

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doxorubicină Accord 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg.

Un flacon de 5 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conțin clorhidrat de doxorubicină 10 mg.

Un flacon de 10 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conțin clorhidrat de doxorubicină 20 mg.

Un flacon de 25 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conțin clorhidrat de doxorubicină 50 mg.

Un flacon de 50 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conțin clorhidrat de doxorubicină 100 mg.

Un flacon de 100 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conțin clorhidrat de doxorubicină 200 mg.

Excipient (ți) cu efect cunoscut: conține sodiu 3,5 mg/ml (0,15 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, de culoare roșie, cu pH 2,5-3,5 și cu osmolalitate 270-320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Doxorubicină Accord este indicat în următoarele neoplazii:

- Cancer de plămâni cu celule mici (CPCM)
- Cancer mamar
- Cancer ovarian în stadiu avansat
- Intravezical, pentru cancer de vezică urinară
- Neoadjuvant și adjuvant în tratamentul osteosarcomului
- Adjuvant în sarcomul de țesuturi moi, la adulți
- Sarcom Ewing
- Boală Hodgkin
- Limfom non-hodgkinian
- Leucemie limfatică acută
- Leucemie mieloblastică acută
- Mielom multiplu avansat
- Carcinom endometrial avansat sau recurent

- Tumoră Wilms
- Cancer tiroidian papilar/folicular avansat
- Cancer tiroidian anaplastic.

Doxorubicină Accord este utilizată frecvent în scheme de chimioterapie combinată, cu alte medicamente citotoxice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doxorubicină Accord trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat și cu multă experiență în administrarea tratamentului citotoxic. De asemenea, pacienții trebuie monitorizați cu atenție și frecvent în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Datorită riscului de apariție a **cardiomiopatiei**, adesea letală, trebuie evaluate riscurile și beneficiile pentru fiecare pacient înainte de fiecare administrare.

Doxorubicină Accord se administrează intravenos și intravezical și nu trebuie administrat pe cale orală, subcutanată, intramusculară sau intratecală. Doxorubicina poate fi administrată intravenos în bolus în câteva minute, sub formă de perfuzie scurtă de până la o oră, sau în perfuzie continuă, timp de până la 96 de ore.

Soluția se administrează prin intermediul unui tub de perfuzie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), în decurs de 2-15 minute. Această metodă scade la minim riscul de dezvoltare a tromboflebitei și extravazării perivenoase, care determină apariția celulei locale severe, apariția de vezicule și necroza țesuturilor. O injecție directă intravenoasă nu este recomandată, datorită riscului de extravazare, care poate să apară chiar și în prezența aspirației prin ac a sângelui eliminat.

Administrarea intravenoasă

Doza de Doxorubicină Accord depinde de schema de dozare, starea generală și de tratamentul anterior al pacientului. Schema de tratament cu clorhidrat de doxorubicină poate varia în funcție de indicație (tumori solide sau leucemia acută) și conform utilizării sale în schemele de tratament specific (ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice, sau ca parte a procedurilor multidisciplinare care includ asocierea chimioterapiei cu intervenția chirurgicală, radioterapie și tratament hormonal).

Monoterapie

Doza se calculează de obicei în funcție de suprafața corporală (mg/m^2). Pe această bază se recomandă o doză de 60-75 mg/m^2 la fiecare trei săptămâni în cazul în care doxorubicina este utilizată ca monoterapie.

Terapie combinată

Dacă Doxorubicină Accord este administrată în asociere cu alte medicamente citostatice cu toxicitate adăugată, cum ar fi o doză mare de ciclofosamidă i.v. sau compuși înrudiți ai antracilinei cum sunt daunorubicină, idarubicină și/sau epirubicină, doza de doxorubicină trebuie scăzută la 30-60 mg/m^2 la fiecare 3 - 4 săptămâni.

La pacienții care nu pot primi întreaga doză (de exemplu în caz de imunosupresie, vârstnici), o doză alternativă de tratament este 15-20 mg/m^2 pe săptămână.

Administrarea intravezicală

Doxorubicină Accord poate fi administrat prin instilare intravezicală în tratamentul cancerului superficial al vezicii urinare și pentru a preveni recidiva tumorii după rezecție transuretrală (RTU), la pacienții cu risc crescut de recidivă. Doza recomandată de Doxorubicină Accord pentru tratamentul intravezical local al tumorilor superficiale ale vezicii urinare este de 30-50 mg administrată în 25-50 ml soluție injectabilă de

clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin instilare. Concentrația optimă este de aproximativ 1 mg/ml. În general, soluția trebuie să rămână în vezica urinară timp de 1-2 ore. Pe parcursul acestei perioade, pacientul trebuie întors la 90° la fiecare 15 minute. Pentru a evita diluarea nedorită cu urină, pacientul nu trebuie să bea nimic timp de 12 de ore înainte de tratament (astfel se scade producția de urină la aproximativ 50 ml/h). Instilarea poate fi repetată, la un interval cuprins între o săptămână și o lună, dependent de tipul tratamentului, terapeutic sau profilactic.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Deoarece clorhidratul de doxorubicină se elimină în principal pe cale hepatică și biliară, eliminarea medicamentului poate fi scăzută la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu obstrucție biliară și astfel pot apărea reacții adverse severe.

