

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doxorubicin Teva 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml přípravku Doxorubicin Teva 2 mg/ml obsahuje doxorubicini hydrochloridum 2 mg  
5 ml přípravku Doxorubicin Teva 2 mg/ml obsahuje doxorubicini hydrochloridum 10 mg  
10 ml přípravku Doxorubicin Teva 2 mg/ml obsahuje doxorubicini hydrochloridum 20 mg  
25 ml přípravku Doxorubicin Teva 2 mg/ml obsahuje doxorubicini hydrochloridum 50 mg  
100 ml přípravku Doxorubicin Teva 2 mg/ml obsahuje doxorubicini hydrochloridum 200 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml přípravku Doxorubicin Teva 2 mg/ml obsahuje 3,54 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý červený roztok, pH 2,7-3,3.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Doxorubicin Teva je určen k léčbě následujících nádorů:

- karcinom prsu
- neadjuvantní a adjuvantní terapie osteosarkomu
- pokročilý sarkom měkkých tkání u dospělých
- malobuněčný bronchogenní karcinom
- lymfom Hodgkinova typu
- vysoce maligní lymfom non-Hodgkinova typu
- indukční a konsolidační terapie akutní lymfatické leukémie
- akutní myeloblastická leukémie
- pokročilý mnohočetný myelom
- pokročilý nebo recidivující karcinom endometria
- pokročilý nebo recidivující papilární/folikulární karcinom štítné žlázy
- anaplastický karcinom štítné žlázy
- systematická léčba lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře
- intravezikální profylaxe recidivujícího superficiálního karcinomu močového měchýře po transuretrální resekcii
- recidivující karcinom vaječníků

- Wilmsův tumor (stadium II vysoce maligní varianty, všechna pokročilá stadia III-IV)
- pokročilý neuroblastom

Doxorubicin je často používán i v kombinaci s jinými cytostatiky.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Doxorubicin-hydrochlorid smí být podáván jen pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušenostmi s cytotoxickou léčbou. Také pacienti musí být v průběhu léčby pečlivě a často monitorováni.

Z důvodu vysokého rizika vzniku letální kardiomyopatie se má léčba před každou aplikací individuálně posoudit z hlediska poměru riziko/přínos.

Před zahájením léčby se doporučuje změřit hodnoty jaterních funkcí pomocí běžných jaterních testů jako AST, ALT, ALP a bilirubin a také hodnoty funkce ledvin (viz bod 4.4).

Aby bylo možné posoudit stav srdeční funkce pacienta, má se provést analýza ejekční frakce levé komory (LVEF) pomocí ultrazvuku nebo scintigrafie srdce. Toto vyšetření se provádí před zahájením léčby i po každé akumulované dávce přibližně 100 mg/m<sup>2</sup> (viz bod 4.4).

Intravenózní (i.v.) podání doxorubicinu se musí provádět velmi pečlivě a je vhodné provést aplikaci ve formě volně tekoucí nitrožilní infuze chloridu sodného nebo 5% glukosy po dobu 3-5 minut. Tento způsob minimalizuje riziko trombózy či perivenózní extravazace, která způsobuje závažnou celulitidu, tvorbu puchýřů a nekrózu měkkých tkání. Doxorubicin může být podáván intravenózně jako bolus trvající do několika minut, jako krátkodobá do hodiny trvající infuze nebo kontinuální infuze trvající až 96 hodin. Přímá injekce i.v. se nedoporučuje z důvodu rizika extravazace, k níž může docházet dokonce i při adekvátním zpětném natažení krve do jehly.

Doxorubicin se nesmí podávat intramuskulárně, subkutánně, perorálně nebo intratekálně.

### Intravenózní podání

Dávka se obvykle stanovuje podle plochy povrchu těla (mg/m<sup>2</sup>). Dávkovací režim doxorubicinu se může lišit v závislosti na indikaci (solidní tumory nebo akutní leukemie) a v závislosti na použití specifického léčebného režimu (např. podávání v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími cytotoxickými látkami nebo jako součást multidisciplinární procedury zahrnující kombinaci chemoterapie, chirurgického výkonu a radioterapie a hormonální léčby).

#### Monoterapie

Doporučená dávka je 60-75 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu jako i.v. injekce podávaná jednorázově nebo v rozdělených 2-3 dávkách po sobě následujících podávané i.v. v intervalu 21 dnů. Dávkovací schéma a dávky se mohou přizpůsobit podle protokolu. Pro získání přesných informací o dávkování se obraťte na aktuální léčebný protokol.

#### *Kombinovaná terapie*

Pokud se doxorubicin-hydrochlorid podává v kombinaci s jinou cytostatickou látkou, dávka se má snížit na 30-60 mg/m<sup>2</sup> každé 3-4 týdny.

#### *Maximální kumulativní dávka*

Maximální celková kumulativní dávka 450-550 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (a to včetně použití příbuzných léků jako daunorubicin) se nemá překračovat.

U pacientů trpících souběžně onemocněním srdce, kteří se podrobují ozařování mediastina a/nebo srdce, pacienti dříve léčení alkylujícími látkami a u vysoce rizikových pacientů (např. pacienti s arteriální hypertenzí po dobu delší než 5 let, pacienti po prodělaném koronárním, chlopněvém nebo myokardiálním onemocnění nebo pacienti starší 70 let) nemá maximální celková dávka překročit 400 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla. Srdeční funkce u těchto pacientů má být sledována (viz bod 4.4).

## Zvláštní populace

### *Pacienti s imunosupresí*

V případě imunosuprese se má dávka snížit, alternativní dávkování je 15-20 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu týdně.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

V případě poruchy funkce jater se musí dávkování snížit podle následující tabulky:

Sérový bilirubin	Doporučená dávka
20-50 µmol/l	½ normální dávky
> 50-85 µmol/l	¼ normální dávky
> 85 µmol/l	Přerušeni léčby

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s renální insuficiencí (GFR nižší než 10 ml/min) se podává pouze 75 % plánované dávky.

