SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doxorubicin medac 2 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 2 mg doxorubicin-hydrochloridu.

Jedna 5ml lahvička obsahuje 10 mg doxorubicin-hydrochloridu.
Jedna 10ml lahvička obsahuje 20 mg doxorubicin-hydrochloridu.
Jedna 25ml lahvička obsahuje 50 mg doxorubicin-hydrochloridu.
Jedna 75ml lahvička obsahuje 150 mg doxorubicin-hydrochloridu.
Jedna 100ml lahvička obsahuje 200 mg doxorubicin-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem:
Přípravek obsahuje chlorid sodný (3,5 mg sodíku v 1 ml). Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Přípravek je čirý, červený roztok prakticky bez částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doxorubicin je cytotoxický léčivý přípravek indikovaný při následujících neoplastických stavech:

- Malobuněčný karcinom plic (SCLC)
- Rakovina prsu
- Rekurentní karcinom vaječníku
- Systémová léčba lokálního pokročilého nebo metastazovaného karcinomu močového měchýře
- Intravezikální profylaxe rekurencí povrchového karcinomu močového měchýře po transuretrální resekci
- Neoadjuvantní a adjuvantní léčba osteosarkomu
- Pokročilý sarkom měkkých tkání u dospělých
- Ewingův sarkom
- Hodgkinova choroba
- Nehodgkinský lymfom
- Akutní lymfatická leukémie
- Akutní myeloblastická leukémie
- Pokročilý mnohočetný myelom
- Pokročilý nebo rekurentní karcinom endometria
- Wilmsův tumor
- Pokročilý papilární/folikulární karcinom štítné žlázy
- Anaplastický karcinom štítné žlázy
- Pokročilý neuroblastom

Doxorubicin se často používá v kombinovaných chemoterapeutických režimech společně s dalšími cytostatickými léčivými přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba doxorubicinem má být zahájena lékařem s rozsáhlými zkušenostmi s léčbou cytostatiky, nebo po konzultaci s ním.

Vzhledem k riziku letální kardiomyopatie je nutné před každým podáním zvážit rizika a přínosy pro daného pacienta.

Doxorubicin se nesmí používat perorálně, subkutánně, intramuskulárně ani intratekálně.

Poznámka: Dávky S-lipozomálního doxorubicinu a (konvenčního) doxorubicinu se liší. Tyto dva typy přípravku nelze zaměňovat.

Dávkování

Pro intravenózní podání
Dávkování doxorubicinu závisí na režimu dávkování, celkovém stavu a předchozí léčbě pacienta.

Aby se zamezilo kardiomyopatii, doporučuje se, aby celková celoživotní kumulativní dávka doxorubicinu (včetně příbuzných léčivých přípravků, například daunorubicinu) nepřekročila hodnotu 450-550 mg/m² plochy povrchu těla. U pacientů se srdeční chorobou, kteří podstupují ozařování v oblasti mediastina a/nebo srdce, podstoupili předchozí léčbu alkylačními léky nebo podstupují konkomitantní léčbu potenciálně kardiotoxickými léky a u vysoce rizikových pacientů (s arteriální hypertenzí trvající déle než 5 let, s předchozím poškozením koronárních cév nebo poškozením srdečních chlopní či myokardu a ve věku nad 70 let) nesmí maximální celková dávka překročit 400 mg/m² plochy povrchu těla a je nutné sledovat srdeční funkci těchto pacientů (viz bod 4.4).

Dávkování se obvykle vypočítá na základě plochy povrchu těla. Dle této kalkulace se doporučuje dávka 60-75 mg/m² plochy povrchu těla každé tři týdny, pokud se doxorubicin používá samostatně. Pokud se doxorubicin používá s jinými protinádorovými látkami, je nutné dávku doxorubicinu snížit na 30-40 mg/m² každé tři týdny.

U pacientů, kteří nemohou dostávat plnou dávku (například v případě imunosuprese, vysokého věku), je alternativní dávka 15-20 mg/m² plochy povrchu těla za týden.

Pacienti s předchozí léčbou ozařováním
Pacienti, kteří podstoupili léčbu ozařováním v oblasti mediastina/perikardu, nemají užívat doxorubicin v celkové kumulativní dávce přesahující 400 mg/m².

Starší pacienti
U starších pacientů může být nutné snížit dávkování.

Pediatrická populace
Vzhledem k závažnému riziku kardiotoxicity vyvolané doxorubicinem v dětství je třeba dodržovat určitou maximální kumulativní dávku v závislosti na věku pacientů. U dětí (do 12 let) se obvykle za maximální kumulativní dávku považuje 300 mg/m², zatímco u dospívajících (nad 12 let) je maximální kumulativní dávka stanovena na 450 mg/m². U kojenců nebyla maximální kumulativní dávka dosud jasně určena, ale předpokládá se ještě nižší snášenlivost. Dávkování u dětí má být sníženo, jelikož je u nich zvýšené riziko srdeční toxicity, především pozdní toxicity. Je nutné předpokládat myelotoxicitu s nejnižšími hodnotami okolo 10. až 14. dne po zahájení léčby.

Porucha funkce jater
V případě poruchy funkce jater je nutné snížit dávkování podle následující tabulky:

Hladiny bilirubinu v séru	**Retence BSP**	**Doporučená dávka**
20–50 µmol/l	9–15 %	50 % normální dávky
50–85 µmol/l	Více než 15 %	25 % normální dávky

Doxorubicin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (>85 µmol/l) (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin
V případě poruchy funkce ledvin s GFR nižší než 10 ml/min má být podáno 75 % vypočtené dávky.