Recomandările generale de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică se bazează pe concentrația serică a bilirubinei:

Bilirubinemie	Doza recomandată
20-50 micromol/l	½ din doza normală
>50 micromol/l	¼ din doza normală

Doxorubicina este contraindicată la pacienții cu tulburare severă a funcției hepatice (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu risc de insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (RFG < 10 ml/min) trebuie administrată numai 75% din doza recomandată.

În scopul evitării cardiomiopatiei se recomandă ca doza maximă cumulativă totală de 450-550 mg/m² să nu fie depășită (incluzând utilizarea altor medicamente înrudite cum este daunorubicina). Pacienții cu boală cardiacă concomitentă, care urmează radioterapia mediastinală **și/sau cardiacă, pacienții tratați anterior cu medicamente alchilante și pacienții cu risc crescut (cu hipertensiune arterială de mai mult de 5 ani, cu leziuni coronariene, valvulare sau miocardice, sau pacienții cu vârsta peste 70 ani)** nu trebuie să depășească doza maximă totală de 400 mg/m², iar funcția cardiacă a acestor pacienți trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4).

Doza la copii

Doza pentru copii poate fi necesar să fie redusă; vă rugăm să vă referiți la protocoalele pentru tratament și la literatura de specialitate.

Pacienți obezi

La pacienții obezi poate fi necesară o doză inițială redusă sau un interval prelungit de administrare a dozei (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă clorhidrat de doxorubicină sau la oricare dintre excipienți.

Contraindicații pentru administrarea intravenoasă:

- Hipersensibilitate la antracendione sau alte antraciline
- Mielosupresie marcată persistentă și/sau stomatită severă induse de tratamentul anterior cu alte citotoxice și/sau radioterapie
- Tratamentul anterior cu doxorubicină și/sau alte antraciline, până la doza lor cumulativă maximă (de exemplu, daunorubicină, epirubicină, idarubicină) și antracendione (vezi pct. 4.4)
-
- Infecție generalizată

- Insuficiență hepatică severă
- Aritmii severe, insuficiență cardiacă, infarct miocardic în antecedente, boală cardiacă inflamatorie acută
- Tendință hemoragică crescută
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).

Contraindicații pentru administrarea intravezicală:

- Tumori invazive care au penetrat peretele vezicii urinare (dincolo de T₁)
- Inflamația vezicii urinare
- Hematurie
- Introducerea cu dificultate a cateterizării (de exemplu în tumori intravezicale mari)
- Alăptarea (vezi pct. 4.6)
- Infecții ale tractului urinar

Doxorubicina nu trebuie administrată în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Doxorubicină Accord trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în terapia citotoxică care se administrează i.v. sau intravezical. Clorhidratul de doxorubicină poate să potențeze toxicitatea altor terapii antineoplazice. Un control atent al posibilelor complicații clinice trebuie efectuat, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu antecedente de boală cardiacă sau cu supresia măduvei hematopoetice, sau la pacienții care anterior au fost tratați cu antraciline, sau tratați prin iradiere mediastinală.

Tratamentul inițial cu doxorubicină necesită o atentă observație a pacientului și analize de laborator extensive. De aceea, se poate recomanda ca pacienții să fie spitalizați cel puțin în timpul primei faze de tratament. Doxorubicina poate cauza infertilitate în timpul administrării medicamentului.

Înainte începerii tratamentului cu doxorubicină, pacienții trebuie să nu mai aibă toxicitățile acute ale tratamentului citotoxic anterior (cum sunt stomatite, neutropenie, trombocitopenie și infecții generalizate).

Înainte sau în timpul tratamentului cu doxorubicină sunt recomandate următoarele examene de monitorizare (frecvența acestor examinări depinde de starea generală a pacientului, doza și medicația administrată concomitent):

- radiografiile pulmonare și toracice și ECG
- monitorizarea periodică a funcției cardiace (FEVS, de exemplu, ECG, UCG și scanare AGMU)
- inspecție zilnică a cavității orale și faringelui pentru modificări ale mucoasei
- analize sanguine: hematocrit, număr trombocite, formula leucocitară, AST, ALT, LDH, bilirubină, acid uric.

Controlul tratamentului

Înainte de începerea tratamentului, se recomandă controlul funcției hepatice prin utilizarea testelor convenționale, cum sunt AST, ALT, ALP și bilirubina, precum și a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Controlul funcției ventriculare stângi

Pentru optimizarea stării cardiace a pacientului trebuie efectuată investigația FEVS prin ecografie sau scintigrafie cardiacă. Acest control trebuie efectuat înainte începerii tratamentului și după fiecare doză cumulativă de aproximativ 100 mg/m² (vezi pct. 4.4).

Funcția cardiacă

Cardiotoxicitatea este un risc al tratamentului cu antraciclina care poate fi manifestat prin evenimente timpurii (de exemplu acute) sau evenimente tardive (de exemplu întârziate).

Evenimente timpurii (de exemplu acute): Toxicitatea timpurie a doxorubicinei constă în principal în tahicardie sinusală și/sau anomalii ECG cum sunt modificări nespecifice ale undei ST-T. De asemenea, au fost raportate tahiaritmii, inclusiv contracții ventriculare premature și tahicardie ventriculară, bradicardie, precum și bloc atriventricular și de ramură. Aceste simptome indică în general toxicitate acută tranzitorie. De obicei, aceste efecte nu indică apariția ulterioară a cardiotoxicității întârziate, și în general nu constituie un motiv de întrerupere a tratamentului cu doxorubicină. Turtirea și lărgirea complexului QRS peste limitele normale poate indica cardiomiopatia indusă de clorhidratul de doxorubicină. Ca regulă, la pacienții cu valoare inițială FEVS normală (=50%), o scădere a valorii absolute cu 10% sau scăderea sub 50% indică difuncție cardiacă, și în astfel de situație tratamentul cu clorhidrat de doxorubicină trebuie evaluat cu atenție.