### *Pacienti s rizikem poruch srdeční funkce*

U pacientů se zvýšeným rizikem srdeční toxicity se má zvážit spíše podání jedné dávky formou 24hodinové kontinuální infuze než formou injekce. Tímto způsobem se může kardiotoxicita snížit, aniž by byla snížena terapeutická účinnost přípravku. U těchto pacientů má být před každou léčebnou kúrou změřena ejekční frakce.

### *Pacienti s omezenou rezervou kostní dřeně nesouvisející s daným onemocněním*

U pacientů, kteří mají v anamnéze myelosupresiva, se může dávkování snížit. Jejich rezerva kostní dřeně totiž nemusí být dostatečná.

### *Starší pacienti*

U starších pacientů může být třeba dávkování snížit.

### *Pediatrická populace*

Vzhledem ke značně vysokému nebezpečí kardiotoxicity, kterou vyvolává doxorubicin u dětí, se mají použít určité maximální kumulativní dávky, které závisí na věku pacientů. U menších dětí (do 12 let) se za maximální kumulativní dávky obvykle považuje 300 mg/m<sup>2</sup>, zatímco u dospívajících pacientů (nad 12 let) je maximální kumulativní dávka stanovena na 450 mg/m<sup>2</sup>. Pro kojence nebylo maximální kumulativní dávkování zatím stanoveno, lze však předpokládat ještě nižší snášenlivost.

Dávkování u dětí má být sníženo, protože je u nich zvýšené riziko kardiotoxicity, zejména pozdní. Nástup myelotoxicity lze předpokládat za 10 až 14 dnů po zahájení léčby. Obrat' se na aktuální léčebné protokoly a odbornou literaturu.

### *Oběžní pacienti*

U oběžních pacientů může být nutné zvážit snížení počáteční dávky nebo prodloužení intervalu mezi dávkami (viz bod 4.4).

## **Intravezikální podání**

Intravezikálně podaný doxorubicin-hydrochlorid může být použit k léčbě superficiálních tumorů močového měchýře nebo jako profylaxe ke snížení rekurence po transuretrální resekcii (TUR). Doporučená dávka pro intravezikální léčbu je 30-50 mg v 25-50 ml fyziologického roztoku k instilaci. Optimální koncentrace se pohybuje okolo 1 mg/ml. Roztok má být v močovém měchýři ponechán 1 až 2 hodiny. Během této doby se má pacient každých 15 minut otočit o 90°. Aby se předešlo nepřiměřenému naředění močí, má být pacient poučen, aby 12 hodin před instilací nepil žádné tekutiny (to může snížit tvorbu moče až na 50 ml/h). Instilace se může opakovat v intervalu 1 týdne až 1 měsíce podle toho, zda je léčba terapeutická nebo profylaktická.

Poznámka: Dávkování S-lipozomálního doxorubicinu a (konvenčního) doxorubicinu se liší. Tyto dvě formy není možné zaměňovat.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, jiné antracykliny nebo antracendiony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### *Kontraindikace při intravenózním podání*

- přetrvávající myelosuprese a/nebo těžká stomatitida, která je navozena předchozí chemoterapií a/nebo radiací (včetně pacientů s vysokým rizikem krvácení)
- akutní systémová infekce
- závažná porucha funkce jater
- závažné arytmie, zhoršená funkce srdeční, akutní infarkt myokardu, předchozí infarkt myokardu, akutní zánětlivé onemocnění srdce
- předchozí léčba s maximální kumulativní dávkou doxorubicinu, daunorubicinu, epirubicinu, idarubicinu a/nebo jiných antracyklinů či antracendionů (viz bod 4.4)
- kojení

#### *Kontraindikace při intravezikálním podání*

- invazivní tumor s penetrací do močového měchýře (kromě T<sub>1</sub>)
- infekce močového traktu
- záněty močového měchýře
- problémy s katetrizací
- hematurie
- kojení

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### *Obecné upozornění*

Doxorubicin se smí podávat jen pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušenostmi s cytotoxickou léčbou. Také pacienti musí být v průběhu léčby pečlivě a často monitorováni.

Pacienti se mají před zahájením léčby doxorubicinem zotavit z akutní toxicity způsobené předchozí cytotoxickou léčbou (jako je stomatitida, neutropenie, trombocytopenie a generalizované infekce).

Pečlivé sledování potenciálních klinických komplikací se má provádět zvláště u starších pacientů, u pacientů s anamnézou onemocnění srdce nebo se supresí kostní dřeně, nebo u pacientů, kteří prodělali léčbu antracykliny nebo ozařování mediastina.

Před léčbou doxorubicinem nebo v jejím průběhu se doporučují provádět následující vyšetření (jejich frekvence bude záviset na celkovém zdravotním stavu pacienta, na dávce a na souběžné medikaci):

- RTG plic a hrudníku a EKG
- pravidelné sledování srdeční funkce (LVEF pomocí např. EKG, UKG a MUGA skenu)
- vyšetření ústní dutiny a hltanu k zjištění změn na sliznici
- krevní obraz: hematokrit, trombocyty, diferenciální počet leukocytů, SGPT, SGOT, LDH, bilirubin, kyselina močová

Pacienti mají být informováni, že po podání přípravku může být moč načervenalá.

Nauzea, zvracení a mukozitida jsou často velmi závažné, je třeba jim předcházet a v případě potřeby je vhodně léčit.

Systémová clearance doxorubicinu je u obézních pacientů (> 130 % ideální tělesné hmotnosti) snížena (viz bod 4.2).