Obézní pacienti
U obézních pacientů může být nutné zvážit sníženou počáteční dávku nebo prodloužený interval dávkování (viz bod 4.4).

Pro intravezikální podání
Doxorubicin může být podán intravezikální instilací při léčbě povrchového nádoru močového měchýře a k prevenci recidivy po transuretrální resekci (TUR). Doporučená dávka pro intravezikální léčbu povrchového nádoru močového měchýře je 30-50 mg ve 25-50 ml fyziologického roztoku na jednu instilaci. Optimální koncentrace je přibližně 1 mg/ml.

Způsob podání

Intravenózní podání
Roztok se podává volně tekoucí intravenózní infuzí (0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy) do velké žíly pomocí motýlkové jehly po dobu 2 až 3 minut. Tato technika minimalizuje riziko trombózy nebo perivenózní extravazace, která může vést k závažné lokální celulitidě a nekróze.

Intravezikální podání
Doporučuje se, aby roztok v močovém měchýři zůstal po dobu 1-2 hodin. Během této doby je třeba pacienta otočit o 90° každých 15 minut. Aby se zamezilo nežádoucímu naředění moči, pacient má být poučen, aby po dobu 12 hodin před instilací nic nepil (tím by mělo dojít ke snížení tvorby moči na přibližně 50 ml/h). Instilace je možné opakovat v intervalu od 1 týdne do 1 měsíce podle toho, zda je podávání terapeutické nebo profylaktické.

4.3 Kontraindikace

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

Kontraindikace intravenózního podání:
- přetrvávající myelosuprese nebo těžká stomatitida, která se objevila v průběhu předchozí léčby cytotoxickými látkami a/nebo ozařování
- generalizovaná infekce
- těžká porucha funkce jater
- v případě známé srdeční poruchy (nestabilní angina pectoris, progredující selhání srdce, vážné srdeční arytmie a poruchy vedení, akutní zánětlivé srdeční onemocnění, infarkt myokardu v posledních 6 měsících, kardiomyopatie)
- předchozí léčba antracykliny s maximálními kumulativními dávkami (viz bod 4.4)
- zvýšená tendence ke krvácení
- kojení

Kontraindikace pro intravezikální podání:
- invazivní tumory, které pronikají do stěny močového měchýře (kromě T1)
- infekce močových cest
- zánět močového měchýře
- problémy s katetrizací, např. stenóza uretry
- hematurie
- kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako u všech druhů chemoterapie, i léčba přípravkem Doxorubicin medac má probíhat pouze pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušenostmi s používáním chemoterapeutických látek k léčbě rakoviny. Vhodné řízení léčby a řešení komplikací je možné, pouze pokud je neprodleně k dispozici adekvátní diagnostické a léčebné vybavení.

Před zahájením léčby doxorubicinem je třeba, aby se pacienti zotavili z akutních toxicit způsobených předchozí léčbou cytotoxickými léky (například stomatitidy, neutropenie, trombocytopenie a generalizovaných infekcí).

Před zahájením léčby doxorubicinem nebo v jejím průběhu se doporučuje provádět následující sledování (frekvence těchto prohlídek bude záležet na celkovém stavu, dávce a souběžně podávaných léčivých přípravcích):
- rentgen plic a hrudníku a EKG
- pravidelné sledování srdeční funkce (LVEF např. pomocí vyšetření EKG, ECHO a MUGA)
- každodenní prohlídka ústní dutiny a hltanu sledující změny ve sliznici
- krevní testy: hematokrit, krevní destičky, diferenciální počet bílých krvinek, AST, ALT, LDH, bilirubin, kyselina močová
- před zahájením léčby a v jejím průběhu je také třeba kontrolovat funkci ledvin (viz bod 4.2)

Srdeční toxicita
Kardiotoxicita je riziko léčby antracykliny, které se může projevit časnými (tedy akutními) nebo pozdními (tedy opožděnými) příhodami.

Časné (tj. akutní) příhody, nezávislé na dávce:
Časná kardiotoxicita doxorubicinu spočívá zejména v sinusové tachykardii a/nebo abnormalitách EKG, jako jsou například nespecifické změny ST úseku a T vlny. Byly popsány i tachyarytmie, včetně předčasných ventrikulárních kontrakcí a ventrikulární tachykardie, bradykardie, i atrioventrikulární a raménkové blokády. Tyto příznaky obvykle indikují přechodnou akutní toxicitu. Zploštění a rozšíření komplexu QRS za hranice běžných limitů může indikovat kardiomyopatii vyvolanou doxorubicin hydrochloridem. Je pravidlem, že u pacientů s normální vstupní hodnotou LVEF (= 50 %) indikuje 10% pokles absolutní hodnoty nebo pokles pod 50% práh srdeční dysfunkci a v takové situaci je nutné léčbu doxorubicin hydrochloridem pečlivě zvážit.

Pozdní (tj. opožděné) příhody, závislé na dávce:
Pozdní kardiotoxicita se obvykle rozvíjí v pozdní fázi léčby doxorubicinem nebo do 2 až 3 měsíců po ukončení léčby, ale byly popsány i pozdější příhody, několik měsíců až let po ukončení léčby. Pozdní kardiomyopatie se projevuje sníženou ejekční frakcí levé komory (LVEF) a/nebo známkami a příznaky městnavého selhání srdce (CHF), jako jsou dyspnoe, plicní edém, posturální edém, kardiomegalie a hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální výpotek a cvalový rytmus. Byly popsány i subakutní účinky, jako je perikarditida/myokarditida. Život ohrožující CHF je nejzávažnější formou antracykliny vyvolané kardiomyopatie a představuje limitující toxicitu kumulativní dávky léčivého přípravku.

