

## UPUTSTVO ZA LEK

**Doxorubicin Ebewe<sup>®</sup>, 10mg/5mL, koncentrat za rastvor za infuziju**  
**Doxorubicin Ebewe<sup>®</sup>, 50mg/25mL, koncentrat za rastvor za infuziju**

**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 pročitacete:**

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

## 1. Šta je lek Doxorubicin Ebewe i čemu je namenjen

Lek Doxorubicin Ebewe je prašak za rastvor za injekciju koji sadrži aktivnu supstancu doksorubicin-hidrochlorid. Pripada grupi lekova koji se nazivaju citotoksični lekovi, koji se primenjuju u hemioterapiji. Lek Doxorubicin Ebewe 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 Doxorubicin Ebewe može da se primenjuje u terapiji kod odraslih osoba i kod dece.

Lek Doxorubicin Ebewe 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 Doxorubicin Ebewe 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 Doxorubicin Ebewe

### Lek Doxorubicin Ebewe 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 Doxorubicin Ebewe se ne sme primenjivati intravenski (direktno u venu):

- Ukoliko imate **mali broj krvnih ćelija**, pošto ih primena ovog leka može još više smanjiti;
- Ukoliko ste **prethodno lečeni visokim 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 Doxorubicin Ebewe;
- Ukoliko ste ranije imali **ozbiljnih problema sa srcem**, ili ako sadaimate terapiju za lečenje srčanih problema;
- Ukoliko imate **teško oštećenje funkcije jetre**.

Lek Doxorubicin Ebewe 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 primenu leka Doxorubicin Ebewe. Pre nego što počnete daimate doksorubicin obavestite Vašeg lekara:

- ukoliko imate ili ste imali problema sa srcem, pre ili u toku radioterapije
- ukoliko ste primili ili treba daimate živu ili živu atenuisanu (oslabljenu) vakcinu.

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)
- ozbiljnog oštećenja jetre

- oštećenja tkiva, uključujući oštećenje tkiva srca, kože, jetre i tkiva koje oblaže telesne šupljine i prolaze
- stvaranja krvnih ugrušaka koji sprečavaju protok krvi
- visokog nivoa 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 karcinoma, naročito u visokim dozama neposredno pre ili u isto vreme kad i lek Doxorubicin Ebewe. Lekar će predvideti potrebno vreme da se oporavite od efekata prethodno primenjenih lekova protiv raka pre nego što započnete terapiju lekom Doxorubicin Ebewe. Vaš lekar će želeći da Vas pažljivo prati tokom i nakon terapije (videti odeljak 3).

### **Drugi lekovi i Doxorubicin Ebewe**

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko koristite, nedavno ste koristili ili ćete koristiti bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se izdaju bez lekarskog recepta. 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 imunološkog 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** (koji se koristi u lečenju inoperabilnog karcinoma jetre, raka koji se ne može operisati i uznapredovalog karcinoma bubrega)
- **Paklitaksel** (koji može pojačati efekte doksorubicina).

### **Primena leka Doxorubicin Ebewe sa hranom i pićima**

Lek Doxorubicin Ebewe 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 Doxorubicin Ebewe jer on može da ošteti plod tokom trudnoće.

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

#### Dojenje

Ne treba da dojite dok primete lek Doxorubicin Ebewe. 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 bolničke terapije.

### **Lek Doxorubicin Ebewe sadrži natrijum**

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

### 3. Kako se primenjuje lek Doxorubicin Ebewe

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

Lek Doxorubicin Ebewe će Vam biti dat 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/m<sup>2</sup>). Vaš lekar će propisati potrebnu količinu leka (dozu) i broj dana terapije u zavisnosti od Vašeg stanja i druge terapije koju možda primete. 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 Doxorubicin Ebewe se takođe može ubrizgati direktno u mokraćnu bešiku, da bi se lečio karcinom mokraćne bešike, ili sprečio njegov ponovni nastanak posle operativnih zahvata na bešici. Doza zavisi od toga koju vrstu karcinoma mokraćne bešike imate. Kada se ovaj lek ubrizgava 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 Doxorubicin Ebewe 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 Doxorubicin Ebewe

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 visokih doza doksorubicina. 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** – prate se analize krvi (testovi funkcije jetre) da bi se utvrdio mogući štetan uticaj leka Doxorubicin Ebewe na funkciju Vaše jetre.
- **Nivoa mokraćne kiseline u krvi** – lek Doxorubicin Ebewe može povećati nivo mokraćne kiseline u krvi što može prouzrokovati nastanak gihta. Ukoliko je nivo mokraćne kiseline suviše visok može Vam biti propisan još jedan lek za kontrolu ovog stanja.

