

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxorubicin medac 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 2 mg doksorubisiinihydrokloridia.

Jokainen 5 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg doksorubisiinihydrokloridia.
Jokainen 10 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg doksorubisiinihydrokloridia.
Jokainen 25 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg doksorubisiinihydrokloridia.
Jokainen 75 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg doksorubisiinihydrokloridia.
Jokainen 100 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg doksorubisiinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Valmiste sisältää natriumkloridia (3,5 mg natriumia/1 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Valmiste on kirkas, punainen liuos, jossa käytännöllisesti katsoen ei ole lainkaan hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Doksorubisiini on sytotoksinen lääkevalmiste, joka on tarkoitettu seuraavien kasvainsairauksien hoitoon:

- pienisolainen keuhkosityöpä (SCLC)
- rintasyöpä
- uusiutuva munasarjasyöpä
- paikallisen, pitkälle edenneen tai metastasoituneen virtsarakkosyövän systeeminen hoito
- pinnallisten virtsarakkosyöpien uusiutumisen ehkäisy virtsarakkoon annettuna transuretraalisen resektion jälkeen
- osteosarkooman neoadjuvantti- ja adjuvanttihoito
- aikuisten pitkälle edennyt pehmytkudossarkooma
- Ewingin sarkooma
- Hodgkinin tauti
- non-Hodgkin-lymfooma
- akuutti lymfaattinen leukemia
- akuutti myeloblastinen leukemia
- pitkälle edennyt multippeli myelooma
- pitkälle edennyt tai uusiutuva kohdun limakalvon karsinooma
- Wilmsin kasvain
- pitkälle edennyt papillaarinen/folikulaarinen kilpirauhassyöpä
- anaplastinen kilpirauhassyöpä
- pitkälle edennyt neuroblastooma.

Doksorubisiinia käytetään usein yhdistelmäkemoterapiassa yhdessä muiden sytostaattien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Dokсорubisiinihoidon saa aloittaa vain erittäin hyvin solunsalpaajahoitoon perehtynyt lääkäri tai tällaisen lääkärin konsultaation jälkeen.

Hengenvaarallisen kardiomyopatian riskin takia potilaille koituvat riskit ja hyödyt tulee punnita yksilöllisesti ennen jokaista käyttöä.

Laskimoon

Anto laskimoon:

Dokсорubisiinin annostus riippuu annostusohjelmasta, potilaan yleisilasta ja aikaisemmasta hoidosta.

Kardiomyopatian välttämiseksi suositellaan, että dokсорubisiinin kumulatiivinen kokonaiselinaika-annos (samankaltaiset lääkevalmisteet, esim. daunorubisiini mukaan lukien) ei ole suurempi kuin 450–550 mg kehon pinta-alan m² kohden. Suurin kokonaisannos kehon pinta-alan m² kohden ei saa ylittää 400 mg:aa, jos samanaikaisesti sydänsairautta sairastavat potilaat saavat sädehoitoa mediastinum ja/tai sydämen alueelle, ovat saaneet aiemmin hoitoa alkyloivilla aineilla tai saavat samanaikaista hoitoa mahdollisesti sydäntoksisilla aineilla. Tätä kokonaisannosta ei myöskään saa ylittää suuren riskin potilailla (valtimohypertensio yli 5 vuoden ajan, aikaisempi koronaari-, läppä- tai sydänlihasvaurio, ikä yli 70 vuotta). Sydämen toimintaa on tarkkailtava näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Liuos annetaan 2–3 minuuttia kestäväenä injektiona siipineulaa käyttämällä suureen laskimoon infuusioletkun kautta, jossa on vapaasti juoksevaa laskimoon annettavaa 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Tämä antotapa minimoi tromboosin ja ekstravasaation riskin. Ekstravasaatio voi aiheuttaa vaikean paikallisen selluliitin ja nekroosin.

Annostus lasketaan tavallisesti kehon pinta-alan mukaan. Tämän perusteella, kun dokсорubisiinia käytetään yksinään, suositeltava annos on 60–75 mg kehon pinta-alan m² kohden kolmen viikon välein. Jos dokсорubisiinia käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, dokсорubisiinin annostusta on pienennettävä 30–40 mg:aan kehon pinta-alan m² kohden kolmen viikon välein.

Potilailla, joille ei voida antaa täyttä annosta (esim. immunosuppression tai korkean iän vuoksi), annostus on vaihtoehtoisesti 15–20 mg/m² viikossa.

Aikaisemmin sädehoitoa saaneet potilaat

Aikaisemmin sädehoitoa mediastinaali-/perikardiaalialueelle saaneille potilaille ei tule antaa suurempaa dokсорubisiinin kumulatiivista kokonaisannosta kuin 400 mg/m².

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäillä potilailla saattaa annostuksen pienentäminen olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

Annostus lapsille

Lapsille annostusta tulee pienentää, koska heillä on sydäntoksisuuden, erityisesti myöhäisen toksisuuden suurentunut riski. Myelotoksisuutta on odotettavissa, ja se on voimakkaimmillaan 10–14 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Suurin kumulatiivinen annos lapsilla on 400 mg/m².

Maksan vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa maksan vajaatoimintaa, annostusta tulee pienentää seuraavan taulukon mukaisesti:

Seerumin bilirubiinitasot	Bromisulftaleiinin retentio	Suosittelava annos
20–50 µmol/l	9–15 %	50 % normaaliannoksesta
Yli 50 µmol/l	Yli 15 %	25 % normaaliannoksesta

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa glomerulusfiltraationopeuden ollessa alle 10 ml/min tulee annostuksen olla 75 % lasketusta annoksesta.