Srdeční funkce má být vyhodnocena před zahájením léčby doxorubicinem a v průběhu celé léčby musí být sledována, aby se minimalizovalo riziko vzniku vážné poruchy funkce srdce. Riziko může být sníženo pravidelným sledováním LVEF v průběhu léčby s okamžitým přerušením podávání

doxorubicinu při prvním příznaku poruchy funkce. Vhodnou kvantitativní metodou pro opakované hodnocení srdeční funkce (hodnocení LVEF) je multisynchronizovaná radionuklidová angiografie (MUGA) nebo echokardiografie (ECHO). Vstupní hodnocení srdeční funkce pomocí EKG a buď skenem MUGA nebo pomocí ECHO se doporučuje především u pacientů s rizikovými faktory pro zvýšenou kardiotoxicitu. Má se provádět opakované hodnocení LVEF pomocí vyšetření MUGA nebo ECHO, především při vyšších kumulativních dávkách antracyklinu. Technika používaná k hodnocení má být po celou dobu sledování konzistentní.

Pravděpodobnost rozvoje CHF odhadovaná na 1 % až 2 % při kumulativní dávce 300 mg/m² se pomalu zvyšuje až do celkové kumulativní dávky 450-550 mg/m². Poté se riziko rozvoje CHF rapidně zvyšuje a doporučuje se maximální kumulativní dávku 550 mg/m² nepřekračovat. Pokud u pacienta existují jiné potenciální rizikové faktory kardiotoxicity (předchozí výskyt kardiovaskulárního onemocnění, pacienti s určitými s nemocí souvisejícími klinickými stavy, jako je anémie, leukemická perikarditida a/nebo myokarditida, předchozí léčba jinými antracykliny nebo antracendiony, předchozí nebo konkomitantní léčba ozařováním v oblasti mediastina/perikardu a souběžné užívání léčivých přípravků se schopností potlačovat kontraktilitu srdce, například cyklofosfamidu a 5-fluoruracilu), může se kardiotoxicita vyvolaná doxorubicinem objevit i při nižších kumulativních dávkách a srdeční funkci je nutné důkladně sledovat.

U dětí a dospívajících je zvýšené riziko rozvoje pozdní kardiotoxicity po léčbě doxorubicinem. Riziko kardiotoxicity může být vyšší u žen než u mužů. K monitorování účinku se doporučuje pravidelně kontrolovat srdeční funkci.

Je pravděpodobné, že se toxicita doxorubicinu a jiných antracyklinů nebo antracendionů sčítá. Předléčení digoxinem (250 µg denně s počátkem 7 dní před počátkem podávání doxorubicinu) prokázala ochranný účinek proti kardiotoxicitě.

Včasná klinická diagnóza poranění myokardu vyvolaného doxorubicinem se zdá být důležitá pro přínos farmakologické léčby. Je indikována léčba digitalisem, diuretiky, omezením sodíku a klidem na lůžku.

U pacientů, kteří dostávají antracykliny po vysazení léčby jinými kardiotoxickými látkami, zejména těmi s dlouhým poločasem, jako je trastuzumab, může také být zvýšené riziko rozvoje kardiotoxicity. Hlášený poločas trastuzumabu je variabilní. Trastuzumab může v oběhu zůstat až 7 měsíců. Pokud je to možné, lékaři by tedy po vysazení trastuzumabu neměli po dobu až 7 měsíců používat léčbu na bázi antracyklinů. Pokud to možné není, je třeba pečlivě sledovat srdeční funkci pacienta.

Myelosuprese
Často se vyskytuje deprese kostní dřeně, postihující především leukocyty, která vyžaduje důkladné hematologické sledování. Při doporučeném rozvrhu dávkování je leukopenie obvykle přechodná a nejnižších hodnot dosahuje 10-14 dní po léčbě. K zotavení obvykle dochází do 21. dne. Při léčbě doporučenými dávkami doxorubicinu je nutné očekávat snížení počtu bílých krvinek až na 1000/mm^3. Mají se sledovat i počty červených krvinek a krevních destiček, jelikož i u nich může dojít ke snížení. Klinické následky vážné myelosuprese zahrnují horečku, infekce, sepsi/septikémii, septický šok, krvácení, tkáňovou hypoxii nebo úmrtí.

Myelosuprese je častější u pacientů, kteří podstoupili rozsáhlou léčbu ozařováním, u kterých nádor pronikl do kosti, kteří trpí poruchami funkce jater (když nebyly náležitě sníženy dávky) nebo kteří souběžně užívali jiné myelosupresivní látky. Hematologická toxicita si může vyžádat snížení dávky nebo ukončení či odklad léčby doxorubicinem. Perzistentní vážná myelosuprese může mít za následek superinfekci nebo krvácení. Vzhledem k myelosupresivním účinkům je nutné důkladné hematologické sledování.

Výskyt sekundární akutní myeloidní leukémie s preleukemickou fází nebo bez preleukemické fáze byl ve vzácných případech zaznamenán u pacientů souběžně léčených doxorubicinem a antineoplastiky poškozujícími DNA. Tyto případy mohou mít krátké období latence (1–3 roky).