Evenimente tardive (de exemplu întârziate): Toxicitatea cardiacă tardivă se dezvoltă de obicei mai târziu în cursul tratamentului cu doxorubicină, sau în termen de 2-3 luni după terminarea tratamentului, dar au fost, de asemenea, raportate și apariția de evenimente tardive, de la câteva luni până la ani după terminarea tratamentului. Cardiomiopatia tardivă se manifestă prin scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și/sau semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă (ICC) cum sunt dispnee, edem pulmonar, edem dependent, cardiomegalie și hepatomegalie, oligurie, ascită, revărsat pleural și ritm galopant. De asemenea, au fost raportate efecte subacute cum sunt pericardită/miocardită. Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) care pune viața în pericol este cea mai severă formă a cardiomiopatiei induse de antracilină și reprezintă toxicitatea medicamentului care limitează doza cumulativă.

Funcția cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienții să înceapă tratamentul cu doxorubicină și trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a minimaliza riscul apariției insuficienței cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS în timpul tratamentului cu întreruperea imediată a doxorubicinei la primul semn de insuficiență cardiacă. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcției cardiace (evaluarea FEVS) include Angiografie Multiplă (AGMU) sau ecocardiografie (ECO). Evaluarea cardiacă inițială prin ECG și ori prin scanare AGMU ori prin ECO este recomandată la pacienții cu factori de risc pentru cardiotoxicitate crescută. Determinări repetate ale FEVS prin AGMU sau ECO trebuie efectuate, în mod special cu doze mari, cumulative de antracilină. Tehnica utilizată inițial pentru evaluare trebuie să fie aceeași pentru toate evaluările ulterioare.

Probabilitatea dezvoltării ICC, estimată în jur de 1%-2% la doza cumulativă de 300 mg/m² crește încet până la doza cumulativă totală de 450-550 mg/m². După aceasta, riscul dezvoltării ICC crește vertiginos și este recomandat să nu se depășească doza cumulativă maximă de 550 mg/m². Dacă pacientul are alți factori de risc potențiali de cardiotoxicitate (antecedente de boală cardiacă, radioterapie anterioară cu alte antraciclone sau antracendione, radioterapie anterioară sau concomitentă a zonei mediastinale sau pericardice și utilizarea concomitentă a medicamentelor cu capacitatea de a suprima contractilitatea cardiacă, incluzând ciclofosamidă și 5-fluorouracil), cardiotoxicitatea cu doxorubicină poate apare la doze cumulative mai mici, iar funcția cardiacă trebuie atent monitorizată.

Copiii și adolescenții prezintă risc crescut de apariție a cardiotoxicității întârziate în urma administrării de doxorubicină. Este posibil ca adolescenții și copiii de sex feminin să prezinte un risc mai crescut decât cei de sex masculin. Se recomandă efectuarea periodică a evaluărilor cardiace ulterioare pentru monitorizarea acestui efect.

Este probabil ca toxicitatea doxorubicinei și a altor antraciclone sau antracendione să fie aditivă.

Funcția hepatică

Doxorubicina este eliminată în principal prin intermediul sistemului hepato-biliar. Bilirubinemia totală trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului cu doxorubicină. Pacienții cu bilirubinemie crescută pot avea o eliminare mai lentă a medicamentului, cu creșterea toxicității generale. La acești pacienți sunt

recomandate doze mai mici (vezi pct. 4.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să primească doxorubicină (vezi pct. 4.3).

Toxicitate hematologică

Doxorubicina poate produce mielosupresie (vezi pct. 4.8). Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte și în timpul fiecărui ciclu de tratament cu doxorubicină, incluzând formula leucocitară. Leucopenia și/sau granulocitopenia (neutropenia) sunt manifestarea predominantă a toxicității hematologice a doxorubicinei și reprezintă cea mai comună toxicitate acută care limitează doza acestui medicament. Leucopenia și neutropenia apar între 10-14 zile după administrarea medicamentului; în cele mai multe cazuri, numărul leucocitelor/neutrofilelor revine la normal până în ziua 21. Dacă valorile sanguine nu sunt normalizate, trebuie considerată reducerea dozei sau creșterea intervalului de administrare a dozei. De asemenea, pot apare trombocitopenia și anemia. Consecințele clinice ale mielosupresiei severe includ febră, infecții, sepsis/septicemie, șoc septic, hemoragie, hipoxie tisulară sau deces.

Leucemie secundară

Leucemia secundară cu sau fără fază preleucemică a fost raportată la pacienții tratați cu antraciline (incluzând doxorubicină). Leucemia secundară este mai frecventă când astfel de medicamente sunt administrate în asociere cu alte antineoplazice care afectează sinteza de ADN, când pacienții au fost intens pretratați cu medicamente citotoxice sau când dozele de antraciline au fost mărite. Aceste leucemii pot avea o perioadă de latență de 1-3 ani.

Administrare intravezicală

Administrarea intravezicală a doxorubicinei poate produce simptome de cistită chimică (de exemplu disurie, frecvență crescută de urinare, nocturie, strangurie, hematurie, necroza peretelui vezicii urinare). Este necesară atenție specială în cazul unor probleme de cateter (de exemplu obstrucție uretrală cauzată de invazia tumorii intravezicale). Administrarea intravezicală este contraindicată pentru tumorile care au penetrat vezica urinară (peste T1).