#### Srdeční funkce

Kardiotoxicita představuje riziko léčby antracykliny, které se může manifestovat časnými (tedy akutními) nebo pozdními (tedy opožděnými) změnami.

*Časné (akutní) změny:* Časná kardiotoxicita doxorubicinu je představována především sinusovou tachykardií a/nebo abnormalitami na EKG, jako jsou nespecifické změny ST úseku a T vlny. Byly popsány také tachyarytmie, včetně předčasných komorových kontrakcí a komorové tachykardie, bradykardie, stejně tak atrioventikulární a ramínkové blokády. Tyto změny většinou nepředznamenávají rozvoj pozdní toxicity a obecně nepředstavují důvod k přerušení léčby doxorubicinem. Avšak redukce amplitudy QRS vlny a prodloužení systolického intervalu se považuje za signál kardiotoxicity vyvolané antracyklinem. Zpravidla je u pacientů s normálními iniciálními hodnotami LVEF příznakem horšící se srdeční funkce absolutní pokles  $\geq 10\%$  nebo pokles pod  $50\%$ . V takových případech se musí kontinuální léčba doxorubicinem pečlivě zvažovat.

*Pozdní (opožděné) změny:* Pozdní kardiotoxicita se většinou objevuje pozdě v průběhu léčby doxorubicinem nebo 2 až 3 měsíce po jejím ukončení, byly však popsány i změny pozdější, několik měsíců až let po ukončení terapie. Pozdní kardiomyopatie se projevuje snížením LVEF a/nebo známkami a příznaky kongestivního srdečního selhání, jako jsou dyspnoe, plicní edém, gravitační otoky, kardiomegalie a hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální výpotek a galop. Byly hlášeny i změny subakutní, jako je perikarditida/myokarditida. Život ohrožující městnavé srdeční selhání je nezávažnější formou antracykliny vyvolané kardiomyopatie a představuje toxicitu limitující kumulativní dávku léku.

Předtím, než pacienti podstoupí léčbu doxorubicinem, mají být zhodnoceny jejich srdeční funkce, které pak musí být sledovány po celou dobu terapie, aby se tak snížilo riziko vzniku závažného srdečního postižení. Riziko může být sníženo pravidelným monitorováním LVEF v průběhu léčby s jejím okamžitým přerušením v případě první známky zhoršení funkce. Příslušné kvantitativní metody pro opakované hodnocení srdečních funkcí (hodnocení LVEF) zahrnují radionuklidovou angiografii (MUGA) nebo echokardiografii (ECHO). Doporučuje se zhodnocení výchozího stavu srdeční funkce pomocí EKG a buď MUGA nebo ECHO vyšetření, hlavně u pacientů s rizikovými faktory pro zvýšenou kardiotoxicitu. Opakované ECHO nebo MUGA zhodnocení LVEF má být prováděno hlavně u vyšších kumulativních dávek antracyklinů. Technika užitá k hodnocení funkcí má být konzistentní po celou dobu sledování pacienta.

Pravděpodobnost rozvoje městnavého srdečního selhání, odhadovaná kolem  $1\%$  až  $2\%$  při kumulativní dávce  $300\text{ mg/m}^2$ , pomalu roste až do celkové kumulativní dávky  $450\text{--}550\text{ mg/m}^2$ , poté se riziko srdečního selhání prudce zvyšuje. Nedoporučuje se tedy překračovat maximální kumulativní dávku  $550\text{ mg/m}^2$ .

Rizikové faktory pro srdeční toxicitu zahrnují aktivní či latentní kardiovaskulární onemocnění, předchozí či současnou radioterapii mediastinální/perikardiální oblasti, předchozí terapii antracykliny nebo antracendiony a současné užívání přípravků potlačujících srdeční kontraktilitu nebo kardiotoxických látek (např. trastuzumab) a věk nad 70 let. Antracykliny včetně doxorubicinu nemají být podávány v kombinaci s dalšími kardiotoxickými léky, pokud nejsou pacientovy srdeční funkce pečlivě monitorovány (viz bod 4.5). Pacienti, kterým jsou podávány antracykliny po ukončení léčby jinými kardiotoxickými látkami, zvláště takovými, které mají dlouhý biologický poločas, jako je trastuzumab, mohou být také vystaveni zvýšenému riziku kardiotoxicity. Hlášený biologický poločas trastuzumabu je variabilní. Trastuzumab může přetrvávat v oběhu až po dobu 7 měsíců. Proto se lékaři mají vyhnout zahájení terapie antracykliny až po dobu 7 měsíců po ukončení léčby trastuzumabem, pokud je to možné. Pokud se antracykliny použijí dříve, doporučuje se, aby byly srdeční funkce pacienta důkladně monitorovány.

U pacientů léčených vysokými kumulativními dávkami a u pacientů s rizikovými faktory musí být srdeční funkce pečlivě sledovány. Kardiotoxicita doxorubicinu se však může projevit i při nižších kumulativních dávkách či u pacientů bez kardiálních rizikových faktorů.

Děti a dospívající mají po léčbě doxorubicinem zvýšené riziko rozvoje pozdní kardiotoxicity. Ženy mají vyšší riziko než muži. Ke sledování těchto účinků se doporučuje následné pravidelné sledování srdečních funkcí.

Je pravděpodobné, že toxicita doxorubicinu a ostatních antracyklinů a antracendionů se sčítá.

#### *Hematologická toxicita*

Doxorubicin může vést k myelosupresi (viz bod 4.8). Doxorubicin se nemá použít v případě závažné myelosuprese; je nezbytné snížit dávku nebo podávání přípravku odložit.

Je třeba dbát na to, aby závažná infekce a/nebo epizoda hemoragie byly léčeny rychle a efektivně. Před zahájením léčby doxorubicinem musí být stávající infekce залечены.