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisilla potilailla voi olla tarpeen harkita pienennettyä aloitusannosta tai pidennettyä annosväliä (ks. kohta 4.4)

Virtsarakkoon

Anto virtsarakkoon:

Dokсорubisiinia voidaan antaa virtsarakkoon pinnallisen virtsarakkosyövän hoidossa sekä uusiutumisen estämiseksi transuretraalisen resektion jälkeen. Suositeltava annos virtsarakon pinnallisen syövän hoidossa on 30–50 mg 25–50 ml:n keittosuolaliuoksessa instillaatiokertaa kohden. Optimaalinen pitoisuus on noin 1 mg/ml. Liuoksen tulee pysyä virtsarakossa 1–2 tunnin ajan. Tänä aikana potilasta tulee kääntää 90 astetta 15 minuutin välein. Ei-toivottavan laimentumisen estämiseksi virtsassa potilasta tulee kehottaa olemaan juomatta mitään 12 tunnin ajan ennen tiputusta (tämän tulisi vähentää virtsan muodostusta noin 50 ml:aan tunnissa). Tiputus voidaan toistaa 1 viikon - 1 kuukauden välein riippuen siitä, onko hoito terapeutinen vai profylaktinen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (dokсорubisiinihydrokloridi), kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille antrasykliineille tai antraseenidioneille.

Laskimoon annon vasta-aiheet:

- jatkuva luuydinsuppressio tai vakava stomatiitti, joka ilmaantui aikaisemman solunsalpaajahoidon ja/tai sädehoidon aikana
- yleistynyt infektio
- vakava maksan vajaatoiminta
- vakava rytmihäiriö, sydämen vajaatoiminta, aikaisempi sydäninfarkti, akuutti tulehduksellinen sydänsairaus
- aikaisempi antrasykliinihoito maksimaalisilla kumulatiivisilla annoksilla (ks. kohta 4.4)
- lisääntynyt verenvuototaipumus
- imettäminen.

Virtsarakkoon annon vasta-aiheet:

- invasiiviset, virtsarakon läpi tunkeutuneet kasvaimet (yli T1)
- virtsatieinfektiot
- virtsarakkotulehdus
- katetrisointiin liittyvät ongelmat, esim. uretrostenoosi
- hematuria
- imettäminen.

Antoa ei tule toistaa, jos potilaalla on tai hänelle on kehittymässä luuydinlama tai suun haavaumia. Viimeksi mainittua saattaa edeltää kuumotuksen tunne suun limakalvolla; annon toistaminen tämän oireen aikana ole suositeltavaa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikki kemoterapia, Doxorubicin medac -hoito tulee antaa vain sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt solunsalpaajien käyttöön syövän hoidossa. Asianmukainen huolehtiminen hoidosta ja komplikaatioista on mahdollista vain silloin, kun käytettävissä ovat riittävät diagnostiset ja hoidolliset palvelut.

Potilaiden tulee toipua aikaisemman solunsalpaajahoidon aiheuttamasta akuutista toksisuudesta (esim. stomatiitti, neutropenia, trombosytopenia ja yleistyneet infektiot) ennen dokсорubisiinihoidon aloittamista.

Seuraavat seurantatutkimukset ovat suositeltavia ennen doksorubisiinihoitoa tai hoidon aikana (näiden tutkimusten tiheys riippuu potilaan yleisilasta, annoksesta ja samanaikaisesti annettavasta lääkityksestä):

- keuhkojen ja rintakehän röntgenkuvat sekä EKG
- sydämen toiminnan säännöllinen seuranta (vasemman kammion ejektiofraktio käyttämällä esim. EKG:ta, kaikututkimusta ja tasapainotila-angiografiaa (MUGA))
- suuontelon ja nielun päivittäinen tutkimus limakalvomuutosten varalta
- verikokeet: hematokriitti, verihiutaleet, valkosolujen erittelylaskenta, ASAT, ALAT, LDH, bilirubiini, virtsahappo.

Kardiotoksisuus

Kardiotoksisuus on antrasykliinihoitoon liittyvä riski, joka saattaa ilmetä varhaisina (akuutteina) tai myöhäisinä (viivästyneinä) tapahtumina.

Varhaiset (akuutit) tapahtumat: Doksorubisiinin varhainen kardiotoksisuus on pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG:n poikkeavuuksia, kuten ei-spesifisiä ST-T-aallon muutoksia. Takyarytmiaa, mukaan lukien ennenaikaisia kammiosupistumia, kammiotakykardiaa ja bradykardiaa, sekä eteis-kammiokatkosta ja haarakatkosta on myös raportoitu. Nämä oireet ovat yleensä osoitus akuutista ohimenevästä toksisuudesta. QRS-kompleksin madaltuminen ja leveneminen yli normaalirajojen saattaa olla osoitus doksorubisiinihydrokloridin aiheuttamasta kardiomyopatiasta. Potilailla, joilla LVEF-lähtöarvo on normaali (=50 %), 10 %:n lasku absoluuttisesta arvosta tai lasku alle 50 %:n kynnyksen on yleensä osoitus sydämen vajaatoiminnasta ja tällaisessa tilanteessa on doksorubisiinihydrokloridihoitoa harkittava huolella.

Myöhäiset (viivästyneet) tapahtumat: Viivästynyt sydäntoksisuus kehittyy tavallisesti myöhemmin doksorubisiinihoidon jatkuessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, mutta tätäkin myöhäisempiä tapahtumia useiden kuukausien tai vuosien jälkeen hoidon päättymisestä on ilmoitettu. Viivästynyt sydänlihassairaus ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina, kuten dyspneana, keuhkoedeemana, perifeerisenä edeemana, sydämen ja maksan koon suurenemisena, oliguriana, askiteksena, pleuraeffuusiona ja galoppirytmienä. Lisäksi on ilmoitettu subakuutteja vaikutuksia, esim. sydänpussitulehdusta/sydänlihastulehdusta. Henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on vakavin antrasykliinien aiheuttamista sydänlihassairauksista, ja se muodostaa lääkevalmisteen kumulatiivista annosta rajoittavan toksisuuden.