Utilizarea căii intravezicale de administrare nu trebuie încercată la pacienții cu tumori invazive care au penetrat peretele vezicii urinare, cu infecții ale tractului urinar, condiții inflamatorii ale vezicii urinare.

Controlul acidului uric seric:

În timpul tratamentului, concentrația serică de acid uric poate crește. În cazul apariției hiperuricemiei trebuie inițiat tratamentul antihiperuricemic.

La pacienții cu insuficiență renală severă poate fi necesară scăderea dozei (vezi pct. 4.2).

Tulburări gastro-intestinale:

Se recomandă profilaxie antiemetică.

Notă: Doxorubicina nu trebuie utilizată în prezența unor inflamații, ulceratii sau diaree.

Extravazare:

Injectarea greșită perivenoasă determină necroză locală și tromboflebită. O senzație de arsură la locul de administrare indică administrarea perivenoasă. Dacă apare extravazarea, perfuzia sau injecția trebuie imediat oprită; acul trebuie menținut la locul său pentru un timp scurt și apoi îndepărtat după aspirare scurtă. În cazul extravazării se începe perfuzia intravenoasă cu dexrazoxan, nu mai târziu de 6 ore după extravazare (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru dexrazoxan pentru dozare și informații suplimentare). În cazul în care dexrazoxan este contraindicat, se recomandă aplicarea locală a dimetilsulfoxid 99% (DMSO), pe o zonă dublă față de mărimea zonei afectate (4 picături la 10 cm² suprafață de piele) și repetarea acestei aplicări de trei ori pe zi pentru o perioadă de cel puțin 14 zile. Dacă este necesară poate fi considerată debridarea. Datorită mecanismului antagonist, zona trebuie răcită după aplicarea DMSO (vasoconstricție față de vasodilatare), de exemplu pentru a reduce durerea. Nu se utilizează DMSO la pacienții care primesc dexrazoxan pentru tratarea extravazării induse de antracilină. Alte măsuri au fost tratate controversiv în literatură și nu au o valoare definită.

Radioterapia

Toxicitatea indusă de radiații (miocard, mucoase, piele și ficat) a fost de asemenea raportată. Este obligatorie atenția specială la pacienții anterior tratați cu radioterapie, care urmează concomitent radioterapia sau care au planificat să urmeze radioterapie. Acești pacienți prezintă risc special pentru reacții locale în zona radiată (fenomenul de recădere) dacă este utilizat clorhidratul de doxorubicină. În legătură cu aceasta, a fost raportată hepatotoxicitate (afectarea ficatului), uneori letală. Iradierea anterioară a zonei mediastinale crește cardiotoxicitatea doxorubicinei. În acest caz special, doza cumulativă de 400 mg/m² nu trebuie depășită.

Infertilitate

Doxorubicina poate avea efecte genotoxice. Doxorubicina poate determina infertilitate în timpul administrării medicamentului. La femei, doxorubicina poate determina amenoree. Deși după încetarea tratamentului, ovulația și menstruația par să revină la normal, menopauza prematură poate să apară. Femeile nu ar trebui să devină gravide în timpul și până la 6 luni după tratament.

Doxorubicina este mutagenă și poate induce anomalii cromozomiale la spermatozoizii umani. Oligospermia sau azoospermia poate fi permanentă; cu toate acestea, în unele cazuri s-a raportat că numărul de spermatozoizi revine la nivelurile normospermice. Acest lucru poate apărea după mai mulți ani de la terminarea tratamentului. Bărbații care urmează un tratament cu doxorubicină trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. De asemenea, bărbații tratați cu doxorubicină sunt sfătuiți să nu procreze în timpul și până la 6 luni după tratament și să solicite consiliere privind crio-conservarea (sau crio-păstrarea) spermei înainte de tratament, datorită posibilității de infertilitate reversibilă, ca urmare a tratamentului cu doxorubicină.

Terapii antineoplazice

Doxorubicina poate să potențeze toxicitatea altor terapii antineoplazice. S-a raportat exacerbarea cistitei hemoragice indusă de ciclofosfamidă și creșterea hepatotoxicității 6-mercaptopurinei. Ca și în cazul altor medicamente citotoxice, la utilizarea doxorubicinei au fost raportate fenomene tromboflebitice și tromboembolice incluzând embolism pulmonar (fatal în unele cazuri) (vezi pct. 4.8).

Vaccinuri

Acest medicament nu este recomandat în general în asociere cu vaccinurile vii atenuate. Contactul cu persoanele vaccinate recent împotriva poliomielitei trebuie evitat. Administrarea vaccinurilor vii sau vii-atenuate la pacienții imunocompromiși din cauza medicamentelor utilizate în chimioterapie, inclusiv a doxorubicinei, poate determina infecții grave sau fatale. Pot fi administrate vaccinuri cu virusuri moarte sau inactivate; totuși, răspunsul la aceste vaccinuri poate fi diminuat.

Altele

Eliberarea sistemică a doxorubicinei este redusă la pacienții obezi (de exemplu >130% greutate corporală ideală) (vezi pct. 4.2).