Před každým cyklem terapie doxorubicinem a během něj má být vyhodnocen hematologický profil pacienta, včetně diferenciálního počtu leukocytů. Hlavním projevem hematologické toxicity doxorubicinu je reverzibilní na dávce závislá leukopenie a/nebo granulocytopenie (neutropenie), které představují nejčastější akutní toxicitu limitující dávku tohoto přípravku. Leukopenie a neutropenie obecně dosahují svého maxima mezi 10. a 14. dnem po aplikaci. Počet leukocytů/neutrofilů se ve většině případů navrácí k normálním hodnotám do 21. dne. Může se též objevit trombocytopenie a anémie. Klinické důsledky závažné myelosuprese zahrnují horečku, infekce, sepsi/septikémii, septický šok, krvácení, hypoxii tkání či úmrtí.

#### *Sekundární leukemie*

Sekundární leukemie, s preleukemickou fází či bez ní, byla popsána u pacientů léčených antracykliny. Sekundární leukemie je častější, pokud jsou tyto přípravky podávány spolu s cytostatiky poškozujícími DNA, pokud byli pacienti předléčeni cytotoxickými látkami, nebo pokud byly dávky antracyklinů postupně zvyšovány. Tyto leukemie mohou mít 1-3letou latenci.

#### *Gastrointestinální poruchy*

Doxorubicin způsobuje nauzeu a zvracení. Mukozitida/stomatitida se obecně objevují časně po zahájení léčby a pokud jsou závažné, mohou během několika dnů progredovat do slizničních ulcerací. Většina pacientů se z těchto nežádoucích účinků zotaví do třetího týdne terapie.

Doporučuje se antiemetická profylaxe.

Poznámka: U probíhajících zánětlivých onemocnění, ulcerací nebo průjmu se doxorubicin použít nemůže.

#### *Jaterní funkce*

Hlavní cestou eliminace doxorubicinu je hepatobiliární systém. Před léčbou doxorubicinem a během ní má být sledována sérová hladina celkového bilirubinu. Pacienti se zvýšenou hladinou bilirubinu mohou mít nižší clearance přípravku, která může vést k vyšší celkové toxicitě. U těchto pacientů se doporučují nižší dávky (viz bod 4.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí dostat doxorubicin (viz bod 4.3).

#### *Syndrom nádorového rozpadu*

Doxorubicin může způsobovat hyperurikémii jako důsledek rozsáhlého katabolismu purinů, který v případě vysoké nádorové zátěže doprovází lékem způsobený rychlý rozpad nádorových buněk (syndrom nádorového rozpadu). Po zahájení léčby mají být vyhodnoceny krevní hladiny kyseliny močové, draslíku, vápníku, fosfátu a kreatininu v krvi. Hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem k prevenci hyperurikémie mohou snížit riziko možných komplikací syndromu nádorového rozpadu.

U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin bude pravděpodobně nezbytné snížit dávku přípravku (viz bod 4.2).

#### *Kombinace s jinou cytotoxickou léčbou*

Doxorubicin-hydrochlorid může potencovat toxicitu jiné protinádorové léčby (viz bod 4.5). Byla hlášena exacerbace hemoragické cystitidy indukované cyklofosfamidem a zvýšená hepatotoxicita merkaptopurinu. Též byla hlášena radiačně indukovaná toxicita (myokard, sliznice, kůže a játra). Stejně jako u ostatních cytotoxických látek byly během léčby doxorubicinem hlášeny případy tromboflebitidy a tromboembolické příhody, včetně plicní embolie (v některých případech fatální) (viz bod 4.8).

#### *Kancerogenita, mutagenita a zhoršení fertility*

V testech *in vitro* a *in vivo* byl doxorubicin genotoxický a mutagenní. Doxorubicin může způsobit neplodnost během podání přípravku (viz body 4.6 a 5.3).

#### *Účinky v místě aplikace*

Aplikace do malé žíly či opakovaná aplikace do téže žíly mohou vést ke vzniku flebosklerózy. Riziko vzniku flebitidy/tromboflebitidy v místě injekce lze snížit dodržováním doporučeného způsobu aplikace (viz bod 4.2).

#### *Extravazace*

Paravenózní chybná injekce má za následek lokální nekrózu a tromboflebitidu. Pocit pálení v oblasti infuzní jehly svědčí pro paravenózní aplikaci.

Pokud dojde k extravazaci, musí být infuze nebo injekce okamžitě zastaveny; jehla má být krátkodobě ponechána na místě, a poté po krátké aspiraci musí být odstraněna.

V případě extravazace zahajte intravenózní infuzi dexrazoxanu nejpozději 6 hodin po extravazaci (dávkování a další informace viz SmPC dexrazoxanu). V případě, že je dexrazoxan kontraindikován, doporučuje se aplikovat 99% dimethylsulfoxid (DMSO) lokálně na plochu dvakrát větší než je zasažená oblast (4 kapky na 10 cm<sup>2</sup> povrchu kůže) a opakovat to třikrát denně po dobu nejméně 14 dnů. V případě potřeby je třeba zvážit debridement. Kvůli antagonistickému mechanismu má být oblast po aplikaci DMSO ochlazována (vazokonstrikce vs. vazodilatace), např. ke snížení bolesti.

Nepoužívejte DMSO u pacientů, kteří dostávají dexrazoxan k léčbě extravazace vyvolané antracykliny. Další opatření byla v literatuře zpracována kontroverzně a nemají žádnou konkrétní hodnotu.

#### *Vakcinace*

Podání vakcín se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Podávání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům s imunitou oslabenou chemoterapeutickými látkami včetně doxorubicinu může vést k závažným nebo fatálním infekcím. U pacientů léčených doxorubicinem je třeba se vyhnout očkování živou vakcínou. Mohou být podány usmrcené nebo inaktivované vakcíny; reakce na takové vakcíny však může být snížena.

