

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxorubicin Ebewe 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra sisältää 2 mg doksorubisiinihydrokloridia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 millilitra sisältää 0,15 mmol (3,54 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Valmisteen kuvaus: punainen, kirkas neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä, osteosarkoomat, kuten osteogeeninen ja Ewingin sarkooma, pehmytkudossarkooma, keuhkosityöpä, malignit lymfoomat, Hodgkinin tauti, non-Hodgkin-lymfooma, kilpirauhassyöpä, urogenitaaliset ja gynekologiset syövät, kuten virtsarakko-, kives- ja kohtusyövät, lasten kiinteät kasvaimet, kuten rabdomyosarkooma, neuroblastooma ja Wilmsin tuumori, akuutti leukemia. Hyviä hoitotuloksia on saatu myös eturauhassyövän, munasarjasyövän, kohdunkaulan syövän, emätinsyövän, pään ja kaulan alueen syövän sekä maha-suolikanavan kasvainten hoidossa. Melko hyviä hoitotuloksia on saatu seuraavien harvinaisten syöpien hoidossa: synoviaalisarkooma, embryonaalinen karsinooma, maligni teratooma, retinoblastooma, multippeli myelooma.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimonsisäinen annostus

Doxorubicin Ebewe -valmisteen laskimonsisäisessä annossa on noudatettava varovaisuutta. Lääke injisoidaan 3–10 minuutin aikana laskimokanyylin kautta, ja kanyyliin infusoidaan samanaikaisesti natriumkloridi 9 mg/ml- tai glukoosi 50 mg/ml -infusionestettä. Tällainen antotapa pienentää tromboosin ja ekstravasaation riskiä. Ekstravasaatio aiheuttaa vaikean selluliitin, rakkulamuodostusta ja kudostuhoion. Injektiota suoraan suoneen ei suositella. Kokonaisannosta 550 mg/m² ei saa ylittää kardiomyopatian välttämiseksi (ks. kohta 4.8).

Monoterapia

Doxorubicin Ebewe -valmistetta annetaan 60–75 mg/m² kerta-annoksena laskimoon kolmen viikon välein. Jos luuytimen toiminta on heikentynyt, käytetään pienempää annosta.

Yhdistelmähoito

Doxorubicin Ebewe -valmistetta annetaan muiden solunsalpaajien kanssa 30–60 mg/m² kolmen viikon välein. Sitä voidaan antaa myös 30 mg/m² kolmena peräkkäisenä päivänä neljän viikon välein.

Maksan vajaatoiminta

Annosta on pienennettä seuraavasti:

<i>Seerumin bilirubiini</i>	<i>Suositusannos</i>
< 20 mikromol/l	Normaaliannos
20–50 mikromol/l	50 % normaaliannoksesta
> 50 mikromol/l	25 % normaaliannoksesta

Doxorubicin Ebewe -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Muut erityispotilasryhmät

Pienempää aloitusannosta tai hoitokojen välien pidentämistä voi olla tarpeen harkita voimakkaan esilääkityksen saaneille potilaille, lapsille, iäkkäille potilaille, ylipainoisille potilaille tai potilaille, joilla on neoplastinen luuytimen infiltraatio (ks. kohta 4.4).