Sindromul de liză tumorală:

Doxorubicina poate induce hiperuricemia, ca o consecință a catabolismului purinic extensiv care acompaniază liza rapidă indusă de medicament a celulelor tumorale (sindromul de liză tumorală) (vezi pct. 4.8). Concentrațiile de acid uric din sânge, de potasiu, fosfat de calciu și creatinină trebuie să fie evaluate după tratamentul inițial. Hidratarea, alcalinizarea urinei și profilaxia cu alopurinol pentru prevenirea hiperuricemiei pot minimaliza complicațiile potențiale ale sindromului de liză tumorală.

O înțepătură sau senzație de arsură la locul de administrare poate reprezenta un grad mic de extravazare.

În cazul suspectării sau apariției extravazării, injectarea trebuie întreruptă și reluată într-un alt vas de sânge. Răcirea zonei respective timp de 24 de ore poate să scadă disconfortul. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție timp de câteva săptămâni. Poate fi necesară luarea unor măsuri chirurgicale.

Clorhidratul de doxorubicină poate produce colorarea roșiatică a urinei. Pacientul trebuie atenționat că acest lucru nu reprezintă niciun risc pentru sănătate.

Doza nu trebuie repetată în cazul prezenței sau apariției mielosupresiei sau ulcerăției bucale. Ultima poate fi precedată de senzații de arsură bucală premonitorii și repetarea dozei în prezența acestui simptom nu este recomandată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Toxicitatea cardiacă a doxorubicinei este intensificată de utilizarea anterioară sau concomitentă a altor antracicline, sau a altor medicamente cu potențial cardiotoxic (de exemplu 5-fluorouracil, ciclofosamidă sau paclitaxel) sau a medicamentelor care afectează funcția cardiacă (cum sunt medicamentele blocante ale canalelor de calciu). Când doxorubicina este administrată împreună cu medicamentele mai sus menționate, funcția cardiacă trebuie urmărită cu atenție.

Utilizarea de trastuzumab în asociere cu antracicline (cum este doxorubicina) este asociată cu un risc crescut de cardiotoxicitate. Trastuzumab și antraciclinele nu trebuie utilizate în asociere, cu excepția studiilor clinice bine controlate, în care funcția cardiacă este monitorizată. Dacă antraciclinele sunt utilizate după terminarea tratamentului cu trastuzumab, poate rezulta un risc crescut de toxicitate cardiacă. Timpul de înjumătățire a trastuzumabului este de aproximativ 28-38 de zile, iar medicamentul poate persista în circulație până la 27 de săptămâni.

Dacă este posibil, trebuie să existe un interval de timp suficient de lung (până la 27 de săptămâni) între sfârșitul tratamentului cu trastuzumab și începutul tratamentului cu antraciclină. Este imperativă monitorizarea cu atenție a funcției cardiace.

Hepatotoxicitatea doxorubicinei poate fi crescută prin alte tratamente hepatotoxice (de exemplu 6-mercaptopurină).

Doxorubicina se metabolizează prin citocromul P-450 (CYP450) și este un substrat pentru transportorul glicoproteina P. Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP450 și/sau glicoproteina P poate determina concentrații plasmatică crescute de doxorubicină și, ca atare, toxicitate crescută. Dimpotrivă, administrarea concomitentă cu inductorii CYP450, cum sunt rifampicina și barbituricele poate scădea concentrațiile plasmatică de doxorubicină, rezultând, astfel o scădere a eficacității.

Ciclosporina, un inhibitor al CYP450 și al glicoproteinei P a crescut ASC a doxorubicinei cu 55% și respectiv ASC a doxorubicinolului cu 350%. Asocierea poate necesita ajustarea dozei. S-a demonstrat de asemenea că cimetidina scade clearance-ul plasmatic și crește ASC a doxorubicinei.

Paclitaxelul administrat la puțin timp înainte de doxorubicină poate determina scăderea clearance-ului plasmatic și creșterea concentrațiilor plasmatică de doxorubicină. Unele date indică faptul că această interacțiune este mai puțin pronunțată în cazul în care doxorubicina este administrată înainte de paclitaxel.

Absorbția medicamentelor antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, valproat) este scăzută după administrarea concomitentă de clorhidrat de doxorubicină.

Barbituricele pot determina clearance-ul plasmatic accelerat al doxorubicinei, în timp ce administrarea concomitentă a fenitoină poate determina scăderi ale concentrațiilor plasmatică de fenitoină. După administrarea concomitentă a doxorubicinei și ritonavirului au fost raportate concentrații plasmatică crescute de doxorubicină.

Efectele toxice ale terapiei cu doxorubicină pot fi crescute în asociere cu alte citostatice (de exemplu citarabină, cisplatină, ciclofosfamidă). Necrozele intestinului gros cu hemoragie masivă și infecții severe pot apărea în asociere cu terapiile asociate cu citarabină.

Clozapina poate crește riscul și severitatea toxicității hematologice a doxorubicinei.

Nefrotoxicitatea marcată a amfotericinei B poate apărea în timpul terapiei cu doxorubicină.

Deoarece doxorubicina este rapid metabolizată și eliminată predominant pe cale biliară, administrarea concomitentă a medicamentelor chimioterapice hepatotoxice cunoscute (de exemplu mercaptopurină, metotrexat, streptozocin) poate crește potențial toxicitatea doxorubicinei, ca un rezultat al eliminării hepatice reduse a medicamentului. Dacă tratamentul concomitent cu medicamente hepatotoxice este obligatoriu, dozarea doxorubicinei trebuie modificată.