Léčba ozařováním
Zvláštní opatrnosti je potřeba u pacientů, kteří podstoupili, podstupují nebo se chystají podstoupit léčbu ozařováním. Tito pacienti jsou vystaveni zvláštnímu riziku lokálních reakcí v ozařovacím poli (paměťové kožní reakce), pokud je jim podáván doxorubicin. V této souvislosti byla zaznamenána i vážná, někdy smrtelná, hepatotoxicita (porucha funkce jater). Předchozí ozařování oblasti mediastina zvyšuje kardiotoxicitu doxorubicinu. Především v tomto případě nesmí být překročena kumulativní dávka ve výši 400 mg/m².

Imunosuprese
Doxorubicin je silným, ale dočasným imunosupresivem. Aby se předešlo sekundární infekci, je nutné přijmout vhodná opatření.

Vakcíny
Podání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům imunokompromitovaných chemoterapeutiky včetně doxorubicinu může mít za následek vážné nebo smrtelné infekce.
Pacienti, kterým je podáván doxorubicin, se nesmí očkovat živými vakcínami. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny lze podávat, avšak odezva na tyto vakcíny může být zmenšená. Je nutné zabránit kontaktu s osobami očkovanými v nedávné době proti dětské obrně.

Zvýšená toxicita
Podle záznamů může doxorubicin zvyšovat závažnost toxicity jiných typů protinádorové léčby, například cyklofosfamidem vyvolané hemoragické cystitidy, mukositidy způsobené ozařováním, hepatotoxicity 6-merkaptopurinu a toxicity streptozocinu nebo metotrexátu (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater
Porucha funkce jater zvyšuje toxicitu doporučených dávek doxorubicinu. Před individuálním dávkováním se doporučuje provést hodnocení funkce jater pomocí běžných klinických laboratorních testů, například AST, ALT, alkalické fosfatázy, bilirubinu a BSP. Pokud je to nutné, má být náležitě zredukována frekvence dávkování (viz bod 4.2).

Kancerogeneze, mutageneze a poškození fertility
Doxorubicin byl genotoxický a mutagenní v *in vitro* a *in vivo* testech.

U žen může doxorubicin způsobit amenoreu. Ovulace a menstruace se může po ukončení léčby upravit, ale může se dostavit i předčasná menopauza.

Doxorubicin je mutagenní a může způsobit poškození chromozomů v lidských spermiích. Oligospermie nebo azoospermie může být trvalá, i když v některých případech byl zaznamenán návrat počtu spermií do normálních hodnot. K tomu může dojít i několik let po ukončení léčby.

Reakce v místě aplikace
Erytematózní proužky podél žíly v místě aplikace a zčervenání ve tváři mohou indikovat příliš rychlé podávání.
U intravenózního podání doxorubicinu je štiplavý nebo pálivý pocit příznakem extravazace.
I v případě správného krevního návratu po nasátí infuzní jehlou je nutné injekci nebo infuzi okamžitě ukončit a provést ji do jiné žíly. Nesprávné perivenózní podání injekce může mít za následek místní nekrózu nebo tromboflebitidu. Pálivý pocit v okolí infuzní jehly indikuje perivenózní podání. Pokud dojde k extravazaci, je nutné infuzi nebo podávání injekce okamžitě ukončit; jehlu je třeba po krátkou dobu ponechat na místě a potom po krátké aspiraci vytáhnout.
V případě extravazace zahajte intravenózní infuzi dexrazoxanu nejpozději do 6 hodin po extravazaci (dávkování a další informace viz souhrn údajů o přípravku pro dexrazoxan). Pokud je dexrazoxan kontraindikován, doporučuje se aplikovat 99% dimetylsulfoxid (DMSO) lokálně na plochu dvakrát větší než postižené místo (4 kapky na 10 cm² povrchu kůže) a aplikaci opakovat třikrát denně po dobu nejméně 14 dní. Pokud je to nutné, je třeba zvážit debridement. Vzhledem k protichůdnému mechanismu je místo po aplikaci DMSO třeba chladit (vazokonstrikce vs. vazodilatace), např. ke snížení bolesti. DMSO nepoužívejte u pacientů, kterým je podáván dexrazoxan k léčbě extravazace vyvolané antracykliny. Jiná opatření měla v literatuře rozporuplné ohlasy a jejich hodnota není

prokázána.

Doxorubicin se nesmí podávat intratekálně, intramuskulárně nebo dlouhodobou infuzí. Přímá intravenózní infuze se nedoporučuje kvůli možnému poškození tkání, ke kterému může dojít, pokud infuzní roztok infiltruje okolní tkáně. Při použití centrálního žilního katétru se doporučuje infuze doxorubicinu v injekci 0,9% chloridu sodného.

Jiné
Opatrnosti je také nutno dbát v případě souběžné nebo předchozí léčby ozařováním v oblasti mediastina/perikardu nebo po léčbě jinými kardiotoxickými látkami.

Doxorubicin může vyvolávat hyperurikémii jako důsledek rozsáhlého katabolismu purinů, který doprovází rychlou lýzu neoplastických buněk vyvolanou léčivým přípravkem (syndrom nádorového rozpadu) (viz bod 4.8). Po zahájení léčby mají být zhodnoceny krevní hladiny kyseliny močové, draslíku, kalcium fosfátu a kreatininu. Hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem k zabránění vzniku hyperurikémie mohou minimalizovat potenciální komplikace syndromu nádorového rozpadu.

Další dávku nepodávejte v případě výskytu nebo rozvoje deprese kostní dřeně nebo bukální ulcerace. Druhému zmíněnému stavu mohou předcházet varovné pocity pálení tváře a podání další dávky v případě výskytu tohoto příznaku se nedoporučuje.