Virtsarakonsisäinen annostus

Doxorubicin Ebewe -valmistetta voidaan antaa myös virtsarakonsisäisesti pinnallisen virtsarakkosyövän hoitoon tai uusiutumisen estämiseksi höyläysleikkauksen jälkeen potilaille, joille ei voida antaa virtsarakonsisäistä BCG-immunoterapiaa. Suositusannos on 30–50 mg:aa 25–50 ml:ssa natriumkloridi 9 mg/ml -infuusionestettä. Jos potilaalla ilmenee paikallista toksisuutta (kemiallinen kystiitti), on lääkeannos annettava 50–100 ml:ssa natriumkloridi 9 mg/ml -infuusionestettä. Annostelun jälkeen potilaan asentoa on muutettava 15 minuutin välein. Lääkeannoksen voidaan antaa olla virtsarakossa 1-2 tuntia. Potilaan on oltava juomatta lääkkeen antoa edeltävien 12 tunnin ajan (virtsa muodostuu tällöin noin 50 ml/h), jotta virtsa ei pääse laimentamaan lääkettä. Potilaan on tyhjennettävä rakkonsa hoidon loputtua. Hoito voidaan uusia viikon – kuukauden välein riippuen siitä, onko hoito terapeuttinen vai profylaktinen. Virtsarakkoon annettu doksorubisiini imeytyy systeemisesti vain vähäisessä määrin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille antrasykliineille, antrasykliinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Laskimonsisäinen käyttö

- aiemmasta solunsalpaajahoidosta johtuva pitkäkestoinen luuydinsuppressio tai vaikea stomatiitti
- yleisinfektio/sepsis
- vaikea maksan vajaatoiminta
- aiemmin todetut tai nykyiset vaikeat rytmihäiriöt ja sydämen vajaatoiminta
- aiempi sydäninfarkti
- aiempi antrasykliinihoito, kun kyseisen antrasykliinin kumulatiivinen suositusannos on saavutettu.

Virtsarakonsisäinen käyttö

- invasiiviset kasvaimet, jotka ovat kasvaneet virtsarakon seinämän läpi
- virtsatieinfektiot
- virtsarakon tulehdustilat
- katetrointiongelmät
- hematuria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Doxorubicin Ebewe -hoitoa saa antaa vain solunsalpaajahoidon perehtyneen lääkärin valvonnassa, ja potilaan tilaa on seurattava jatkuvasti ja huolellisesti hoidon aikana.

Dokсорubisiinin systeeminen puhdistuma on pienentynyt ylipainoisilla potilailla (> 130 % ihannepainosta). Siksi tällaisia potilaita on seurattava tarkoin suuriannoksen Doxorubicin Ebewe -hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Verisolut

Kuten muutkin solunsalpaajat, dokсорubisiinin voi aiheuttaa luuydinsuppressiota. Ennen jokaista hoitajaksoa ja myös niiden aikana on tehtävä veren leukosyytti-, erytrosyytti- ja trombosyyttimääritykset ja leukosyyttien erittelylaskenta. Annoksesta riippuvainen, korjautuva leukopenia ja/tai neutropenia on dokсорubisiinin merkittävin hematologisen toksisuuden ilmentymä, jonka vuoksi annosta on ehkä pienennettävä tai annosväliä pidennettävä. Valmisteen hematologinen toksisuus vaatii veriarvojen huolellista seuranta, koska pitkäkestoinen huomattava luuydinsuppressio voi aiheuttaa kuumetta, superinfektioita, sepsistä, septisen sokin, verenvuotoja, kudoshypoksiaa tai kuoleman. Leukopenia ja neutropenia voivat olla vaikeimmillaan yleensä 10. ja 14. päivän välillä lääkkeen annostelusta. Tämä on kuitenkin yleensä ohimenevää, ja leukosyytti-/neutrofiilimäärä normalisoituu tavallisesti 21 vuorokauden kuluessa hoidon alkamisesta. Myös trombosytopeniaa ja anemiaa on ilmennyt.

Sekundaarinen leukemia

Antrasykliineillä (myös dokсорubisiinilla) hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sekundaarista leukemiaa, johon liittyy tai ei liity preleukeeminen vaihe. Sekundaarinen leukemia on yleisempi silloin, kun antrasykliinien kanssa annetaan samanaikaisesti DNA:ta vaurioittavia antineoplastisia aineita tai sädehoitoa, kun potilas on saanut ennen antrasykliinihoitoa raskasta sytotoksista hoitoa tai kun antrasykliiniannosta on suurennettu. Sekundaarisella leukemialla voi olla 1–3 vuoden latenssiaika.