Potilaiden sydämen toiminta on tutkittava ennen doksorubisiinihoidon aloittamista ja potilaita on tarkkailtava koko hoidon ajan vaikean sydämen vajaatoiminnan riskin minimoimiseksi. Riskiä voidaan pienentää vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) säännöllisen tarkkailun avulla hoidon aikana sekä lopettamalla doksorubisiinin anto heti vajaatoiminnan ensimmäisten merkkien ilmaantuessa. Sopivia menetelmiä sydämen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktion) toistuvaan kvantitatiiviseen mittaukseen ovat tasapainotila-angiografia (MUGA) ja sydämen kaikukuvaus. Lähtötilanteessa suositellaan sydämen tutkimista EKG:llä ja joko MUGA:lla tai sydämen kaikukuvausella erityisesti silloin, jos potilaalla on lisääntyneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä toistuvasti MUGA:lla tai sydämen kaikukuvausella erityisesti silloin, jos käytetään suuria kumulatiivisia antrasykliiniannoksia. Samaa tutkimusmenetelmää tulee käyttää koko seuranta-ajan.

Sydämen vajaatoiminnan kehittymisen mahdollisuus, jonka arvioidaan olevan noin 1–2 % käytettäessä 300 mg:n kumulatiivista annosta kehon m² pinta-alaa kohden, lisääntyy hitaasti 450–550 mg/m²:n kumulatiiviseen kokonaisannokseen asti. Sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski lisääntyy sen jälkeen voimakkaasti, ja suurimman kumulatiivisen annoksen 550 mg/m² ylittäminen ei ole suositeltavaa. Jos potilaalla on muita mahdollisia kardiotoksisuuden riskitekijöitä (aikaisempi sydän- tai verisuonisairaus, aikaisempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla, ennen lääkehoitoa tai samanaikaisesti sen kanssa mediastinaali- ja/tai perikardiaalialueelle annettava sädehoito, samanaikainen hoito lääkkeillä, jotka suppressoivat sydämen supistuvuutta, mukaan lukien

syklofosfamidi ja 5-fluorourasili), doksorubisiin aiheuttamaa sydäntoksisuutta saattaa ilmetä pienemmälläkin kumulatiivisilla annoksilla ja sydämen toimintaa tulee tarkkailla huolellisesti.

Lapsilla ja nuorilla on kohonnut riski viivästyneen sydäntoksisuuden kehittymiselle doksorubisiin antamisen jälkeen. Sydäntoksisuuden riski saattaa olla naisilla suurempi kuin miehillä. Sydämen seurantatutkimuksia suositellaan tehtäväksi säännöllisin väliajoin vaikutuksen seuraamiseksi.

Doksorubisiin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on todennäköisesti additiivista. Esihoito digoksiinilla (250 µg päivittäin alkaen seitsemän vuorokautta ennen doksorubisiin antoa) osoitti suojaavaa vaikutusta sydäntoksisuutta vastaan.

Luuydinlama (myelosuppressio)

Luuytimen, pääasiassa leukosyyttien laman suuri insidenssi vaatii huolellista hematologista seuranta. Suositeltua annostusohjelmaa noudatettaessa leukopenia on tavallisesti ohimenevää, ja huippu saavutetaan 10–14 vuorokauden kuluttua hoidosta. Toipuminen tapahtuu tavallisesti 21. vuorokauteen mennessä. Valkosolujen väheneminen jopa tasolle 1000/mm³ on odotettavissa doksorubisiin asianmukaisilla annoksilla tapahtuvan hoidon aikana. Myös punasolujen ja verihiutaleiden määrää tulee tarkkailla, sillä nekin voivat vähentyä. Vakavan luuydinlaman kliinisiä seuraamuksia ovat mm. kuume, infektiot, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia tai kuolema.

Myelosuppressio on yleisempää potilailla, jotka ovat saaneet laajaa sädehoitoa, joilla kasvain on infiltroitunut luuhun, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa (silloin kun annosta ei ole vähennetty asianmukaisella tavalla) tai jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa muilla luuydintä lamaavilla aineilla. Hematologisen toksisuuden yhteydessä doksorubisiin annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen tai viivästyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Jatkuva vakava luuydinsuppressio saattaa aiheuttaa superinfektion tai verenvuotoa. Huolellinen hematologinen tarkkailu on välttämätöntä myelosuppressiivisten vaikutusten takia.

Sekundaarista akuuttia myeloidista leukemiaa, johon voi liittyä esileukeeminen vaihe, on harvoin raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa doksorubisiinilla ja DNA:ta vaurioittavilla antineoplastisilla aineilla. Tällaisilla tapauksilla voi olla lyhyt (1–3 vuoden) latenssiaika.

Sädehoito

Erityistä huolellisuutta on noudatettava potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet, saavat samanaikaisesti tai joille suunnitellaan sädehoitoa. Tällaisilla potilailla on sädehoitoalueella esiintyvien paikallisten reaktioiden erityinen riski ("recall"-ilmiö), jos doksorubisiinia käytetään. Vakavaa, joskus fataalia hepatotoksisuutta (maksavauriota) on raportoitu tässä yhteydessä. Aikaisempi mediastinumien alueen sädehoito lisää doksorubisiin kardiotoksisuutta. Erityisesti tässä tapauksessa ei kumulatiivista 400 mg/m²:n annosta saa ylittää.

Immunosuppressio

Doksorubisiin on voimakas immunosuppressiivinen aine, mutta sen vaikutus on ohimenevä. Sekundaariset infektiot on ehkäistävä asianmukaisin toimenpitein.

Rokotteet

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt kemoterapeuttisen aineen (esim. doksorubisiinin) vuoksi, saattaa johtaa vakaviin tai fataaleihin infektioihin. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta niillä saatu vaste saattaa olla heikentynyt. Kontaktia hiljattain poliorokotteen saaneihin henkilöihin on vältettävä.