Doxorubicin způsobuje nauzeu. Mukozitida se nejčastěji objevuje 5 až 10 dní po léčbě a obvykle začíná jako pálivý pocit v ústech a faryngu. Může postihnout též vaginu, rektum a jícen a přejít do ulcerace s rizikem sekundární infekce; obvykle odezní do 10 dnů. Mukozitida může být vážná u pacientů, kterým již v minulosti byly ozařovány sliznice.

V ojedinělých případech byla hlášena tromboflebitida a tromboembolické projevy včetně plicní embolie (někdy s fatálním následkem).

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,154 mmol (neboli 3,54 mg) sodíku v 1 ml infuzního roztoku, což je nutné vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. Různé velikosti balení tohoto léčivého přípravku obsahují následující množství sodíku:

5ml lahvička:	Tato velikost balení obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
10ml lahvička:	Tato velikost balení obsahuje 35,42 mg sodíku, což odpovídá 1,77 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.
25ml lahvička:	Tato velikost balení obsahuje 88,55 mg sodíku, což odpovídá 4,43 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.
75ml lahvička:	Tato velikost balení obsahuje 265,65 mg sodíku, což odpovídá 13,28 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.
100ml lahvička:	Tato velikost balení obsahuje 354,20 mg sodíku, což odpovídá 17,71 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Intravezikální podání
Intravezikální podání doxorubicinu může vyvolávat příznaky chemické cystitidy (tj. dysurie, časté močení, nykturie, strangurie, hematurie, nekróza stěny močového měchýře).
Zvláštní pozornost vyžadují problémy s katetrizací (tj. uretrální obstrukce způsobená rozsáhlými intravezikálními tumory).
Intravezikální podání je kontraindikováno u tumorů, které penetrovaly stěnu močového měchýře (kromě T1).

Intravezikální podání se nemá provádět u pacientů s invazivními tumory, které pronikají do stěny močového měchýře, s infekcemi močových cest a zánětem močového měchýře.

Pacient má být poučen, že moč může mít načervenalou barvu, především pak v prvním vzorku vyloučeném po podání, ale nejde o důvod ke znepokojení.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku v 1 ml infuzního roztoku doxorubicin-hydrochloridu. Tuto skutečnost je nutné vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání jiných cytostatik, např. antracyklinů (daunorubicin, epirubicin, idarubicin), cisplatiny, cyklofosfamidu, cyklosporinu, cytarabinu, dakarbazinu, daktinomycinu, fluoruracilu, mitomycinu C a taxanů může zvýšit riziko městnavého srdečního selhání vyvolaného doxorubicinem. Bylo zjištěno, že podáním doxorubicinu bezprostředně po krátké intravenózní infuzi paklitaxelu se významně změní jeho povaha. Souběžné podání paklitaxelu způsobuje pokles clearance doxorubicinu a byl pozorován častější výskyt neutropenie a stomatitid.

Podávání trastuzumabu v kombinaci s antracykliny (například doxorubicinem) doprovází vysoké riziko kardiotoxicity. Trastuzumab a antracykliny se prozatím nemají používat v kombinaci, s výjimkou dobře kontrolovaných klinických studií, kde je srdeční funkce sledována. Další informace viz bod 4.4.

Při souběžné léčbě 400 mg sorafenibem 2× denně byly hlášeny případy zvýšení hodnoty AUC doxorubicinu o 21–47 % i případy beze změn AUC. Klinický význam těchto výsledků není znám.

Toxické účinky léčby doxorubicinem může zvyšovat kombinace s jinými cytostatiky (např. cytarabinem, cisplatinou, cyklofosfamidem). V souvislosti s kombinovanou léčbou cytarabinem byly hlášeny případy nekrózy tlustého střeva s masivním krvácením a závažnými infekcemi.

Pokud po léčbě doxorubicinem následuje podání cyklofosfamidu, byl pozorován zvýšený výskyt hemoragické cystitidy.

Jelikož je doxorubicin rychle metabolizován a vylučován především žlučovým systémem, souběžné podávání chemoterapeutik se známou hepatotoxicitou (např. merkaptopurin, methotrexát, streptozocin) může potenciálně zvýšit toxicitu doxorubicinu v důsledku snížené jaterní clearance léčivého přípravku. Pokud je souběžná léčba hepatotoxickými přípravky nutná, musí být dávkování doxorubicinu upraveno.

Doxorubicin je silná radiosenzibilizující látka („radiosenzibilizátor“) a jím vyvolané paměťové kožní reakce (recall phenomena) mohou být život ohrožující. Jakákoliv předchozí, souběžná nebo následující radioterapie může zvyšovat riziko kardiotoxicity nebo hepatotoxicity doxorubicinu.

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. verapamilem), které vedly ke zvýšení koncentrace a klinických účinků a/nebo toxicity doxorubicinu. Naopak souběžné podávání induktorů CYP450, například rifampicinu a barbiturátů, může snížit koncentrace doxorubicinu v plazmě a snížit tak jeho účinnost.

Cyklosporin, inhibitor CYP3A4 a P-gp, zvýšil AUC doxorubicinu a doxorubicinolu o 55 %, respektive o 350 %. Tato kombinace může vyžadovat úpravu dávky. Z literatury vyplývá, že přidání cyklosporinu k doxorubicinu má za následek závažnější a delší hematologickou toxicitu než u doxorubicinu samotného.
Při současném podávání cyklosporinu a doxorubicinu bylo také hlášeno kóma a epileptické záchvaty.