Ruoansulatuskanava

Dokсорubisiinin on oksennusta aiheuttava lääke. Limakalvotulehdus/suutulehdus ilmenevät yleensä pian lääkkeen annostelun jälkeen ja voivat vaikeina johtaa limakalvon haavaumiin muutamassa päivässä. Useimmat potilaat toipuvat tästä haittavaikutuksesta kolmanteen hoitoviikkoon mennessä.

Maksa

Koska dokсорubisiinin eliminoituu pääosin maksassa, maksan vajaatoiminta ja sapen erittymishäiriöt voivat hidastaa lääkeaineen eliminaatiota ja lisätä kokonaistoksisuutta. Siksi maksan toiminta (bilirubiini, ASAT/ALAT, alkalinen fosfataasi) on tutkittava ennen Doxorubicin Ebewe -hoidon aloittamista, ja lääkkeen annostusta on pienennettävä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Dokсорubisiinin on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Vaikutukset injektio kohdassa

Injisointi pieneen verisuoneen tai toistuvasti samaan verisuoneen voi aiheuttaa fleboskleroosia. Antotapasuosituksen noudattaminen voi vähentää flebiitin/tromboflebiitin riskiä injektio kohdassa (ks. kohta 4.2).

Sydän

Sydäntoksisuus on antrasykliinihoidon riski, joka voi ilmetä hoidon alussa (akuutti toksisuus) tai myöhemmin (viivästynyt toksisuus).

Varhaiset (akuutit) sydäntapahtumat

Dokсорubisiinin akuutti sydäntoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiana ja/tai EKG-poikkeavuuksina (esim. epäspesifiset ST-T-aallon muutokset). Lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, mukaan lukien kammion enneaikaista supistelua ja kammioperäistä takykardiaa, bradykardiaa sekä eteis-kammio katkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoivat viivästyneen sydäntoksisuuden kehittymistä, ne ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä eikä dokсорubisiinin hoitoa yleensä tarvitse keskeyttää niiden vuoksi.

Viivästyneet sydäntapahtumat

Dokсорubisiinin viivästynyt sydäntoksisuus ilmenee yleensä vasta hoidon myöhäisvaiheessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Tätä myöhäisempiäkin (useita kuukausia/vuosia hoidon

päätymisestä) tapahtumia on ilmoitettu. QRS-aallon madaltuminen ja systolisen aikavälin poikkeava pidentyminen liittyvät usein doksorubisiinin aiheuttamaan kardiomyopatiaan. Viivästynyt kardiomyopatia ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina (esim. hengenahdistus, keuhkoedeema, säärtien turvotus, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytmii). Subakuutteja vaikutuksia, kuten perikardiittia ja myokardiittia, on myös raportoitu. Antrasykliinihoidon aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto on henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, joka on antrasykliinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus.

Sydämen toiminta on tutkittava ennen doksorubisiinihoidon aloittamista. Sydämen toimintaa on seurattava koko hoidon ajan, jotta voidaan minimoida vaikean sydämen toiminnan heikkenemisen riski. Riskiä voidaan pienentää seuraamalla säännöllisesti hoidon aikana vasemman kammion ejektiofraktiota ja lopettamalla doksorubisiinihoito heti, jos merkkejä sydämen toiminnan heikkenemisestä ilmenee. Sydämen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktion) toistuvaan tutkimiseen sopiva kvantitatiivinen menetelmä on MUGA (multi-gated radionuclide angiography, sydämen pumppaustoiminnan gammakuvaus tasapainotekniikalla) tai kaikukardiografia (ultraäänikardiografia, UKG). Hoitoa aloitettaessa suositellaan sydämen toiminnan arviointia EKG:llä sekä joko MUGAlla tai UKG:llä, erityisesti silloin, jos potilaalla on suurentuneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä MUGAlla tai UKG:llä säännöllisesti erityisesti silloin, jos potilaan saama kumulatiivinen antrasykliiniannos on suuri. Arviointi on tehtävä aina samalla tutkimusmenetelmällä.