Doxorubicina este un agent de radiosensibilizare potent ("radiosensibilizant") și fenomenul de recădere indus de acesta poate pune viața în pericol. Orice radioterapie anterioară, concomitentă sau ulterioară poate crește toxicitatea cardiacă sau toxicitatea hepatică a doxorubicinei. Aceasta se aplică, de asemenea, la terapiile concomitente cu medicamente cardiotoxice sau hepatotoxice.

Doxorubicina poate produce exacerbări ale cistitei hemoragice cauzată de tratamentul anterior cu ciclofosfamidă.

Tratamentul cu doxorubicină poate determina concentrații crescute de acid uric în plasmă și, de aceea, poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor care scad concentrația acidului uric.

Doxorubicina poate scădea biodisponibilitatea orală a digoxinei.

În timpul tratamentului cu doxorubicină, pacienții nu trebuie vaccinați activ și, de asemenea, trebuie să evite contactul cu persoanele vaccinate recent cu vaccinul polio.

Într-un studiu clinic, a fost observată o creștere cu 21% a ASC a doxorubicinei la administrarea de sorafenib în doză de 400 mg de două ori pe zi. Semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Doxorubicina a fost găsită în țesutul fetal (ficat, rinichi, plămân), la concentrații de câteva ori cele din plasma maternă, indicând că aceasta traversează placenta. În studiile la animale, doxorubicina a demonstrat efecte embrio-, fetο- și teratogene (vezi pct. 5.3) și, de asemenea, s-a dovedit puternic mutagenă în testul Ames. Citostaticele trebuie administrate în timpul sarcinii doar la indicație strictă, iar beneficiul mamei trebuie evaluat față de posibilele riscuri asupra fătului.

Alăptarea

S-a raportat că doxorubicina este excretată în laptele uman matern. Nu poate fi exclus un risc pentru sugar. Deoarece utilizarea clorhidratului de doxorubicină în timpul alăptării este contraindicată, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu doxorubicină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Din motive de siguranță, bărbații care doresc să conceapă trebuie să-și conserve sperma neexpusă la medicament înainte de tratamentul cu doxorubicină și să nu conceapă în timpul tratamentului și timp de 6

luni după acesta. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu doxorubicină și timp de 6 luni după acesta.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje

Datorită apariției frecvente a greții și vărsăturilor, conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor trebuie descurajată.

4.8 Reacții adverse

Tratamentul cu doxorubicină cauzează adesea reacții adverse, iar unele dintre aceste reacții sunt suficient de grave pentru a atrage după sine monitorizarea atentă a pacientului. Frecvența și tipul de reacții adverse sunt influențate de viteza de administrare și de doză. Supresia medulară este o reacție adversă care limitează doza acută, dar care este de obicei tranzitorie. Consecințele clinice ale toxicității hematologice/hematopoietice ale doxorubicinei pot fi febră, infecții, sepsis/septicemie, șoc septic, hemoragii, hipoxie tisulară sau deces. Greța și vărsăturile, precum și alopecia sunt observate la aproape toți pacienții.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu tratamentul cu doxorubicină:

Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Sepsis, septicemie			
Neoplasme benigne și maligne			Leucemie mieloidă acută secundară dacă este administrat în asociere cu citostatice care modifică ADN-ul (vezi pct. 4.4, sindromul de liză tumorală)	Leucemie limfocitară acută și leucemie mielogenică acută
Tulburări hematologice și limfatice	Mielosupresie, leucopenie și neutropenie,			Trombocitopenie, anemie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	deshidratare		hiperuricemie (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare			Conjunctivită	Keratită și hiperlacrimație
Tulburări cardiace	Cardiomiopatie (2%: de ex.			aritmie, scăderea asimptomatică a

	scăderea FEVS, dispnee);			FEVS, insuficiență cardiacă congestivă. Cardiotoxicitatea de poate manifesta prin tahicardie, inclusiv tahicardie supraventriculară și modificări ECG (de ex. tahicardie sinusală, tahiaritmie, tahicardie ventriculară, bradicardie, bloc de ramură). Se recomandă monitorizarea ECG de rutină și prudență în cazul pacienților cu afectare a funcției cardiace.
Tulburări vasculare		Flebită		Tromboflebită, tromboembolism
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, mucozită, anorexie, diaree	Hemoragie gastrointestinală, durere abdominală, ulcerația membranelor mucoase bucale, faringiană, esofagiană, tractului gastrointestinal pot apare în asociere cu citarabina, ulcerația și necroza colonului, în special a cecumului (vezi pct 4.5)		Esofagită, erozune gastrică, colită, hiperpigmentația mucoasei bucale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Bronhospasm, pneumonie datorată iradierii
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Prurit, reacții locale de hipersensibilizare la radioterapie (fenomenul de recădere la radioterapie)	Urticarie, exantem, reacții eritematoase locale de-a lungul venei utilizată pentru injectare, hiperpigmentarea	Hipoxie tisulară, eritem periferic și disestezie palmo-plantară, fotosensibilitate

			pieii și unghiilor, onicoliză.	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Reacții locale (cistită chimică) poate apare la tratamentul intravezical (de ex. disurie, urinare frecventă, nocturie, strangurie, necroza peretelui vezicii urinare)			
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Amenoree, oligospermie, azoospermie (vezi pct. 4.4)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Deshidratare	Reacții anafilactice, frisoane, febră, amețeli	O înțepătură sau senzație de arsură la locul de administrare (vezi pct. 4.4), stare de rău generală, slăbiciune, frisoane
Tulburări hepatobiliare				Hepatotoxicitate, creștere tranzitorie a valorilor enzimelor hepatice
Proceduri medicale și chirurgicale				Extravazarea poate determina celulită severă, vezicule și necroză locală tisulară care pot necesita măsuri chirurgicale (inclusive greșă de piele) (vezi pct. 4.4)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de

raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Doze unice de 250 mg și 500 mg doxorubicină s-au dovedit că au efect fatal.