Toksisuuden lisääntyminen

On olemassa raportteja siitä, että doksorubisiin saattaa lisätä muiden syöpähoitojen toksisuuden vakavuutta, esim. syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin, sädehoidon aiheuttaman mukosiitin, 6-merkaptopuriinin aiheuttaman maksatoksisuuden ja streptotsosiinin tai metotreksaatin aiheuttaman toksisuuden (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Dokсорubisiinin suositeltujen annosten toksisuus voimistuu maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Ennen yksilökohtaista annostelua suositellaan maksan toiminnan arviointia tavanomaisilla kliinisillä laboratoriotesteillä, kuten ASAT, ALAT, alkaliinifosfataasi, bilirubiini ja bromsulfaaliini. Annostusohjelmien mukaisia annoksia tulee vähentää tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Karsinogeneesi, mutageneesi ja hedelmällisyyden heikkeneminen

Dokсорubisiinin oli genotoksinen ja mutageeninen *in vitro*- ja *in vivo*-testeissä.

Dokсорubisiinin saattaa aiheuttaa naisilla amenorreaa. Ovulaatio ja menstuaatio todennäköisesti palautuvat hoidon päättymisen jälkeen, mutta vaihdevuodet saattavat alkaa ennenaikaisesti.

Dokсорubisiinin on mutageeninen ja voi aiheuttaa ihmisen siittiösolujen kromosomivaurioita. Oligotospemia tai atospemia voi olla pysyvää, mutta siittiöiden lukumäärän on kuitenkin joissakin tapauksissa ilmoitettu palautuneen normaalitasolle. Tämä saattaa tapahtua vasta useiden vuosien jälkeen hoidon päättymisestä.

Antopaikassa esiintyvät vaikutukset

Paikalliset punoittavat laskimonsuuntaiset juovat sekä kasvojen punoitus saattavat olla merkkejä liian nopeasta annosta.

Dokсорubisiinin laskimonsisäisen annon aikana esiintyvä pistelevä tai polttava tunne on merkki ekstravasaatiosta. Vaikka veren palautuminen infuusionen aspiraatoin jälkeen on hyvä, injektio tai infuusio tulee välittömästi lopettaa ja aloittaa uudelleen toiseen laskimoon. Vahingossa laskimon ulkopuolelle tapahtuva injektio johtaa paikalliseen nekroosiin ja laskimontukkotulehdykseen. Poltteleva tunne infuusiokohdan ympärillä indikoi laskimon ulkopuolelle tapahtunutta injektiota. Jos ilmenee ekstravasaatiota, infuusio tai injektio on keskeytettävä välittömästi, neula on jätettävä hetkeksi paikoilleen ja poistettava lyhyen aspiroinnin jälkeen. Ekstravasaatiotapauksessa on aloitettava deksratsoksaani-infuusion anto laskimoon viimeistään 6 tunnin kuluessa (annostus ja muut tiedot, ks. deksratsoksaaniin valmisteyhteenveto). Jos deksratsoksaani on vasta-aiheinen, suositellaan 99-prosenttisen dimetyylisulfoksidin (DMSO) antamista paikallisesti ihoalueelle, joka on kaksi kertaa vaurioitunutta aluetta isompi (4 tippaa 10 cm²:n ihoalueelle), ja toistamaan käsittely kolme kertaa vuorokaudessa vähintään 14 vuorokauden ajan. Tarvittaessa on harkittava puhdistusleikkausta. Antagonistimekanismin vuoksi aluetta on viilennettävä DMSO:n annostelun jälkeen (vasokonstriktio vs. vasodilataatio) esim. kivun lievittämiseksi. DMSO:ta ei pidä antaa potilaille, jotka saavat deksratsoksaania antrasykliinien aiheuttaman ekstravasaation hoitoon. Muita toimenpiteitä koskevat kirjallisuustiedot ovat ristiriitaisia, eikä niiden merkityksestä ole varmuutta.

Dokсорubisiinin ei saa antaa intratekaalisesti tai lihakseen eikä pitkäkestoisena infuusiona. Suoraa laskimonsisäistä infuusiota ei suositella kudolvaurioiden takia, joita voi esiintyä jos infuusiota infiltroituu kudoksiin. Jos käytetään keskuslaskimokatetria, dokсорubisiinin infusoinnin 0,9-prosenttisessä natriumkloridi-injektionesteessä on suositeltavaa.

Muut

Varovaisuutta vaaditaan myös mediastinaali-/perikardiaalialueelle samanaikaisesti annettavan sädehoidon aikana tai tällaisen sädehoidon jälkeen sekä muilla kardiotoksisilla aineilla tapahtuneen hoidon jälkeen.

Dokсорubisiinin saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa laajan puriinikatabolian takia, jota esiintyy lääkevalmisteen aiheuttaman neoplastisten solujen nopean lyysin yhteydessä (tuumorilyysioireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinitasot tulee tutkia ensimmäisen hoitokerran jälkeen. Hydraatio, virtsan alkalisointi ja hyperurikemian ehkäisyhoito allopurinolilla saattavat minimoida mahdolliset tuumorilyysioireyhtymään liittyvät komplikaatiot.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,154 mmol (tai 3,54 g) natriumia per ml infuusionestettä, liuosta, mikä on otettava huomioon niiden potilaiden osalta, joilla on ruokavalion natriumrajoitus. Tämän lääkevalmisteen eri pakkauskoot sisältävät seuraavan määrän natriumia:

5 ml:n injektiopullo:	Tämä pakkauskoko sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.
10 ml:n injektiopullo:	Tämä pakkauskoko sisältää 35,42 mg natriumia, joka vastaa 1,77 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
25 ml:n injektiopullo:	Tämä pakkauskoko sisältää 88,55 mg natriumia, joka vastaa 4,43 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
75 ml:n injektiopullo:	Tämä pakkauskoko sisältää 265,65 mg natriumia, joka vastaa 13,28 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
100 ml:n injektiopullo:	Tämä pakkauskoko sisältää 354,20 mg natriumia, joka vastaa 17,71 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Anto virtsarakkoon

Dokсорubisiinin anto virtsarakkoon saattaa aiheuttaa kemiallisen kystiitin oireita (dysuriaa, tiheävirtsausuutta, nokturiaa, stranguriaa, hematuriaa, virtsarakon seinämän nekroosin).