Jos lähtötasolla normaali ejektiofraktion arvo ($\geq 50\%$) pienenee ≥ 10 prosenttiyksiköllä tai laskee alle 50% vähimmäistason, on se yleensä merkki sydämen toiminnan heikentymisestä. Tällöin on tarkoin harkittava, voidaanko Doxorubicin Ebewe -hoitoa jatkaa. Kun kumulatiivinen annos on 300 mg/m^2 , sydämen vajaatoiminnan kehittymisen todennäköisyys on arviolta $1\text{--}2\%$. Todennäköisyys kasvaa hitaasti aina suurimpaan kumulatiiviseen annokseen ($450\text{--}550 \text{ mg/m}^2$) saakka. Sen jälkeen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski kasvaa huomattavasti, eikä kokonaisannosta 550 mg/m^2 pidä ylittää.

Sydäntoksisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai lepotilassa oleva sydän- tai verisuonisairaus, aikaisempi tai samanaikainen sädehoito sydänpuuskin/välikarsinan alueelle, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antrasykliinijohdoksilla, samanaikainen hoito muilla sydämen supistumiskykyä heikentävillä lääkkeillä tai sydäntoksisilla lääkeaineilla (esim. trastutsumabilla, syklofosamidilla tai 5-fluorourasiililla) sekä suuret kumulatiiviset annokset. Antrasykliinejä, mukaan lukien doksorubisiinia, ei pidä käyttää yhdessä muiden sydäntoksisien lääkeaineiden kanssa ellei potilaan sydämen toimintaa seurata tarkoin (ks. kohta 4.5). Sydäntoksisuuden riski voi olla lisääntynyt potilailla, jotka saavat antrasykliinejä sen jälkeen, kun hoito muilla sydäntoksisilla lääkeaineilla (erityisesti pitkän puoliintumisaajan omaavilla lääkeaineilla, kuten trastutsumabilla) on lopetettu. Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika on noin $28\text{--}38$ vuorokautta ja lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 27 viikkoa hoidon lopettamisesta. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkoin, jos potilaan saama kumulatiivinen annos on suuri tai hänellä on riskitekijöitä. Doksorubisiinin aiheuttamaa sydäntoksisuutta voi kuitenkin ilmetä jo pienemmillä kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Doksoorubisiinin antoa seuraavan viivästyneen sydäntoksisuuden riski on suurentunut lapsilla ja nuorilla. Riski voi olla naisilla suurempi kuin miehillä. Tämän haittavaikutuksen vuoksi suositellaan sydäntoiminnan säännöllistä seurantaa.

On myös todennäköistä, että toksisuus on doksoorubisiinilla ja muilla antrasykliineillä ja antrasykliinijohdoksilla additiivista.

Ekstravasaatio

Doxorubicin Ebewe -valmisteen joutuminen suonen ulkopuolelle laskimonsisäisen injektion aikana aiheuttaa paikallista kipua, vaikean kudosaivaurion (rakkulan muodostusta, vaikeaa selluliittia) ja kudostuolion. Jos viitteitä ekstravasatiosta ilmenee, lääkkeen anto on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito haittavaikutusten minimoimiseksi.

Suosituksen mukaan ekstravasatiotriski on minimoitava ja suonen riittävä huuhtelu lääkkeen annon jälkeen varmistettava antamalla injektio sellaisen laskimokanyylin (tarkista neulan oikea asento suonessa) kautta, johon infusoidaan samanaikaisesti fysiologista keittosuola- tai glukoosiliuosta.