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

Po souběžném podávání látek ovlivňujících funkci kostní dřeně (např. derivátů amidopyrinu, antiretrovirových přípravků, chloramfenikolu, fenytoinu, sulfonamidů) byly pozorovány poruchy krvetvorby. Po souběžném podávání progesteronu byl zaznamenán zvýšený výskyt neutropenie a trombocytopenie. Během léčby doxorubicinem se může objevit zvýšená nefrotoxicita amfotericinu B. Zvýšené koncentrace doxorubicinu v séru byly pozorovány po souběžném podávání doxorubicinu a ritonaviru.

Zvýšená kardiotoxicita byla zaznamenána také po souběžném užívání kardioaktivních léčivých přípravků, např. blokátorů kalciových kanálů a verapamilu (s nárůstem maximálních hodnot, terminálního poločasu a distribučního objemu doxorubicinu). Biologická dostupnost digoxinu se během léčby doxorubicinem snižuje. Při všech podobných souběžných léčebných režimech je nutné důkladné sledování srdeční funkce.

Absorpce antiepileptik (např. karbamazepinu, fenytoinu, valproátu) se po souběžném podávání doxorubicinu snižuje.

Klozapin může zvyšovat riziko a závažnost hematologické toxicity doxorubicinu.

Doxorubicin může snižovat biologickou dostupnost digoxinu při perorálním podání.

Léčba doxorubicinem může vést ke zvýšené hladině kyseliny močové v séru. Proto může být nutná úprava dávky látek snižujících obsah kyseliny močové.

Během léčby doxorubicinem se s ohledem na riziko generalizovaného onemocnění, které by mohlo být fatální, nesmí používat živé vakcíny. Riziko se zvyšuje u pacientů imunosuprimovaných kvůli základnímu onemocnění. Během léčby doxorubicinem se pacienti mají také vyhnout kontaktu s osobami očkovanými v nedávné době proti dětské obrně.

Doxorubicin se váže na heparin a 5-FU. Může tedy dojít ke srážení a ztrátě účinku obou látek. Další informace viz bod 6.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Doxorubicin se nemá v průběhu těhotenství podávat. Obecně se mají cytostatika v průběhu těhotenství podávat pouze v případě striktní indikace a je nutné zvážit prospěšnost pro matku oproti možným rizikům pro plod. Studie na zvířatech prokázaly u doxorubicinu embryotoxické, fetotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Pokud si pacienti po ukončení léčby doxorubicinem přejí mít děti, doporučuje se, aby se nejprve poradili v genetické poradně.

Antikoncepce u mužů a žen
Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby se vyhnuly otěhotnění a používaly účinnou antikoncepci během terapie a minimálně 7 měsíců po poslední dávce. Mužům s partnerkami ve fertilním věku je třeba doporučit, aby používali účinnou antikoncepci během terapie doxorubicinem a minimálně 4 měsíce po poslední dávce (viz bod 4.4).

Kojení
Bylo zaznamenáno, že se doxorubicin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Jelikož je podávání doxorubicinu v průběhu kojení kontraindikováno, musí být kojení během léčby doxorubicinem a minimálně 2 týdny po poslední dávce přerušeno (viz bod 4.3).

Fertilita
U žen může doxorubicin způsobit neplodnost v průběhu podávání léčivého přípravku. Muži léčení doxorubicinem se mají poradit o možnosti kryokonzervace (nebo kryoprezervace) spermatu před léčbou, neboť existuje možnost potenciálně ireverzibilní neplodnosti v důsledku léčby doxorubicinem.

Ve studiích na zvířatech byl pozorován toxický účinek doxorubicinu na samčí reprodukční orgány (atrofie varlat, difúzní degenerace chámovodů a hypospermie).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k častému výskytu nauzey a zvracení se řízení a obsluha strojů nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Léčba doxorubicinem často způsobuje nežádoucí účinky a některé z nich jsou natolik závažné, že vyžadují důkladné sledování pacienta. Frekvenci a typ nežádoucích účinků ovlivňuje rychlost podávání a dávkování. Suprese kostní dřeně je akutní, dávku limitující nežádoucí účinek, ovšem převážně přechodného charakteru. Klinické následky toxicity doxorubicinu v kostní dřeni/hematologické toxicity mohou zahrnovat horečku, infekce, sepsi/septikémii, krvácení, tkáňovou hypoxii nebo úmrtí. Nauzea, zvracení a alopecie se objevují prakticky u všech pacientů.

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu v pořadí od nejčastějších. Pro hodnocení nežádoucích účinků bude použita následující specifikace frekvence jejich výskytu:

Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Méně časté (≥1/1000 až <1/100)
Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)
Velmi vzácné (<1/10000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	Velmi časté: Časté: Méně časté:	Infekce Sepse, septikémie Septický šok
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté:	Sekundární akutní myeloidní leukemie při podávání v kombinaci s cytostatickými přípravky, které poškozují DNA (viz bod 4.4), akutní lymfoblastická leukemie
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté:	Myelosuprese, leukopenie (viz bod 4.4), neutropenie, anémie, trombocytopenie, febrilní neutropenie, tkáňová hypoxie nebo úmrtí v důsledku závažné myelosuprese.
Poruchy imunitního systému	Vzácné:	Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné:	Anorexie Dehydratace Syndrom nádorového rozpadu Hyperurikemie
Poruchy oka	Časté: Vzácné: Není známo:	Zánět spojivek Slzení Keratitida