Erityistä huolellisuutta vaaditaan katetringelmien yhteydessä (esim. kasvaimen virtsarakkoon tunkeutumisen aiheuttama virtsaputken ahtauma).

Anto virtsarakkoon on vasta-aiheista sellaisissa kasvaimissa, jotka ovat tunkeutuneet virtsarakon läpi (yli T1).

Antoa virtsarakkoon ei saa yrittää silloin, kun potilaalla on invasiivisia virtsarakon seinämän läpi tunkeutuneita kasvaimia, virtsatieinfektioita tai virtsarakon tulehdussairauksia.

Potilaalle tulee kertoa, että virtsa saattaa olla punertavan väristä erityisesti ensimmäisenä annon jälkeisenä virtsauskertana ja ettei siitä tarvitse huolestua.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg natriumia / 1 ml dokсорubisiinihydrokloridi-infuusionestettä, liuosta. Tämä tulee ottaa huomioon niukkasuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dokсорubisiinin aiheuttaman kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski suurenee, jos samanaikaisesti käytetään muita syöpälääkkeitä, kuten antrasykliinejä (daunorubiini, epirubiini, idarubiini), sisplatiinia, syklofosfamidia, syklosporiinia, sytarabiinia, dakarbatsiinia, daktinomysiinia, fluorourasiilia, mitomysiini-C:tä ja taksaaneja. Dokсорubisiinin disposition todettiin muuttuvan merkittävästi, kun sitä annettiin välittömästi lyhytkestoisien laskimonsisäisen paklitakseli-infuusion jälkeen. Paklitakselin samanaikainen anto vähentää dokсорubisiinin puhdistumaa. Myös neutropenia- ja stomatiittiepisodeiden lisääntymistä on havaittu.

Sydämeen vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten kalsiumkanavan estäjien ja verapamiilin, samanaikaisen ottamisen jälkeen on myös raportoitu sydäntoksisuuden lisääntymistä (johon on liittynyt dokсорubisiinin huippupitoisuuksien, terminaalisen puoliintumisajan ja jakaantumisivolyymien lisääntymistä). Digoksiinin biologinen hyötyosuus vähenee dokсорubisiinihoidon aikana. Sydämen toiminnan huolellinen tarkkailu on välttämätöntä kaikissa tällaisissa samanaikaisissa hoito-ohjelmissa.

Trastutsumabin käyttöön yhdessä antrasykliinien (kuten dokсорubisiinin) kanssa liittyy suuri sydäntoksisuuden riski. Trastutsumabia ja antrasykliinejä ei tällä hetkellä saa käyttää yhdessä, paitsi hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa sydämen toimintaa tarkkaillaan. Lisäksi niillä potilailla, jotka saavat antrasykliinejä sen jälkeen, kun hoito jollain toisella sydäntoksisella aineella (erityisesti sellaisella, jolla on pitkä puoliintumisaika, esim. trastutsumabilla) on keskeytetty, saattaa olla kohonnut sydäntoksisuuden riski. Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika vaihtelee. Aine voi säilyä verenkierrossa jopa 7 kuukauden ajan.

Tästä syystä lääkärin on mahdollisuuksien mukaan vältettävä antrasykliinipohjaisia hoitoja

7 kuukauden ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä käytetään tätä ennen, suositellaan sydämen toiminnan huolellista seurainta.

Dokсорubisiini metaboloituu sytokromi P450:n (CYP450:n) kautta, ja se on P-glykoproteiinin substraatti. CYP450-estäjien ja/tai P-glykoproteiinin estäjien samanaikainen anto saattaa suurentaa dokсорubisiinin plasmapitoisuuksia ja siten myös toksisuutta. Vastaavasti CYP450-indusojien, esim. rifampisiin ja barbituraattien, samanaikainen anto saattaa pienentää dokсорubisiinin plasmapitoisuuksia ja siten heikentää tehoa.

CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä siklosporiini suurensi dokсорubisiinin AUC-arvoa 55 %:lla ja dokсорubisinolin 350 %:lla. Annosta täytyy ehkä säätää tätä yhdistelmää käytettäessä. Simetidiinin on myös osoitettu vähentävän dokсорubisiinin plasmapuhdistumaa ja suurentavan sen AUC-arvoa.

Hemorragisen kystiitin lisääntymistä on raportoitu, kun dokсорubisiinihoidon jälkeen on annettu syklofosfamidia.

Epilepsialääkkeiden (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, valproaatti) imeytyminen vähenee samanaikaisen dokсорubisiinin käytön jälkeen.

Koska dokсорubisiini metaboloituu nopeasti ja eliminoituu pääasiallisesti sapeneritysjärjestelmän kautta, tunnettujen maksatoksisien kemoterapia-aineiden (esim. merkaptopuriini, metotreksaatti, streptotsosiini) samanaikainen anto saattaa mahdollisesti lisätä dokсорubisiinin toksisuutta lääkevalmisteiden vähentyneen maksapuhdistuman takia. Dokсорubisiinin annostusta tulee muuttaa, jos samanaikainen hoito maksatoksisilla lääkevalmisteilla on välttämätöntä.

Verenmuodostuksen häiriytymistä on havaittu luuytimen toimintaan vaikuttavien aineiden samanaikaisen annon jälkeen (esim. amidopyriinin johdannaiset, antiretroviraaliset lääkevalmisteet, kloramfenikoli, fenytoiini, sulfonamidit). Neutropenian ja trombosytopenian lisääntymistä on raportoitu progesteronin samanaikaisen käytön jälkeen. Amfoterisiini B:n selvää munuaistoksisuutta voi esiintyä dokсорubisiinihoidon aikana. Dokсорubisiinin seerumipitoisuuksien nousua on raportoitu dokсорubisiinin ja ritonaviirin samanaikaisen annon jälkeen.