Tuumorilyysioireyhtymä

Doksorubisiini voi aiheuttaa hyperurikemiaa lääkkeestä johtuvan kasvainsolujen nopeaan hajoamiseen liittyvän voimakkaan puriinikatabolian seurauksena (tuumorilyysioireyhtymä). Veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinipitoisuus on tutkittava hoidon aloittamisen jälkeen. Hyperurikemian ehkäisy nesteytyksellä, virtsan alkalisoinnilla ja allopurinolilla voivat vähentää tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita.

Immuunisuppressio/Lisääntynyt alttius infektioille

Eläviä tai eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen potilaalle, jonka immuunivaste on heikentynyt solunsalpaajahoidon, kuten doksorubisiinihoidon, vuoksi, voi johtaa vakavaan tai kuolemaan johtavaan infektioon. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista doksorubisiinihoitoa saavalle potilaalle pitää välttää. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille saattaa olla heikentynyt.

Muuta

Valmistetta käsiteltäessä on käytettävä suojakäsineitä. Doxorubicin Ebewe -injektioneste ei saa joutua kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa. Jos näin kuitenkin käy, kontaminoitunut kohta on pestävä perusteellisesti. Ks. tarkemmat ohjeet kohdasta 6.6.

Doxorubicin Ebewe voi voimistaa muiden syöpälääkkeiden toksisuutta. Syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin pahenemista ja 6-merkaptopuriinin maksatoksisuuden lisääntymistä on raportoitu. Doxorubicin Ebewe lisää myös (sydänlihakseen, limakalvoihin, ihoon ja maksaan kohdistuvia) toksisia säteilyvaikutuksia.

Tromboflebiittia ja tromboembolisia tapahtumia, keuhkoveritulppa (joissakin tapauksissa kuolemaan johtava) mukaan lukien, on raportoitu satunnaisesti doksorubisiinin käytön yhteydessä, kuten muidenkin sytotoksisten aineiden käytön yhteydessä.

Potilaalle on kerrottava, että Doxorubicin Ebewe saattaa värjätä virtsan punaiseksi.

Doxorubicin Ebewe sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,15 mmol (3,54 mg) natriumia per ml.

5 ml:n injektiopullo sisältää 0,75 mmol (17,7 mg) natriumia.

10 ml:n injektiopullo sisältää 1,50 mmol (35,4 mg) natriumia.

25 ml:n injektiopullo sisältää 3,75 mmol (88,5 mg) natriumia.

100 ml:n injektiopullo sisältää 15,0 mmol (354 mg) natriumia.

Tämä vastaa 0,89 % (5 ml injektiopullo), 1,77% (10 ml injektiopullo), 4,43 % (25 ml injektiopullo) tai 17,7 % (100 ml injektiopullo) WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksorubisiini on sytokromi P450 -entsyymien 3A4 (CYP3A4) ja 2D6 (CYP2D6) sekä p-glykoproteiinin tärkeä substraatti. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia on raportoitu CYP3A4:n, CYP2D6:n ja/tai p-glykoproteiinin estäjien (esim. verapamiilin) kanssa, minkä seurauksena doksorubisiinin pitoisuus suurenee ja sen kliininen teho kasvaa. CYP3A4:n induktorit (esim.

fenobarbitaali, fenytoiini ja mäkikuisma) ja p-glykoproteiinin induktorit voivat pienentää doksorubisiin pitoisuutta.

Siklosporiinin lisääminen doksorubisiinihoidon voi aiheuttaa sekä doksorubisiin että doksorubisiinolin pitoisuus-aika-käyrän alla olevan pinta-alan (AUC:n) suurenemisen, mikä mahdollisesti johtuu kanta-aineen puhdistuman pienenemisestä ja doksorubisiinolin metabolian vähenemisestä. Kirjallisuusraporttien mukaan siklosporiinin lisääminen doksorubisiinihoidon aiheuttaa voimakkaampaa ja pitkäaikaisempaa hematologista toksisuutta kuin doksorubisiin yksinään.