Během léčby doxorubicin-hydrochloridem se pacienti mají vyhnout kontaktu s osobami, které byly v nedávné době očkovány proti dětské obrně.

#### *Intravezikální podání*

Podání doxorubicinu intravezikálně může vést k příznakům chemické cystitidy (jako je dysurie, polyurie, nykturie, strangurie, hematurie, nekróza stěny měchýře).

Obtíže při katetrizaci vyžadují zvláštní pozornost (například uretrální obstrukce způsobená rozsáhlým intravezikálním tumorem). Intravezikální podání je kontraindikováno u tumorů, které pronikly do močového měchýře (mimo T1).

#### Pomocné látky

##### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje 18 mg sodíku v 5ml lahvičce, což odpovídá 0,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 mg sodíku v 10ml lahvičce, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 89 mg sodíku v 25ml lahvičce, což odpovídá 4,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 354 mg sodíku v 100ml lahvičce, což odpovídá 17,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Doxorubicin je hlavním substrátem cytochromu P450 CYP3A4 a CYP2D6 a P-glykoproteinu (P-gp). Byly hlášeny klinicky významné interakce s inhibitory CYP3A4, CYP2D6 a/nebo P-gp (např. verapamil) vedoucí ke zvýšené koncentraci a zvýšenému klinickému účinku doxorubicinu. Naopak induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, fenytoin, třezalka tečkovaná) a P-gp mohou snížit plazmatické hladiny doxorubicinu a mohou tak vést ke snížení účinnosti.

Doxorubicin-hydrochlorid používaný v kombinaci s cyklosporinem může vyžadovat úpravu dávkování. Při současném podávání cyklosporinu se clearance doxorubicinu snižuje asi o 50 %. Velikost AUC doxorubicinu se zvětší o 55 % a AUC doxorubicinolu bude větší o 350 %. Při této kombinaci se tedy doporučuje 40% snížení dávky doxorubicinu. Cyklosporin, podobně jako verapamil, inhibuje CYP3A4 i P-glykoprotein, čímž lze vysvětlit interakce a výsledné zvýšení nežádoucích účinků. Literární údaje naznačují, že přidání cyklosporinu k doxorubicinu vede k hematologické toxicitě silnější a delší než té, která byla pozorována u doxorubicinu samotného. Při současném podání cyklosporinu a doxorubicinu byly rovněž zaznamenány kóma a epileptické záchvaty.

Bylo také prokázáno, že cimetidin snižuje plazmatickou clearance a zvyšuje AUC doxorubicinu.

Doxorubicin je užíván především v kombinacích s jinými cytotoxickými látkami. Může dojít k aditivní toxicitě postihující především kostní dřev/hematologické a gastrointestinální účinky (viz bod 4.4). Použití doxorubicinu v kombinované chemoterapii s jinými potenciálně kardiotoxickými látkami (např. fluoruracil, cyklofosfamid nebo paklitaxel), podobně jako souběžná léčba látkami ovlivňujícími srdce (např. blokátory vápníkového kanálu), vyžaduje sledování srdečních funkcí v celém průběhu terapie.

Paklitaxel, pokud je podán dříve než doxorubicin, může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací doxorubicinu a/nebo jeho metabolitů. Určité údaje ukazují, že tento účinek se sníží, je-li antracyklin podán dříve než paklitaxel.

Použití trastuzumabu v kombinaci s antracykliny (jako je doxorubicin) je spojeno s vysokým rizikem kardiotoxicity. Trastuzumab a antracykliny se v současné době nemají používat v kombinaci, kromě dobře kontrolovaných klinických studií s monitorováním srdeční funkce (viz bod 4.4).



Předchozí i stávající léčba látkami ovlivňujícími funkci kostní dřeně (např. cytostatika, sulfonamidy, chloramfenikol, fenytoin, deriváty amidopyrinu, antiretrovirové látky) může vést k závažným poruchám krvetvorby. Dávkování doxorubicinu se musí v případě potřeby změnit. Toxické účinky léčby doxorubicinem se mohou zvyšovat v kombinaci s jinými cytostatiky (např. cytarabinem, cisplatinou, cyklofosfamidem). Při kombinovaných terapiích s cytarabinem byly hlášeny nekrózy tlustého střeva s masivním krvácením a závažnými infekcemi.

Hepatotoxicita doxorubicinu se může zvyšovat jinými hepatotoxickými látkami (např. merkaptopurinem).

Doxorubicin je silný radiosenzibilizující látka („radiosensitizer“) a nové vzplanutí („recall phenomena“) příznaků vyvolaných doxorubicinem může být život ohrožující. Kardiotoxicitu nebo hepatotoxicitu doxorubicinu může zvyšovat jakákoli předchozí, souběžná nebo následná radioterapie.

Léčba doxorubicinem může zvýšit hladinu kyseliny močové v séru, a proto bude možná nezbytné přizpůsobit dávku přípravků snižujících hladinu kyseliny močové.

Doxorubicin může snižovat biologickou dostupnost digoxinu.

Současné užití doxorubicin-hydrochloridu snižuje absorpci antiepileptik (např. karbamazin, fenytoin, valproát).

Během léčby doxorubicin-hydrochloridem nemají být pacienti očkováni a také se mají vyhnout kontaktu s osobami, které byly v nedávné době očkovány proti dětské obrně.

Doxorubicin se váže na heparin a fluoruracil. Proto je možná precipitace a ztráta účinku obou látek. Více podrobností viz bod 6.2.