Supradozajul acut al doxorubicinei poate determina mielosupresie (în special leucopenie și trombocitopenie), care de obicei apare la 10 până la 15 zile după supradozare, și alterări cardiace acute care pot apărea în decurs de 24 de ore. Tratamentul include antibiotice administrate intravenos, transfuzia de granulocite și trombocite, izolarea pacientului spre a preveni contractarea infecțiilor, și tratamentul efectelor cardiace. Trebuie avută în vedere mutarea pacientului într-o cameră sterilă și utilizarea unui factor de creștere hematopoietică.

Supradozajul acut al doxorubicinei va determina, de asemenea, efecte toxice gastrointestinale (în principal mucozită). În general, aceasta apare curând după administrarea medicamentului, însă majoritatea pacienților își revin în decurs de trei săptămâni.

Supradozajul cronic, cu doza cumulativă ce depășește 550 mg/m² crește riscul de cardiomiopatie și poate determina insuficiența cardiacă.

Insuficiența cardiacă poate apărea până la șase luni după supradozare. Pacienții trebuie ținuți sub observație atentă, iar în caz de apariție a insuficienței cardiace, trebuie tratați convențional.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antraciline și substanțe înrudite, codul ATC: L01DB01.

Doxorubicina este un antibiotic din grupa antracinelor. Mecanismul de acțiune nu este complet elucidat. Se postulează că, clorhidratul de doxorubicină își exercită acțiunea antineoplazică prin mecanisme de acțiune citotoxice, în special intercalarea în ADN, inhibarea enzimei topoizomerază II și formarea speciilor reactive de oxigen (SRO). Toate acestea au un efect de eliminare a sintezei ADN: intercalarea moleculei de doxorubicină determină inhibarea tuturor polimerazelor ARN și ADN, ceea ce determină perturbări în recunoașterea bazei și specificitatea secvenței. Inhibarea enzimei topoizomerază II produce rupturi ale lanțului unic sau dublu din ADN. Ruperea ADN rezultă de asemenea din reacția chimică cu speciile reactive de oxigen cum este radicalul hidroxil OH*. Consecințele sunt mutațiile și aberațiile cromozomice.

Specificitatea toxicității doxorubicinei pare să fie legată primar de activitatea proliferativă a țesutului normal. Astfel, măduva hematopoietică, tractul gastro-intestinal și gonadele sunt principalele țesuturi afectate.

O cauză importantă a eșecului tratamentului cu doxorubicină și alte antraciline o reprezintă dezvoltarea rezistenței. În încercarea de a învinge rezistența celulară la doxorubicină, a fost luată în considerație utilizarea blocanților canalelor de calciu cum este verapamil, deoarece ținta primară este membrana

celulară. Verapamilul inhibă canalele de transport lent al calciului și poate crește recaptarea celulară a doxorubicinei. Asocierea doxorubicinei cu verapamil determină efecte cardiotoxice severe.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După administrarea intravenoasă, doxorubicina este rapid eliminată din sânge și distribuită în mare măsură în țesuturi, incluzând plămânii, ficatul, inima, splina, nodulii limfatici, măduva hematopoietică și rinichii. Volumul de distribuție este de aproximativ 25 l. Gradul de legare de proteine în plasmă este de aproximativ 60-70 %.

Doxorubicina nu traversează bariera hemato-encefalică, deși concentrații mari pot fi atinse în prezența metastazelor cerebrale sau a diseminării cerebrale leucemice. Doxorubicina este rapid distribuită în lichidul ascitic, unde atinge concentrații mai mari decât cele plasmatică. Doxorubicina este excretată în laptele matern uman.

Eliminare

Eliminarea doxorubicinei din plasmă este tri-fazică, cu un timp de înjumătățire mediu de 12 minute (distribuție), 3,3 ore și de aproximativ 30 de ore. Doxorubicina este metabolizată rapid, în ficat. Principalul metabolit doxorubicinol este farmacologic activ. Alți metaboliți sunt aglicon deoxirubicina, glucuronida și sulfoconjugatul. Aproximativ 40-50 % din doză este excretată prin bilă, în decurs de 7 zile, din care aproximativ jumătate este eliminată nemodificată, iar restul ca metaboliți. Doar 5 % din doza administrată este eliminată în urină.

Populații speciale

Deoarece eliminarea doxorubicinei este în principal hepatică, insuficiența hepatică determină eliminarea mai lentă și, consecutiv, retenție mărită și acumulare în plasmă și țesuturi. Se recomandă în general reducerea dozei.

Deși excreția renală este o cale minoră de eliminare pentru doxorubicină, insuficiența renală severă poate afecta eliminarea totală și necesită reducerea dozei.

Într-un studiu efectuat la pacienți obezi (>130% din greutatea corporală ideală), eliminarea doxorubicinei a fost redusă, iar timpul de înjumătățire crescut comparativ cu grupul de control cu greutate corporală normală. La pacienții obezi poate fi necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu cancer, doxorubicina este redusă la adriamicinol, care este un agent citotoxic activ. Această reducere pare a fi catalizată de aldo-ceto reductaze citolasmatice nadph-dependente care se găsesc în toate țesuturile și joacă un rol important în determinarea farmacocineticii generale a doxorubicinei.