Siklosporiinin ja doksorubisiinin samanaikaisen annon yhteydessä on myös kuvattu koomaa ja kouristuskohtauksia.

Doxorubicin Ebewe -valmistetta voidaan käyttää yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Kun doksorubisiinia käytetään osana yhdistelmäkemoterapiaa, joka sisältää farmakologisesti samoin vaikuttavia (eli sytotoksisia) lääkkeitä, additiivista toksisuutta todennäköisesti esiintyy. Tämä on otettava huomioon varsinkin luuytimen/hematologian ja ruoansulatuskanavan osalta (ks. kohta 4.4).

Jos doksorubisiinia käytetään samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka ovat sydämelle toksisia (esim. trastutsumabi, 5-fluorourasili ja/tai syklofosfamidi) tai vaikuttavat sen toimintaan (esim. kalsiuminestäjät), sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkoin (ks. kohta 4.4).

Doksorubisiin metaboloituu pääosin maksassa. Mikä tahansa samanaikaisesti käytetty lääkeaine, joka vaikuttaa maksan toimintaan, voi vaikuttaa myös doksorubisiinin metaboliaan tai farmakokinetiikkaan ja siten sen tehoon ja/tai toksisuuteen.

Paklitakseli voi aiheuttaa doksorubisiinin ja/tai sen metaboliittien pitoisuuksien suurenemisen plasmassa, jos paklitakseli annostellaan ennen doksorubisiinia. Erään tiedon mukaan tämä vaikutus on pieni, kun antrasykliini annostellaan ennen paklitakselia.

Käytettäessä samanaikaisesti sorafenibiä 400 mg:n annoksena kahdesti vuorokaudessa doksorubisiinin AUC-arvot suurenevät (21–47 %) tai pysyivät muuttumattomina. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Doksorubisiin voi aiheuttaa naisille hedelmättömyyttä lääkehoidon aikana.

Doksorubisiin voi aiheuttaa kuukautisten poisjäämisen. Ovulaatio ja kuukautiskierto näyttävät palautuvan hoidon lopettamisen jälkeen, vaikka vaihdevuodet saattavatkin alkaa ennenaikaisesti.

Doksorubisiin on mutageeninen miehille ja voi aiheuttaa kromosomivaurioita ihmisen siittiöissä. Siittiöiden niukkuus (oligospermia) tai niiden täydellinen puuttuminen voi olla pysyvää, vaikka siittiöiden määrän onkin raportoitu palautuvan normaalille tasolle joissain tapauksissa. Tämä voi tapahtua useiden vuosien kuluttua hoidon loppumisesta. Doksorubisiinihoidon saavien miesten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä.

Raskaus

Doksorubisiinin sikiötoksisuus on varmennettu sekä *in vitro* että *in vivo* (ks. myös kohta 5.3).

Doxorubicin Ebewe -valmistetta ei pidä käyttää raskausaikana, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ennen kuin äidin lääkityksen tarve on tarkoin harkittu ja sikiölle hoidosta mahdollisesti koituvat haitat otettu huomioon. Doxorubicin Ebewe -hoitoa saaville hedelmällisessä iässä oleville naisille on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista riskeistä, ja heitä on kehoitettava välttämään raskaaksituloa hoidon aikana.

Imetys

Doksorubisiin erittyy äidinmaitoon. Siksi Doxorubicin Ebewe -hoidon aikana ei suositella imetystä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doxorubicin Ebewe -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Doksorubisiinihoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($< 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Hyvin yleinen: infektio.

Yleinen: sepsis.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Tuntematon: akuutti lymfosyyttileukemia, akuutti myeloinen leukemia.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: leukopenia, neutropenia, anemia, trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: anafylaktinen reaktio.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: ruokahaluttomuus.

Tuntematon: elimistön kuivuminen, hyperurikemia.

Silmät

Yleinen: konjunktiviitti

Tuntematon: keratiitti, lisääntynyt kyynelvuoto.