Dokсорubisiinihoidon toksiset vaikutukset saattavat lisääntyä yhteiskäytössä muiden sytostaattien kanssa (esim. sytarabiini, sisplatiini, syklofosfamidi). Paksusuolen nekroosia, johon liittyy massiivista verenvuotoa, ja vakavia infektioita on raportoitu yhdistelmähoidoissa sytarabiinin kanssa.

Klotsapiini saattaa lisätä dokсорubisiinin aiheuttaman hematologisen toksisuuden riskiä ja vaikeusastetta.

Dokсорubisiini on voimakas sädeherkistävä aine ("sädeherkistäjä"), ja sen aiheuttama recall-ilmiö saattaa olla hengenvaarallinen. Mikä tahansa aikaisempi, samanaikainen tai seuraava sädehoito saattaa lisätä dokсорubisiinin sydäntoksisuutta tai maksatoksisuutta.

Dokсорubisiini saattaa pahentaa aikaisemmin annetun syklofosfamidihoidon aiheuttamaa hemorragista kystiittiä.

Dokсорubisiini saattaa pienentää digoksiinin oraalista biologista hyötyosuutta.

Dokсорubisiinihoito saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta, minkä vuoksi virtsahappopitoisuutta alentavien aineiden annosta voi olla tarpeen säätää.

Eläviä rokotteita ei saa käyttää dokсорubisiinihoidon aikana yleistyneen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riskin vuoksi. Riski on suurentunut potilailla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt perussairauden vuoksi. Dokсорubisiinihoidon aikana potilaiden on myös vältettävä kontaktia äskettäin poliorokotuksen saaneisiin henkilöihin.

Hepariinin ja doksorubisiinin samanaikainen anto voi nopeuttaa doksorubisiinin puhdistumaa. Lisäksi saattaa muodostua sakkautumista, joka voi heikentää molempien lääkevalmisteiden tehoa (ks. kohta 6.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Doksorubisiinia ei tule antaa raskauden aikana. Sytostaatteja saa yleensäkin antaa raskauden aikana ainoastaan silloin, kun käyttöaihe on selkeästi vahvistettu ja annosta äidille koituva hyöty ja sikiölle mahdollisesti koituvat haitat on huolellisesti punnittu. Eläinkokeissa doksorubisiini on osoittanut alkioon ja sikiöön kohdistuvia sekä teratogeenisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Naiset eivät saa tulla raskaaksi hoidon aikana eikä 6 kuukauden aikana hoidon jälkeen. Doksorubisiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja 6 kuukauden aikana hoidon jälkeen.

Miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Doksorubisiinin on ilmoitettu erittyvän äidinmaitoon. Imettävään lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Koska doksorubisiinin käyttö imettämisen aikana on vasta-aiheista, imettäminen tulee lopettaa doksorubisiinihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Doksorubisiini saattaa aiheuttaa naisilla hedelmättömyyttä lääkevalmisteen annon aikana. Doksorubisiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa pyytämään neuvoa sperman pakastesäilytyksestä ennen hoitoa, sillä doksorubisiinin käyttöön liittyy paranevan hedelmättömyyden riski.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Usein esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun takia potilaita tulee neuvota välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Doksorubisiinihoito aiheuttaa usein haittavaikutuksia, ja jotkut näistä vaikutuksista ovat niin vakavia, että potilasta on syytä tarkkailla huolellisesti. Haittavaikutusten esiintymistiheys ja tyyppi ovat riippuvaisia antonopeudesta ja annoksesta. Luuydinlama on akuutti annosta rajoittava haittavaikutus, mutta se on useimmiten ohimenevä. Doksorubisiinin aiheuttaman luuydintoksisuuden / hematologisen toksisuuden kliinisiä seuraamuksia saattavat olla kuume, infektiot, sepsis/septikemia, verenvuodot, kudoshypoksia tai kuolema. Pahoinvointia ja oksentelua sekä hiustenlähtöä esiintyy lähes kaikilla potilailla.

Haittavaikutukset on kussakin elinjärjestelmäluokassa esitetty esiintymistiheyden mukaan laskevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten arvioinnissa on käytetty seuraavaa esiintyvyydsmääritystä:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Infektiot	Hyvin yleinen:	Infektiot
	Yleinen:	Sepsis, septikemia
Hyvän- ja	Harvinainen:	Sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia annettaessa

pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		yhdessä DNA:ta vaurioittavien syöpälääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4), tuumorilyysioireyhtymä
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen:	Neutropenia
	Yleinen:	Luuydinsuppressio, leukopenia (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon:	Trombosytopenia, anemia (ks. kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä	Harvinainen:	Anafylaktiset reaktiot
Umpieritys	Tuntematon:	Kuumat aallot
Silmät	Harvinainen:	Konjunktiviitti, lakrimaatio
	Tuntematon:	Keratiitti
Sydän	Yleinen:	Sydäntoksisuus/sydänlihassairaus (2 %; esim. vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen, dyspnea), EKG-muutokset (esim. sinustakykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, takyarytmia, kammiotakykardia, bradykardia, haarakatkos)
	Tuntematon:	Rytmihäiriöt, vaikea sydämen vajaatoiminta, joka saattaa ilmetä yhtäkkiä ilman edeltäviä EKG-muutoksia.
Verisuonisto	Melko harvinainen:	Fleboskleroosi
	Tuntematon:	Tromboflebiitti, tromboembolia, sokki, verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon:	Bronkospasmi, sädehoidon aiheuttama pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, ripuli. Mukosiitti kehittyy yleisimmin 5–10 vuorokauden kuluttua hoidosta. Se alkaa tyypillisesti kuumotuksen tunteena suussa ja nielussa. Sitä voi esiintyä emättimessä, peräsuolella ja ruokatorvessa, ja haavoja voi syntyä, jolloin sekundaarisen infektion riski on olemassa. Yleensä se lakkaa 10 vuorokauden kuluessa. Mukosiitti saattaa olla vaikea potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet sädehoitoa limakalvoille.
	Melko harvinainen:	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, vatsakipu, paksusuolen haavaumat ja nekroosi, suutulehdus, ruokatorven tulehdus
	Tuntematon:	Limakalvojen värimuutokset
Maksa ja sappi	Tuntematon:	Maksatoksisuus, maksaentsyymitasojen ohimenevä nousu (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen:	Hiustenlähtö, ihon hyperpigmentaatio, ihottuma
	Melko harvinainen:	Sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys (recall-ilmiö)
	Harvinainen:	Nokkosihottuma; kudokset nekroosi; paikalliset eryteemareaktiot injektiossa käytettyä laskimoa myöten, kynsivallien hyperpigmentaatio, onykolyysi, ihon lisääntyminen (etupäässä lapsilla)
	Tuntematon:	Kudoshypoksia, käsi-jalkaoireyhtymä, valoyliherkkyys,