Při současné léčbě sorafenibem v dávce 400 mg dvakrát denně byly pozorovány jak zvětšení AUC (21 % - 47 %) doxorubicinu, tak hodnota AUC beze změny. Klinický význam těchto nálezů není znám.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Fertilita*

U žen může doxorubicin vyvolávat během podání neplodnost. Může také vyvolat amenoreu. Po ukončení léčby se ovulace a menstruace znovu objevují, i když se může vyskytnout předčasná menopauza.

Mužům léčeným doxorubicinem se nedoporučuje během léčby a do 6 měsíců po jejím ukončení počít dítě a mají se zajímat o možnost kryokonzervace spermií ještě před zahájením léčby, protože doxorubicin může navodit ireverzibilní neplodnost.

Doxorubicin je mutagenní a může vyvolávat chromozomální poškození lidského spermatozoa. Oligospermie nebo azospermie mohou být trvalé; avšak v některých případech docházelo k návratu počtu spermií do normálu. K tomu může docházet až několik let po ukončení léčby. Muži podrobující se léčbě doxorubicinem mají používat účinná antikoncepční opatření.

##### *Těhotenství*

Během těhotenství se doxorubicin nemá podávat. Obecně se cytostatika mohou podávat během těhotenství pouze v případech přesné indikace a přínos pro matku musí vyvážit možné riziko pro plod. Ve studiích na zvířatech doxorubicin vykazoval embryotoxické, fetotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Během léčby a 6 měsíců po jejím ukončení mají muži i ženy používat účinnou antikoncepci. Ženy nemají otěhotnět během léčby a do 6 měsíců po jejím ukončení.

##### *Kojení*

Je prokázáno, že doxorubicin přechází do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě tedy nelze vyloučit. Protože je použití doxorubicinu během kojení kontraindikováno, musí se kojení v průběhu léčby doxorubicinem přerušit (viz bod 4.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie vlivu tohoto přípravku na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Protože se často vyskytuje nauzea a zvracení, mají být pacienti varováni před řízením a obsluhou strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Léčení doxorubicinem způsobuje často nežádoucí účinky a některé z nich jsou natolik závažné, že si vyžadují pečlivé sledování pacienta. Frekvence a druh nežádoucích účinků jsou ovlivňovány rychlostí podání a dávkováním. Suprese kostní dřeně je akutní nežádoucí účinek vyžadující snížení dávky, většinou však je přechodného charakteru. Klinickými příznaky účinku doxorubicinu na kostní dřeň a hematologickou toxicitu mohou být horečka, infekce, sepse/septikémie, septický šok, krvácení, hypoxie tkání nebo úmrtí. Téměř u všech pacientů se vyskytuje nauzea a zvracení společně s alopecii.

Intravezikální podání může způsobit následující nežádoucí účinky: hematurii, podráždění močového měchýře a močové trubice, strangurii a polakisurií. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle střední závažnosti a nepřetrvávají dlouho.

Podání doxorubicinu do močového měchýře může někdy vyvolat hemoragickou cystitidu, čímž se může zmenšit jeho kapacita.

Extravazace může vést k těžké celulitidě, vezikaci, tromboflebitidě, lymfangitidě a k lokální nekróze tkání, což může vyžadovat chirurgické zákroky (včetně kožních štěpů).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže, rozdělené podle orgánových systémů a absolutní frekvence (všechny hlášené případy). Frekvence jsou definované jako:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $\leq 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (nelze ji z dostupných údajů odhadnout).

##### *Infekce a infestace*

Velmi časté: Infekce.

Časté: Sepce/septikémie.

##### *Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*

Méně časté: Akutní lymfatická leukemie

Akutní myeloidní leukemie.

U pacientů léčených antracykliny (včetně doxorubicinu) byla pozorována sekundární leukemie (někdy) s preleukemickou fází nebo bez ní. Sekundární leukemie se vyskytuje častěji, pokud je přípravek podáván v kombinaci s cytostatiky poškozujícími DNA (viz bod 4.4).

##### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Velmi časté: Myelosuprese zahrnující leukopenii, neutropenii, trombocytopenii, anémii.

Jedním z nejčastějších nežádoucích účinků vyžadujících omezení dávky je myelosuprese, která může být závažná. Projevuje se hlavně snížením počtu leukocytů. Leukopenie se vyskytovala téměř u 75 % pacientů s adekvátní rezervou kostní dřeně, kteří se léčili dávkou  $60 \text{ mg/m}^2$  BSA v odstupech 21 dní. Hlášeny byly také trombocytopenie, neutropenie a anémie, i když to bylo méně často. V souvislosti s výskytem suprese kostní dřeně se objevovaly i superinfekce (velmi časté) a krvácení. Myelosuprese obvykle kulminuje 10 až 14 dní po podání doxorubicinu a ustupuje většinou v období mezi 21. až 28. dnem. Pokud se objeví trombocytopenie nebo anémie, pak to je ve stejném období, avšak obvykle nejsou tak závažné (viz bod 4.4).

*Poruchy imunitního systému*  
Vzácné: Anafylaktické reakce.

*Endokrinní poruchy*  
Velmi vzácné: Návaly horka.

*Poruchy metabolismu a výživy*  
Velmi časté: Snížení chuti k jídlu.  
Velmi vzácné: Hyperurikemie.

*Poruchy oka*  
Časté: Konjunktivitida.  
Není známo: Keratitida, zvýšené slzení.

*Srdeční poruchy*  
Velmi časté: Kardiotoxicita.  
Časté: Život ohrožující kongestivní (dilatační) kardiomyopatie (po kumulativní dávce 550 mg/m<sup>2</sup>).  
Sinusová tachykardie, ventrikulární tachykardie, tachyarytmie, supraventrikulární a ventrikulární extrasystoly, bradykardie, arytmie.  
Asymptomatické snížení ejekční frakce levé komory.  
Velmi vzácné: Nespecifické změny EKG (změny ST úseku, nízká voltáž, dlouhé QT intervaly).  
Ojedinelé případy život ohrožujících arytmii, akutní levostranné selhávání, perikarditida, syndrom fatální perikarditidy/myokarditidy.  
Atrioventrikulární blokáda, blokáda ramének.