Srdeční poruchy	Časté: Velmi vzácné:	Kardiotoxicita, tj. kardiomyopatie (2 %; např. pokles LVEF, dyspnoe); sinusová tachykardie, městnavé srdeční selhání; tachyarytmie, ventrikulární tachykardie, bradykardie, raménkové blokády Atrioventrikulární blokáda
	Není známo:	Arytmie, náhle se může dostavit vážné selhání srdce bez varovných změn na EKG
Cévní poruchy	Velmi časté: Časté: Méně časté: Velmi vzácné:	Tromboflebitida Flebitida, krvácení Tromboembolismus, fleboskleróza Šok
	Není známo:	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné: Není známo:	Respirační poruchy, zduření nosní sliznice, tachypnoe a dyspnoe, radiační pneumonitida Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: Časté:	Nauzea/zvracení, mukositida, stomatitida, průjem Ezofagitida, bolest břicha nebo pálivý pocit
	Méně časté: Velmi vzácné:	Gastrointestinální krvácení, kolitida, erozivní gastritida, nekrotizující kolitida někdy s vážnými infekcemi při kombinování doxorubicinu a cytarabinu, tvorba vředů a nekróza tlustého střeva Eroze, diskolorace sliznice
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo:	Hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté:	Lokální toxicita, onycholýza, erytém, fotosenzitivita, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, alopecie, vyrážka
	Časté:	Pruritus, paměťové kožní reakce vzhledem k předchozímu ozařování, kožní hyperpigmentace, hyperpigmentace nehtových lůžek, kopřivka
	Vzácné:	Nekróza tkání; lokální erytematózní reakce podél žíly, která byla použita ke vpichu
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi vzácné: Není známo:	Celková svalová slabost Bolest kloubů
Poruchy ledvin a močových cest	Časté:	Hemoragická cystitida, lokální reakce (chemická cystitida) se mohou objevit při intravezikální léčbě (tj. dysurie, časté močení, nykturie, strangurie, hematurie, nekróza stěny močového měchýře a spazmy močového měchýře)
	Není známo:	Červené zbarvení moči 1–2 dny po podání, akutní selhání ledvin, poranění ledvin.

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné: Není známo:	Amenorea, oligospermie, azoospermie (viz bod 4.4) Neplodnost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté:	Horečka, astenie, třes
	Vzácné: Velmi vzácné:	Závratě Celková malátnost
	Není známo:	Štiplavý nebo pálivý pocit v místě aplikace (viz bod 4.4)
Vyšetření	Velmi časté:	Asymptomatické snížení LVEF, abnormální EKG, abnormální hodnoty transamináz, zvýšení tělesné hmotnosti[a]
Chirurgické a léčebné postupy	Není známo:	Extravazace může vést k závažné celulitidě, vzniku puchýřů a lokální nekróze tkání, které mohou vyžadovat chirurgický zákrok (včetně náhrady kožními štěpy)

[a]U pacientek s ranou rakovinou prsu bez šíření mimo prs, které dostávaly adjuvantní léčbu doxorubicinem (studie NSABP B-15).
Popsané nežádoucí účinky léčby doxorubicinem jsou většinou reverzibilní.

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:

webového formuláře
sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování pravděpodobně navazují na farmakologické působení doxorubicinu. Bylo prokázáno, že jednorázové dávky doxorubicinu ve výši 250 mg a 500 mg jsou fatální. Podobné dávky mohou způsobit akutní degeneraci myokardu, srdeční insuficienci včetně stenokardie, anginy pectoris a infarktu myokardu do 24 hodin a vážnou myelosupresi (zejména leukopenii a trombocytopenii), jejíž nejsilnější účinky jsou pozorovány mezi 10. a 15. dnem po podání, a gastrointestinální toxicitu (především mukositidu). Léčba se má v tomto období zaměřit na podporu pacienta. Zvláštní péče má být věnována prevenci a léčbě možných silných krvácení nebo sekundárních až závažných infekcí a přetrvávající deprese kostní dřeně. Může být nutná krevní transfuze, antibiotika a reverzní bariérové ošetření. Hemoperfuze provedená bezprostředně po předávkování se také ukázala být vhodnou záchrannou metodou.

Do šesti měsíců po předávkování může nastat opožděné srdeční selhání. Pacienti mají být důkladně sledováni, a jakmile se objeví známky srdečního selhání, je nutné je léčit podle příslušných postupů.

Chronické předávkování kumulativní dávkou vyšší než 550 mg/m² zvyšuje riziko kardiomyopatie a může vést k srdečnímu selhání, které je třeba léčit podle příslušných postupů.

Doxorubicin nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika (antracykliny a příbuzné látky)
ATC kód: L01DB01

Mechanismus účinku
Doxorubicin je antracyklinové antibiotikum. Svůj antineoplastický účinek uplatňuje prostřednictvím cytotoxických mechanismů účinku, především interkalací do DNA, inhibicí enzymu topoizomerázy II a produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS). Všechny zmíněné mechanismy mají nepříznivý dopad na syntézu DNA: Interkalace molekuly doxorubicinu má za následek inhibici RNA a DNA polymeráz narušením rozpoznávání bází a sekvenční specifity. V důsledku inhibice topoizomerázy II dochází k jednořetězcovým a dvouřetězcovým zlomům šroubovice DNA. K rozštěpení DNA dochází také v důsledku chemické reakce s vysoce reaktivními formami kyslíku, například s hydroxylovým radikálem $OH^{\bullet}$. Následkem jsou mutageneze a chromozomální aberace.

Zdá se, že specificita toxicity doxorubicinu souvisí především s proliferační aktivitou normální tkáně. Mezi poškozené normální tkáně tedy patří hlavně kostní dřeň, gastrointestinální trakt a pohlavní žlázy.