		kutina
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen:	Hemorraginen kystiitti, paikallisia reaktioita (kemiallinen kystiitti) voi ilmetä, kun lääkettä annetaan rakkoon (esim. kivulias virtsaaminen, tiheä virtsaamistarve, nokturia, stranguria, hematuria, virtsarakon seinämän nekroosi)
	Tuntematon:	Munuaisvaurio, akuutti munuaisten vajaatoiminta; hyperurikemia (ks. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon:	Doksorubisiini saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä lääkevalmisteen annon aikana. Vaikka ovulaatio ja menstruaatio näyttävät palautuvan hoidon päätyttyä, miehen hedelmällisyyden palautumisesta on vain vähän tietoa. Amenorrea, oligospermia, atsoospermia (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen:	Elimistön kuivuminen
	Harvinainen:	Anafylaktiset reaktiot, väritykset, kuume, heitehuimaus
	Tuntematon:	Pistelevä tai kuumottava tunne antopaikassa (ks. kohta 4.4), huonovointisuus/heikotus, virtsan värjäytyminen punaiseksi
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Tuntematon:	Ekstravasaatio voi aiheuttaa vaikeaa selluliittia, vesikaatiota ja paikallista kudoksen nekroosia, jolloin kirurgiset toimenpiteet voivat olla välttämättömiä (ihosiirrot mukaan lukien).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet perustuvat todennäköisesti doksorubisiinin farmakologisen vaikutuksen voimistumiseen. Doksorubisiinin 250 mg:n ja 500 mg:n kerta-annokset ovat osoittautuneet kuolettaviksi. Tällaiset annokset saattavat aiheuttaa akuutin sydänlihaksen rappeutuman 24 tunnin kuluessa sekä vakavan myelosuppression, jonka voimakkaimmat vaikutukset nähdään 10-15 vuorokauden kuluttua annosta. Viivästynyt sydämen vajaatoiminta saattaa ilmetä vasta kuuden kuukauden kuluttua yliannostuksesta. Potilaalle tulee tällöin antaa tukihoidoa. Erityistä huomiota tulee kiinnittää mahdollisten vakavien verenvuotojen tai vaikean persistentin luuydinsuppression aiheuttamien infektioiden estämiseen ja hoitoon. Verensiirto ja potilaan suojaeristys voidaan suorittaa harkinnan mukaan. Hemoperfuusion välittömästi yliannostuksen jälkeen on myös todettu auttavan.

Viivästynyt sydämen vajaatoiminta saattaa ilmetä vasta kuuden kuukauden kuluttua yliannostuksesta. Potilaita tulee tarkkailla huolellisesti, ja jos merkkejä sydämen vajaatoiminnasta ilmaantuu, heitä tulee hoitaa tavanomaisin keinoin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat (antrasykliinit ja vastaavat aineet)
ATC-koodi: L01DB01

Doksorubisiini on antrasykliinantibiootti. Sen antineoplastinen vaikutus perustuu sytotoksiisiin toimintamekanismeihin, erityisesti DNA:han interkalaatioon, topoisomeraasi II -entsyymin estoon ja reaktiivisten happiradikaalien (ROS) muodostukseen. Kaikilla näillä on haitallinen vaikutus DNA-synteesiin: Doksorubisiinimolekyylin interkalaatio estää RNA- ja DNA-polymeraasia emästunnistuksessa ja sekvenssin spesifisyydessä tapahtuvien häiriöiden vuoksi. Topoisomeraasi II:n estyminen vaurioittaa DNA-heliksin yksittäis- ja kaksoiskierteitä. DNA:n halkeaminen perustuu myös hyvin reaktiivisten happiradikaalien, kuten hydroksyyliiradikaalin OH^\bullet , kanssa tapahtuvaan kemialliseen reaktioon. Seurauksena ovat mutageneesi ja kromosomaaliset poikkeavuudet.

Doksorubisiinin toksisuuden spesifisyys liittyy ilmeisesti ensisijaisesti normaalin kudoksen proliferatiiviseen aktiivisuuteen. Pääasialliset vaurioituvat normaalikudokset ovat siten luuydin, ruoansulatuskanava ja sukupuolirauhaset.

Doksorubisiini- ja muiden antrasykliinihoitojen epäonnistumisen eräs tärkeä syy on resistenssin kehittyminen. Solujen doksorubisiinia vastaan kehittyvän resistenssin voittamiseksi on harkittu kalsiuminestäjien, kuten verapamiilin, käyttöä, sillä pääasiallinen kohde on solukalvo. Verapamiili estää hidasta kalsiumin kuljetuskanavaa ja voi edistää doksorubisiinin soluunottoa. Doksorubisiinin ja verapamiilin yhdistelmään on eläinkokeissa liittynyt vakavia toksisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimonsisäisen injektion jälkeen doksorubisiini puhdistuu nopeasti verestä ja jakaantuu kudoksiin, mm. keuhkoihin, maksaan, sydämeen, pernaan, imusolmukkeisiin, luuytimeen ja munuaisiin. Kasvinkudoksissa todetut tasot ovat suhteellisen alhaisia mutta pysyviä.