Doxorubicin je kardiotoxický. Riziko, že se kardiotoxické nežádoucí účinky projeví, se zvyšuje během radiační terapie mediastinální oblasti i po ní, po předchozí léčbě potenciálně kardiotoxickými látkami (např. antracykliny, cyklofosfamid) a u starších pacientů (nad 60 let) nebo u pacientů s projevy arteriální hypertenze (viz bod 4.4).

Kardiotoxický účinek doxorubicinu se může projevovat dvojím způsobem:

#### *Akutní typ*

Akutní nežádoucí účinky se objevují většinou prvních 24 až 48 hodin po zahájení léčby, nezávisle na velikosti dávky a jsou pro ně charakteristické následující symptomy: přechodná arytmie (častá), zvláště pak sinusová tachykardie (častá) a supraventrikulární a ventrikulární extrasystoly. Ty jsou (velmi vzácně) charakterizovány nespecifickými změnami EKG (ST změny, nízká voltáž a dlouhé QT intervaly).

Tyto změny jsou obecně reverzibilní a jejich výskyt není kontraindikací pro opakované podání doxorubicinu. Do několika hodin po podání doxorubicinu se však mohou objevit život ohrožující arytmie; v ojedinělých případech se vyskytlo akutní selhání levé komory, perikarditida nebo syndrom fatální perikarditidy s myokarditidou.

#### *Pozdní typ*

Pozdní nežádoucí účinky se manifestují projevy kumulativní orgánové toxicity závislé na dávce, které jsou obecně nevratné a často život ohrožující. Často se projevují jako kongestivní (dilatační) kardiomyopatie s příznaky selhání levé komory do několika měsíců po ukončení léčby. Poprvé se však kardiotoxicita může projevit dokonce až několik let po ukončení léčby; její výskyt se zvyšuje s celkovou kumulativní dávkou (viz bod 4.4).

#### *Cévní poruchy*

Časté: Krvácení.  
Méně časté: Tromboembolie.  
Není známo: Šok.  
Tromboflebitida.

## Flebitida.

### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Není známo: Bronchospasmus.

### *Gastrointestinální poruchy*

Velmi časté: Gastrointestinální porucha.  
Průjem.  
Nauzea, zvracení.  
Mukozitida, stomatitida, esofagitida, kolitida.  
Časté: Bolest břicha.  
Méně časté: Gastrointestinální krvácení.  
Nekróza tlustého střeva s masivním krvácením a závažnými infekcemi při kombinované terapii s cytarabinem.  
Velmi vzácné: Žaludeční eroze/vředy.  
Ulcerace sliznic (ústa, hltan, jícn, zažívací trakt).  
Hyperpigmentace ústní sliznice.

Emetogenní potenciál doxorubicinu je vysoký; poměrně silná nauzea a zvracení se objevují asi u 80 % pacientů již první den léčby, ale i později, když není poskytnuta žádná profylaktická léčba (viz bod 4.4).

### *Poruchy jater a žlučových cest*

Není známo: Hepatotoxicita (někdy přecházející do cirhózy).  
Přechodné zvýšení jaterních enzymů.

### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

Velmi časté: Alopecie (je závislá na dávce a ve většině případů je reverzibilní).  
Zarudnutí.  
Fotosenzitivita.  
Syndrom palmoplantární erytrodysesezie.  
Časté: Lokální hypersenzitivní reakce ozářené kůže ("radiation recall reaction").  
Svědění.  
Kopřivka.  
Exantém.  
Hyperpigmentace kůže a nehtů.  
Vzácné: Onycholýza.  
Extravazace (mohou způsobovat závažnou celulitidu, vezikaci, tromboflebitidu, lymfangitidu a lokální nekrózu tkání).  
Velmi vzácné: Akrální erytém.  
Tvorba puchýřů.  
Není známo: Aktinická keratóza.

### *Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně*

Není známo: Artralgie.

### *Poruchy ledvin a močových cest*

Velmi časté: Červené zbarvení moči.  
Časté: Dysurie.  
Chemická cystitida po intravezikálním podání (s dysurickými obtížemi jako je dráždění močového měchýře, močové trubice, dysurie, strangurie, polakisurie, hematurie, křeče močového měchýře, hemoragická cystitida).  
Velmi vzácné: Akutní renální selhání (izolované případy).

Hyperurikemie s následnou nefropatií, kterou způsobuje masivní rozpad tumoru.

*Poruchy reprodukčního systému a prsu*

Velmi vzácné: Amenorea.  
Oligospermie.  
Azoospermie.

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Velmi časté: Pyrexie.

Astenie.

Zimnice.

Méně časté: Dehydratace.

Vzácné: Závratě.

Rekace v místě injekce (lokální erytematózní reakce podél žíly, bolest, flebitida, fleboskleróza).

Není známo: Malátnost.

*Vyšetření*

Velmi časté: Snížení ejakční frakce, abnormality na EKG, změny hladin aminotransferáz, zvýšení tělesné hmotnosti (hlášeno u pacientů s časným karcinomem prsu léčených adjuvantní terapií obsahující doxorubicin (klinická studie NSABP B-15).