#### Ako ste primili više leka Doxorubicin Ebewe nego što treba

Primena visokih 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 Doxorubicin Ebewe

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno dobijete 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 daju dozu leka.

#### Ako naglo prestanete da primete lek Doxorubicin Ebewe

Lek Doxorubicin Ebewe 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, groznicu, 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.
- Broj belih krvnih ćelija (koje se bore protiv infekcije) se takođe može smanjiti što povećava mogućnost nastanka infekcije i povišene 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.
- Doxorubicin Ebewe 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
- Nedostatak apetita.
- 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.
- Groznica, slabost, drhtavica.
- Poremećaji na EKG-u (zapisu električne aktivnosti Vašeg srca).
- Povišene vrednosti enzima jetre (što se utvrđuje analizom krvi) mogu pokazati da li lek ima negativan efekat na Vašu jetru.
- Povećanje telesne mase kod pacijentkinja sa ranim stadijumom karcinoma dojke.

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

- Trovanje krvi.
- 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 suženje 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 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, povišen nivo mokraćne kiseline u urinu, zapaljenje rožnjače, suženje očiju, opšta nelagodnost.
- 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 sluznice 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.
- Zapaljenske reakcije, koje se mogu javiti ubrzo nakon terapije ili nakon par godina, svrab i drugi poremećaji kože
- Crvena boja 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 uzimanja 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 ili smanjen broj spermatozoida, ali se to može vratiti u normalu nakon završetka terapije. I muškarci i žene koji primaju doksorubicin treba da koriste efektivne 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **5. Kako čuvati lek Doxorubicin Ebewe**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

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

Čuvati na temperaturi od 2°-8°C u frižideru, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Tečnost izvucite iz bočice neposredno pre upotrebe. Sa mikrobiološkog gledišta, lek treba odmah upotrebiti.

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

Sa mikrobiološkog stanovišta, razblaženi 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 h na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

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 bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## 6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### Šta sadrži lek Doxorubicin Ebewe

Aktivna supstanca je: doksorubicin-hidrohlorid.

*Doxorubicin Ebewe, 1x10mg/5mL:* jedna bočica od 5 mL sadrži 10 mg doksorubicin-hidrohlorida

*Doxorubicin Ebewe, 1x50mg/25mL:* jedna bočica od 25 mL sadrži 50 mg doksorubicin-hidrohlorida

Pomoćne supstance su: Hlorovodonična kiselina, 10%; natrijum-hlorid; voda za injekcije.

### Kako izgleda lek Doxorubicin Ebewe i sadržaj pakovanja

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar rastvor crvene boje.

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od smeđeg stakla (tip I) koja sadrži 5mL odnosno 25 mL rastvora za koncentrat za infuziju, sa čepom od halobutil gume (obloženim fluoropolimerom) i aluminijumskom kapičom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu staklenu bočicu i Uputstvo za lek.

Veličina pakovanja:

Jedna bočica od 5 mL sadrži 10 mg doksorubicin-hidrohlorida

Jedna bočica od 25 mL sadrži 50 mg doksorubicin-hidrohlorida

### Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD, Kneginje Zorke 2, Beograd

### Proizvođač:

EBEWE PHARMA GES.M.B.H NFG. KG, Mondseestrasse11, Unterach am Attersee, Austrija

### Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jul, 2019.

### Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

### Broj i datum dozvole:

*Doxorubicin Ebewe 10 mg/5 mL:* 515-01-04566-18-001 od 04.07.2019.

*Doxorubicin Ebewe 50 mg/25 mL:* 515-01-04567-18-001 od 04.07.2019.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

### Terapijske indikacije

Doksorubicin je indikovano za lečenje sledećih karcinoma:

- 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
- karcinom dojke, uključujući i adjuvantnu terapiju kod žena kod kojih je dokazano da su zahvaćeni aksilarni limfni čvorovi nakon resekcije primarnog karcinoma dojke
- karcinom endometrijuma
- karcinom ovarijuma
- ne-seminomski karcinom testisa
- karcinom prostate
- karcinom prelaznih ćelija mokraćne bešike
- karcinom pluća
- karcinom želuca
- primarni hepatocelularni karcinom
- karcinom glave i vrata
- karcinom tiroidne žlezde

### **Doziranje i način primene**

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 (što može dovesti do ozbiljnog celulitisa, stvaranja vezikula i nekroze tkiva). 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 4.4 u Sažetku karakteristika leka).