Doksorubisiini metaboloituu nopeasti maksassa. Doksorubisinoli on yleisin metaboliitti, vaikka suuri osa potilaista muodostaa doksorubisiini-7-deoksiaglykonin ja doksorubisinoli-7-deoksiaglykonin. Noin 40–50 % annoksesta erittyy sappeen seitsemän vuorokauden kuluessa, josta noin puolet on muuttumatonta vaikuttavaa ainetta. Vain noin 5 % annoksesta erittyy virtsaan viiden vuorokauden kuluessa. Pääasiallinen (aktiivinen) metaboliitti, doksorubisinoli, erittyy sekä sappeen että virtsaan. Se ei läpäise veri-aivoestettä, mutta se läpäisee istukan ja sitä kulkeutuu rintamaitoon. Doksorubisiinin eliminoituminen verestä on kolmivaiheista: Keskimääräiset puoliintumisajat ovat 12 minuuttia, 3,3 tuntia ja noin 30 tuntia.

Jakaantumisolavuus V_d on 25 litraa ja sitoutuminen proteiineihin 60–70 %. Biotransformaatio vaihtelee merkittävästi potilaiden välillä. Puhdistuma ei ilmeisesti ole annosriippuvaista, mutta se on miehillä suurempaa kuin naisilla.

Maksan vajaatoiminta hidastaa erittymistä ja lisää siten retentiota ja kerääntymistä plasmaan ja kudoksiin. Annoksen pienentämistä suositellaan yleensä, vaikka maksan toimintakokeiden, doksorubisiinin puhdistuman ja kliinisen toksisuuden välillä ei ole mitään selvää yhteyttä. Koska doksorubisiinia ja sen metaboliitteja erittyy virtsaan vain vähän, ei ole mitään selviä indikaatioita siitä, että doksorubisiinin farmakokineetiikka tai toksisuus muuttuisivat munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Vaikka doksorubisiinin munuaiseritys on vähäistä, vakava munuaisten vajaatoiminta voi vaikuttaa kokonaiseliminaatioon, jolloin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Ylipainoisia potilaita koskevassa tutkimuksessa (>130 % ihannepainosta) doksorubisiinin puhdistuma väheni ja puoliintumisaika kasvoi verrattuna normaalipainoisista koostuvaan verrokkiryhmään. Annoksen säätäminen saattaa olla välttämätöntä ylipainoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kirjallisuudessa mainitut eläintutkimukset osoittavat, että doksorubisiini vaikuttaa hedelmällisyyteen ja että se on alkio- ja sikiötoksinen sekä teratogeeninen. Muut tiedot osoittavat, että doksorubisiini on mutageeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumkloridi
Suolahappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Doksorubisiinia ei tule sekoittaa hepariinin kanssa, sillä se saattaa aiheuttaa sakan muodostumista, eikä sitä tule sekoittaa 5-fluorourasiilin kanssa, sillä se saattaa johtaa doksorubisiinin hajoamiseen. Pitkittynyttä kontaktia minkä tahansa emäksisen pH:n omaavan liuksen kanssa tulee välttää, sillä se aiheuttaa lääkeaineen hydrolyysin.

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot: 2 vuotta

Avatut injektiopullot: Valmiste tulee käyttää välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

Käyttövalmiiksi saatetut infuusioliuokset:

Kemiallisen ja fysikaalisen käyttöstabiiliuden 0,5 mg/ml konsentraationa 0,9 prosenttiseen natriumkloridi- ja 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen sekoitettuna on osoitettu olevan enintään 7 päivää 2–8 °C lämpötilassa tai huoneenlämmössä (20–25 °C), kun liuos on valmistettu PE-pusseissa ja suojattu valolta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:een lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Värittömästä (tyypin I) lasista valmistetut injektiopullot, joiden nimellistilavuus on 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml tai 100 ml. Pulloissa on klooributyylimuovista valmistettu korkki, jossa on ETFE-kerros.

Alkuperäinen pakkaus sisältää 1 tai 5 injektiopulloa, joista kukin sisältää 5 ml / 10 ml / 25 ml / 75 ml tai 100 ml lääkevalmistetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ainoastaan kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Noudatettava sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelystä annettuja ohjeita.

Seuraavat turvallisuutta koskevat suositukset on annettu tämän aineen toksisen luonteen vuoksi:

- Henkilökunnalle on annettava hyvää käsittelytapaa koskevaa koulutusta.
- Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä tätä lääkevalmistetta.
- Doksorubisiinia käsittelevän henkilökunnan tulee käyttää suojavaatetusta: suojalaseja, suojatakia sekä kertakäyttökäsineitä ja -naamareita.
- Liuoksen valmistamista varten tulee varata oma (mieluiten laminaarivirtausjärjestelmällä varustettu) alue. Työpinta tulee suojata kertakäyttöisellä, muovivuoratulla imukykyisellä paperilla.
- Kaikki antoon tai puhdistukseen käytettävät tarvikkeet, mukaan lukien käsineet, tulee laittaa vaarallisten jätteiden jättesäkkeihin hävitettäväksi polttamalla korkeassa lämpötilassa (700 °C).
- Jos ainetta joutuu iholle, pese kontaminoitunut ihoalue saippualla ja vedellä tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Varo hankaamasta ihoa rikki harjalla.
- Jos ainetta joutuu silmään (silmiin), pidä silmäluomi (-luomet) ylhäällä ja huuhtelee kontaminoituneita silmiä runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Hakeudu sen jälkeen lääkäriin.
- Roiskeet ja vuodot tulee käsitellä laimennetulla natriumhypokloriittiliuoksella (1 % klooria), mieluiten imeyttämällä yön yli ja huuhtomalla sen jälkeen vedellä.
- Kaikki puhdistusmateriaalit on hävitettävä edellä kuvatulla tavalla.
- Pese kädet aina käsineiden poistamisen jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27897

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 huhtikuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31 maaliskuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.06.2020