Glicozidozele microsomale prezente în majoritatea țesuturilor scindează doxorubicina și adriamicinolul în agliconi inactivi. Agliconii pot suferi apoi 0-demetilare, urmată de conjugarea cu sulfiți sau esteri ai glucuronidelor și excreția în bilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale din literatura de specialitate arată că doxorubicina afectează fertilitatea, este embrio- și fetotoxică și teratogenă. Alte date arată că doxorubicina este mutagenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid clorhidric 0,1 M (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Doxorubicina nu trebuie amestecată cu heparină, deoarece se poate forma un precipitat și nu trebuie amestecată cu 5-fluorouracil deoarece se poate produce degradarea. Trebuie evitat contactul prelungit cu orice soluție cu pH alcalin, deoarece rezultă hidroliza medicamentului.

Datorită lipsei informațiilor detaliate despre compatibilitate și miscibilitate, doxorubicina nu trebuie amestecată cu alte medicamente decât celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere: 18 luni

După prima deschidere: Medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

După diluare:

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% sau soluție injectabilă de glucoză 5% timp de până la 28 de zile dacă este păstrată la temperatura de 2-8°C și până la 7 zile dacă este păstrată la temperatura camerei, protejată de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se administrează imediat, durata și condițiile de păstrare înaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra în ambalajul de carton pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pentru 5 ml,

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacoane tubulare a 5 ml din sticlă incoloră tip I prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic și sigilate cu capsă din aluminiu acoperită cu un disc colorat roz.

Pentru 10 ml,

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacoane tubulare a 10 ml din sticlă incoloră tip I prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic și sigilate cu capsă din aluminiu acoperită cu un disc colorat roz.

Pentru 25 ml,

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacoane turnate a 30 ml din sticlă incoloră tip I prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic și sigilate cu capsă din aluminiu acoperită cu un disc colorat roz.

Pentru 50 ml,

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacoane tubulare a 50 ml din sticlă incoloră tip I prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic și sigilate cu capsă din aluminiu acoperită cu un disc colorat roz.

Pentru 100 ml,

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacoane turnate a 100 ml din sticlă incoloră tip I prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic și sigilate cu capsă din aluminiu acoperită cu un disc colorat roz.

Mărimea ambalajelor:

- Cutie cu un flacon a 5 ml
- Cutie cu un flacon a 10 ml
- Cutie cu un flacon a 25 ml
- Cutie cu un flacon a 50 ml
- Cutie cu un flacon a 100 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Doxorubicina este un medicament citotoxic care trebuie prescris, preparat și administrat numai de către profesioniști care au fost instruiți pentru utilizarea în siguranță a preparatului. Următoarele instrucțiuni trebuie urmate pentru manipularea, prepararea și eliminarea doxorubicinei.

Preparare

1. Personalul trebuie instruit pentru manipularea în condiții tehnice bune a medicamentelor citotoxice.
2. Femeile gravide care fac parte din personalul medical trebuie excluse de la lucrul cu acest medicament.
3. Personalul care manipulează doxorubicina trebuie să poarte echipament de protecție: ochelari de protecție, halate, mănuși de unică folosință și măști.
4. Toate materialele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile de unică folosință trebuie plasate în pungi de eliminare pentru produse de mare risc pentru incinerare la temperatură ridicată (700°C).
5. Toate materialele de curățare trebuie eliminate așa cum s-a indicat anterior.
6. Spălați întotdeauna mâinile după îndepărtarea mănușilor de unică folosință.

Contaminare

1. În cazul contactului cu pielea sau mucoasele, zona expusă trebuie să fie bine spălată cu apă și săpun sau cu soluție de bicarbonat de sodiu. Oricum, pielea nu trebuie frecată cu peria. O cremă cu acțiune blândă poate fi utilizată pentru tratamentul înțepăturilor tranzitorii ale pielii.
2. În cazul contactului cu ochii, întoarceți pleoapele și clătiți din abundență ochii afectați cu apă sau cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), timp de cel puțin 15 minute. Apoi consultați un oftalmolog pentru evaluare medicală.
3. În cazul vărsării sau scurgerii, inactivarea medicamentului se obține cu soluție de hipoclorit de sodiu 1% sau pur și simplu cu tampon fosfat (pH>8), până când soluția este îndepărtată. Utilizați o cârpă/un burete păstrat în zona desemnată. Se spală de două ori cu apă. Puneți toate cârpele într-o pungă de plastic și sigilați-o pentru incinerare.

Administrare

Administrarea intravenoasă a doxorubicinei trebuie efectuată cu multă atenție și este recomandat ca medicamentul să se administreze prin intermediul unui tub de perfuzie cu soluție perfuzabilă de clorură de

sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), în decurs de 2-15 minute. Această metodă scade la minim riscul de dezvoltare a tromboflebitei și extravazării perivenoase, care determină apariția celulei locale severe, apariția de vezicule și necroza țesuturilor și, de asemenea, permite spălarea venei după administrare.

Medicamentul neutilizat precum și toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie să fie distruse în conformitate cu procedurile standard de operare ale spitalului prevăzute pentru medicamentele antineoplazice, conform legislației în vigoare pentru eliminarea reziduurilor toxice.

Eliminare

Doar pentru utilizare unică. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Respectați ghidurile pentru manipularea medicamentelor citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10647/2018/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2020