*Zranění, otravy a procedurální komplikace*

Není známo: Radiační poškození (kůže, plíce, jícen, sliznice trávicího traktu, srdce), které se může po zhojení znovu objevit při podávání doxorubicinu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Akutní předávkování doxorubicinem vede k závažné myelosupresi (především leukopenii a trombocytopenii), obvykle 10-14 dní po předávkování, ke gastrointestinálním toxickým účinkům (především mukozitidě) a akutním změnám srdečních funkcí, které se mohou vyskytnout během 24 hodin. Léčba zahrnuje intravenózní antibiotika, transfuzi granulocytů a trombocytů a léčbu gastrointestinálních symptomů a srdečních účinků. Je třeba zvážit přesun pacienta do sterilní místnosti a použití hemopoetického růstového faktoru.

Jednorázové dávky 250 mg a 500 mg doxorubicinu se ukázaly jako fatální.

Chronické předávkování s kumulativní dávkou přesahující 550 mg/m<sup>2</sup> zvyšuje riziko kardiomyopatie a může vést k srdečnímu selhání, které má být léčeno běžnými postupy. Opožděné srdeční selhání může nastat až šest měsíců po předávkování.

Terapie hemodialýzou bude pravděpodobně u intoxikace zbytečná, neboť doxorubicin má velmi vysoký distribuční objem a pouze 5 % dávky se eliminuje ledvinami.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antracykliny a příbuzné látky, ATC kód: L01DB01.

Doxorubicin se řadí do skupiny antracyklinů a jde o cytostatické antibiotikum izolované z kultur *Streptomyces peuceotius*, var. *caesius*. V současnosti se připravuje semisynteticky z daunorubicinu. Doxorubicin má silně iritační účinek na tkáň.

Biologická účinnost doxorubicinu se přičítá vazebné schopnosti jeho DNA, která vede k inhibici enzymatického systému životně důležitého pro replikaci DNA a transkripci DNA. Blokáda buněčného cyklu se zdá být maximální ve fázi S a mitóze; inhibice však byla zjištěna i během jiných fází buněčného cyklu.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním podání je eliminace doxorubicinu charakterizována třífázovou eliminací z plazmy s konečným poločasem okolo 30 hodin. Distribuční objem je přibližně 25 l/kg. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 70%.

Nejvyšší koncentrace léčivého přípravku je přítomna v plicích, játrech, slezině, ledvinách, srdci, tenkém střevě a kostní dřeni. Doxorubicin nepřechází hematoencefalickou bariérou.

Doxorubicin je rychle metabolizován a hlavním metabolitem je méně aktivní 13-dihydroderivát doxorubicinolu. Do 5 dní se přibližně 5 % vyloučí močí, zatímco 40-50 % je vyloučeno žlučí do 7 dnů.

Porucha funkce jater může snížit eliminaci látky.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Kancerogeneze a mutagenese*

Literatura o studiích na zvířatech prokazuje, že doxorubicin ovlivňuje fertilitu, je embryotoxický a fetotoxický a teratogenní. Jiné údaje ukazují na mutagenitu doxorubicinu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný, kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524), voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Doxorubicin se nesmí mísit s heparinem, neboť to vede k precipitaci. Dokud nebudou dostupné podrobné informace o mísitelnosti, nemá se doxorubicin mísit s jinými přípravky než s těmi, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

Popsány byly následující inkompatibility:

Aminofylin, cefalotin, dexametazon, fluoruracil, hydrokortizon.

### **6.3 Doba použitelnosti**

*Lahvička před otevřením*

2 roky

*Po prvním otevření*

Po prvním otevření ihned použijte.

*Po naředění*

Chemická a fyzikální stabilita po naředění na koncentraci 0,5 mg/ml v infuzním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo v infuzním roztoku glukosy o koncentraci 50 mg/ml (5%) byla prokázána na dobu 7 dnů při pokojové teplotě (15-25 °C) a ochraně před světlem a při 2-8 °C.

Po naředění na koncentraci 0,05 mg/ml musí být přípravek použit okamžitě.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání přípravku po naředění, viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Doxorubicin Teva 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je dodáván v lahvičkách o obsahu 5 ml (10 mg), 10 ml (20 mg), 25 ml (50 mg) nebo 100 ml (200 mg), které obsahují červený čirý sterilní roztok.

Primární obal: bezbarvé skleněné lahvičky (třídy I) o objemu 5, 10, 25 a 100 ml s chlorbutylovou zátkou s inertní fluoropolymerovou (PTFE) vrstvou na vnitřní straně a hliníkovým uzávěrem pokrytým barevným polypropylenovým potahem.

Velikost balení: krabičky s lahvičkou obsahující 5, 10, 25 nebo 100 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Doxorubicin může být podáván jako intravenózní infuze, která je naředěná do non-PVC infuzního vaku na koncentraci v rozmezí 0,05 mg/ml až 0,5 mg/ml infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzním roztokem glukosy 50 mg/ml (5%).

Personál musí být vyškolen ve správných technikách rekonstituce a zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky. Těhotné ženy nesmí pracovat s tímto léčivým přípravkem. Personál manipulující s doxorubicinem musí nosit ochranné prostředky: ochranné brýle, plášť, rukavice na jedno použití a roušku.

Při kontaktu doxorubicinu s kůží nebo sliznicemi je nutné okamžitě postižené místo důkladně opláchnout vodou a umýt mýdlem. Pokud se látka dostala do očí, vypláchněte je vodou nebo sterilním fyziologickým roztokem a hned poté je nutné vyhledat oftalmologa.

Po použití je nutné lahvičku a injekční materiál, včetně rukavic, zlikvidovat podle pravidel určených k likvidaci cytostatik.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rozsypaný nebo rozlitý lék lze inaktivovat pomocí 1% roztoku chlornanu sodného nebo jednodušeji fosfátovým pufrům (pH > 8) do odbarvení roztoku. Všechny čisticí materiály se musí zlikvidovat, jak je uvedeno výše.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o, Radlická 3185/1c, 150 00 Praha, Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/850/09-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 12. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 4. 2013

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 9. 2022