Doza se obično izračunava na osnovu površine tela. Ukoliko se doksorubicin koristi kao monoterapija, preporučena standardna početna doza doksorubicina po ciklusu kod odraslih iznosi 60-75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Ukupna početna doza po ciklusu može se davati 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. Ukoliko se doksorubicin primenjuje u kombinaciji sa drugim antitumorskim lekovima, koji imaju slična toksična dejstva, može biti potrebno smanjenje doze doksorubicina na 30 do 60 mg/m<sup>2</sup> na svake tri nedelje.

Ukoliko se doza izračunava na osnovu telesne mase, pokazano je da primena doksorubicina u obliku pojedinačne doze na svake tri nedelje u velikoj meri smanjuje neprijatno neželjeno dejstvo, mukozitis. Ipak, postoji uverenje da se primenom ukupne doze podeljene na tri uzastopna dana (0,4-0,8 mg/kg ili 20-25 mg/m<sup>2</sup> svakog dana) postiže veća efektivnost na račun povećane toksičnosti. Ukoliko se doza izračunava na osnovu telesne mase, treba primenjivati pojedinačnu dozu od 1,2-2,4 mg/kg na svake tri nedelje.



Primena doksorubicina jednom nedeljno pokazala se podjednako efikasnom kao i primena jednom u tri nedelje. Kada se lek primenjuje jedanput nedeljno, preporučuje se doza od 20 mg/m<sup>2</sup>, iako je adekvatan odgovor moguće postići i sa dozom od 16 mg/m<sup>2</sup>. Primenom leka jednom nedeljno postiže se smanjenje kardiotoksičnosti.

Može biti potrebno smanjenje doze kod dece, gojaznih i starijih pacijenata.

Lek treba primenjivati u nižim početnim dozama ili sa dužim intervalima između terapijskih ciklusa kod pacijenata koji su prethodno lečeni visokim dozama ili kod pacijenata sa neoplastičnom infiltracijom koštane srži (videti odeljak 4.4 u Sažetku karakteristika leka).

**Adjuvantna terapija.** U velikoj randomizovanoj studiji koju je sproveo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-15* kod pacijenata sa ranim stadijumom karcinoma dojke sa zahvaćenim aksilarnim limfnim čvorovima (videti odeljke 4.8 i 5.1 u Sažetku karakteristika leka), intravenski je primenjen AC dozni režim [kombinacija doksorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) i ciklofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>)] prvog dana, svakog 21-dnevnog ciklusa. Primenjena su 4 terapijska ciklusa.

#### **Poremećaj funkcije jetre**

Kod pacijenata kod kojih postoji oštećenje funkcije jetre, preporučuje se smanjenje doze doksorubicina, prilagođeno tabeli koja sledi:

<b>Koncentracija bilirubina u serumu</b>	<b>Preporučena doza</b>
1,2 do 3 mg/100 mL	50% preporučene doze
>3,0 mg/100 mL	25% preporučene doze

Doksorubicin ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3 u Sažetku karakteristika leka).

#### **Druge posebne populacije**

Niže početne doze i duži intervali između ciklusa mogu bit razmatrani kod pacijenata koji su prethodno lečeni visokim dozama, dece, starijih pacijenata, gojaznih pacijenata ili kod pacijenata sa neoplastičnom infiltracijom koštane srži (videti odeljak 4.4 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 4.4 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 pije 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 sistemska 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. Primenjuje

se u dozama od 30 do 150 mg/m<sup>2</sup> 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 pogodne za primenu doksorubicina sa jodiranim uljem (videti odeljak 4.4 u Sažetku karakteristika leka).

### **Lista pomoćnih supstanci**

Hlorovodonična kiselina, 10%;  
Natrijum-hlorid;  
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.

Tečnost izvucite iz bočice neposredno pre upotrebe. Sa mikrobiološkog gledišta, lek treba odmah upotrebiti.

*Rok upotrebe nakon razblaživanja:*

Sa mikrobiološkog stanovišta, razblaženi 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 h na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi od 2°-8°C u frižideru, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja, videti odeljak Rok upotrebe.

### **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od smeđeg stakla (tip I) koja sadrži 5 mL odnosno 25 mL rastvora za koncentrat za infuziju, sa čepom od halobutil gume (obloženim fluoropolimerom) i aluminijumskom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu staklenu bočicu i Uputstvo za lek.

Veličina pakovanja:

Jedna bočica od 5 mL sadrži 10 mg doksorubicin-hidrohlorida

Jedna bočica od 25 mL sadrži 50 mg doksorubicin-hidrohlorida

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

Isključivo za jednokratnu upotrebu.

Rukovati prema uputstvima za citostatike.

Preporučuje se da se kao infuzioni rastvor koristi natrijum-hlorid 0,9% m/v, 5% glukoza m/v, ili natrijum-hlorid i glukoza (videti odeljak Doziranje i način primene).

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 visokim 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.