Důležitou příčinou selhání léčby doxorubicinem a jinými antracykliny je rozvoj rezistence. Při pokusu o překonání rezistence buněk vůči doxorubicinu bylo zvažováno použití kalciových antagonistů, například verapamilu, jelikož primárním cílem je buněčná membrána. Verapamil inhibuje pomalý vápníkový kanál a může zvýšit buněčný příjem doxorubicinu. Při pokusech na zvířatech provázejí kombinaci doxorubicinu a verapamilu vážné toxické účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce
Po intravenózní aplikaci doxorubicinu dochází k rychlé plazmatické clearance a rychlé distribuci do tkání, včetně plic, jater, srdce, sleziny, lymfatických uzlin, kostní dřeně a ledvin. Relativně nízké, ale přetrvávající hladiny se nacházejí v nádorové tkáni. Neproniká hematoencefalickou bariérou, ale proniká placentou a dostává se do mateřského mléka. Distribuční objem V_d je 25 l; úroveň vazby na proteiny dosahuje 60–70 %.

Biotransformace
Doxorubicin se ve velké míře metabolizuje v játrech. Hlavním metabolitem je doxorubicinol, ačkoli u velkého počtu pacientů vzniká 7-deoxy-doxorubicin-aglykon a 7-deoxy-doxorubicinol-aglykon. Mezi pacienty existuje významná variabilita v biologické transformaci.

Eliminace
Přibližně 40-50 % dávky je do 7 dní vyloučeno ve žluči, přičemž polovina z tohoto množství ve formě nezměněné léčivé látky. Jen asi 5 % dávky je do 5 dní vyloučeno v moči. Doxorubicinol, hlavní (aktivní) metabolit, se vylučuje jak ve žluči, tak v moči. Eliminace doxorubicinu z krve je třífázová, s průměrnými poločasy 12 minut, 3,3 hodiny a přibližně 30 hodin.

Clearance očividně nezávisí na dávce, ale je vyšší u mužů než u žen.

Porucha funkce jater

Poruchy funkce jater mají za následek pomalejší exkreci, a tím zvýšenou retenci a akumulaci v plazmě a tkáních. Všeobecně se doporučuje snížení dávky, přestože mezi jaterními testy, clearance doxorubicinu a klinickou toxicitou není žádný zřejmý vztah. Jelikož se doxorubicin a jeho metabolity vylučují v moči jen v malém množství, neexistují žádné přímé indikace, že u pacientů s poruchami funkce ledvin dochází ke změně farmakokinetiky nebo toxicity doxorubicinu.

Porucha funkce ledvin
Přestože není vylučování ledvinami hlavní cestou eliminace doxorubicinu, může vážná porucha funkce ledvin ovlivnit celkovou eliminaci a může být nutné snížení dávky.

Obézní pacienti
Ve studii s obézními pacienty (> 130 % ideální tělesné hmotnosti) se clearance doxorubicinu snížila a poločas rozpadu se zvýšil ve srovnání s kontrolní skupinou s normální hmotností. U obézních pacientů může být nutná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech uvedené v literatuře prokazují, že doxorubicin ovlivňuje fertilitu, je embryotoxický, fetotoxický a teratogenní. Jiná data prokazují, že je doxorubicin mutagenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Doxorubicin se nesmí míchat s heparinem, jelikož by mohlo dojít ke vzniku sraženin, a s fluoruracilem z důvodu možné degradace. Je nutné vyhnout se delšímu kontaktu s jakýmkoliv roztokem se zásaditým pH, jelikož může dojít k hydrolýze léčivého přípravku.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené lahvičky: 2 roky

Otevřené lahvičky:
Přípravek musí být použit okamžitě po otevření lahvičky.

Připravený infuzní roztok:
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla při koncentraci 0,5 mg/ml v 0,9% roztoku chloridu sodného a 5% roztoku glukózy prokázána na dobu až 7 dní při teplotě 2 °C až 8 °C nebo při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C), pokud byl roztok připraven v PE vacích chráněných před světlem.
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek okamžitě použit. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a za normálních okolností nemá přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé skleněné injekční lahvičky (třídy I) s nominálním objemem 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml nebo 100 ml. Chlorbutylové pryžové zátky s ETFE vrstvou.

Originální balení obsahuje 1 nebo 5 lahviček o objemu 5 ml / 10 ml / 25 ml / 75 ml / 100 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Dodržujte předpisy pro zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky.

Vzhledem k toxickým vlastnostem této látky jsou uvedena následující ochranná doporučení:

- Personál má být vyškolen ve správné technice zacházení s přípravkem.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Personál manipulující s doxorubicinem musí nosit ochranné prostředky: brýle, plášť, jednorázové rukavice a masku.
- Pro rekonstituci musí být vymezen zvláštní prostor (nejlépe s laminárním prouděním vzduchu). Pracovní plochu musí chránit jednorázový absorpční papír s vrstvou plastu na spodní straně.
- Veškerý materiál použitý pro aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být umístěn do odpadních pytlů pro vysoce nebezpečný odpad určených ke spalování za vysokých teplot (700 °C).
- V případě kontaktu s kůží postižené místo důkladně umyjte mýdlem a vodou nebo roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Kůži však nedřete tvrdým kartáčem.
- V případě zasažení očí podržte otevřené/á víčko/a a postižené oko/oči proplachujte velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut. Poté vyhledejte lékařskou pomoc.
- Rozlitý nebo prosáknutý přípravek musí být ošetřen roztokem chlornanu sodného (1 % dostupného chlóru), který se nejlépe nechá působit přes noc a poté se opláchne vodou.
- Veškeré čisticí materiály musí být zlikvidovány podle výše uvedených pokynů.
- Vždy si po sundání rukavic umyjte ruce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/254/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 3. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 10. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2024