorima jer to može dovesti do hidrolize doksorubicina. Doksorubicin ne treba mešati sa heparinom usled hemijske inkompatibilnosti koja može dovesti do precipitacije.

Doksorubicin ne treba mešati sa 5-fluorouracilom (na primer, u istoj kesi za i.v. infuziju ili na Y spoju i.v. infuzione linije) budući da je prijavljeno da su ovi lekovi inkompatibilni u tolikoj meri da može nastati precipitat. Ukoliko je neophodna istovremena terapija doksorubicinom i fluorouracilom, preporučuje se da se infuziona linija ispere između primene ova dva leka. Treba izbegavati kontakt supstance sa aluminijumom.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: dve (2) godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: rastvor nakon rekonstitucije treba odmah upotrebiti. Rastvor leka koji nije iskorišćen treba baciti.

Nakon rekonstitucije, potvrđena je hemijska i fizička stabilnost proizvoda do 24 sata na sobnoj temperaturi i do 48 sati ako se čuva u frižideru.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Uslovi čuvanja rekonstituisanog rastvora za injekcije na temperaturi od 2°C do 8°C, u frižideru mogu da dovedu do formiranja želatinoznog proizvoda. Taj želatinozni proizvod će se opet pretvoriti u blago viskozni do mobilni rastvor posle dva do maksimalno četiri sata temperiranja na kontrolisanoj sobnoj temperaturi do 25°C.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak „Rok upotrebe”.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je za:

prašak: bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena gumenim zatvaračem od hlorbutil gume i aluminijskim zatvaračem sa polipropilenskim diskom.

rastvarač (voda za injekcije): ampula od bezbojnog stakla tip I, nominalnog kapaciteta 5 mL sa sistemom otvaranja OPC (*One point cut*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 10 mg), jednu ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstitucija liofiliziranog praška prilikom pripreme rastvora za intravensku primenu. Rastvoriti prašak u 5 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida ili vode za injekcije (ampula koja sadrži 5 mL vode za injekcije je priložena u pakovanju leka Adriblastina RD). Sadržaj bočice je pod negativnim pritiskom. Da bi se smanjilo formiranje aerosola tokom rekonstituisanja, treba biti posebno pažljiv kad se uvodi igla. Obavezno izbegavati udisanje aerosola nastalog tokom rekonstituisanja.

Date su sledeće zaštitne preporuke zbog toksične prirode ove supstance:

- Osoblje treba da bude dobro obučeno za procedure rastvaranja i rukovanja;
- Trudne žene, koje su deo osoblja, ne bi smele da dolaze u dodir sa ovim lekom;
- Osoblje koje rukuje doksorubicinom treba da nosi zaštitnu odeću: zaštitne naočare, mantil, rukavice i masku za jednokratnu upotrebu;
- Neophodno je da se obezbedi odvojen prostor za rastvaranje leka (najbolje u sistemu sa laminarnim protokom vazduha); radna površina treba da bude pokrivena apsorbujućim papirom sa plastificiranim naličjem za jednokratnu upotrebu;
- Svi predmeti korišćeni za rastvaranje leka, primenu leka, čišćenje, uključujući i zaštitne rukavice, treba da budu odloženi u kese namenjene odlaganju otpada sa velikim rizikom, koje će kasnije biti uništene spaljivanjem na visokoj temperaturi;
- U slučaju prosipanja ili curenja leka, površine se moraju očistiti razblaženim rastvorom natrijum-hipohlorita (1% slobodni hlor), najbolje prvo naneti rastvor a zatim isprati vodom;
- Sav korišćeni materijal treba odložiti na prethodno opisani način;
- U slučaju dodira leka sa kožom, zahvaćeno područje dobro oprati sapunom i vodom ili rastvorom natrijum-bikarbonata. Ipak, ne koristiti oštre četke, koje mogu uzrokovati oštećenje kože.
- U slučaju dodira leka sa okom/očima, podići kapak zahvaćenog oka i oko izdašno ispirati vodom najmanje 15 minuta. Posle ovog postupka neophodna je dodatna kontrola kod lekara.
- Uvek treba oprati ruke posle skidanja zaštitnih rukavica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.