Sydän

Yleinen: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sinustakykardia.

Tuntematon: eteis-kammiokatkos, takyarytmia, haarakatkos.

Verisuonisto

Melko harvinainen: embolia.

Tuntematon: sokki, verenvuoto, tromboflebiitti, flebiitti, kuumat aallot.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: limakalvotulehdus/suutulehdus, ripuli, oksentelu, pahoinvointi.

Yleinen: ruokatorvitulehdus, vatsakipu.

Tuntematon: maha-suolikanavan verenvuoto, eroosiivinen gastriitti, paksusuolitulehdus, limakalvon värjäytyminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: käsi-jalkaoireyhtymä, hiustenlähtö.

Yleinen: nokkosihottuma, ihottuma, ihon ja kynsien hyperpigmentaatio.

Tuntematon: valoyliherkkyyssreaktio, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys, kutina, ihosairaus.

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: virtsan epänormaali värjäytyminen^a.

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: amenorrea, atsoospermia, oligospermia.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: kuume, voimattomuus, vilunväristykset.

Yleinen: infuusiokohdan reaktio.

Tuntematon: yleinen huonovointisuuden tunne.

Tutkimukset

Hyvin yleinen: ejektiofraktion pieneneminen, EKG-poikkeavuudet, transaminaasiarvojen poikkeavuudet, painonnousu^b.

^a 1–2 päivän ajan annostelun jälkeen

^b Raportoitu varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saavat doksorubisiinia sisältävää liittänohoitoa (NSABP B-15 -tutkimus)

Dokсорubisiinihoidon yhteydessä on lisäksi todettu perikardiaalista effuusiota ja laskimoskleroosia.

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

Dokсорubisiiniin akuutti yliannostus aiheuttaa vaikean luuydinsuppression (pääasiassa leukopenian ja trombosytopenian), maha-suolikanavaan kohdistuvia toksisia vaikutuksia (pääasiassa mukosiitti) ja akuutin sydänlihaksen rappeuman. Akuuttia yliannostusta hoidetaan sairaalassa laskimonsisäisillä antibiooteilla ja verensiirroilla. Lisäksi maha-suolikanavaan ja sydämeen kohdistuvia toksisia vaikutuksia hoidetaan oireenmukaisesti. Hematopoeettisten kasvutekijöiden käyttöä voidaan harkita. Krooninen yliannostus (kumulatiivinen annos yli 550 mg/m²) suurentaa kardiomyopatian riskiä ja voi johtaa kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan. Sitä voidaan hoitaa mm. digitaalisella, diureeteilla, perifeerisillä vasodilattoreilla ja ACE:n estäjillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antrasykliinit ja vastaavat aineet, ATC-koodi: L01DB01

Vaikka antrasykliinien tiedetään voivan vaikuttaa moniin eukaryoottisolujen biokemiallisiin ja biologisiin toimintoihin, dokсорubisiiniin sytotoksisten ja/tai antiproliferatiivisten vaikutusten tarkkaa mekanismia ei ole kuitenkaan täysin selvitetty. Lääkeaine sitoutuu solun sisällä pääasiassa DNA:han. Molekyylitasolla dokсорubisiini muodostaa kompleksin DNA:n kanssa sitoutumalla DNA-kaksoiskierron emäsparien väliin, mikä häiritsee vakavalla tavalla nukleiinihappojen (DNA:n ja RNA:n) synteesiä ja proteiinisynteesiä. Kliinisten tutkimusten mukaan tämän mekanismin välityksellä antiproliferatiivisesti vaikuttavat dokсорubisiinipitoisuudet ovat suurempia kuin ne, joita on mitattu kasvaimesta. Tuoreimpien tutkimusten mukaan dokсорubisiiniin ja DNA:n kompleksin muodostuminen voi laukaista topoisomeraasi II:n katalysoiman DNA:n hajoamisen, mikä aiheuttaa vakavan häiriön DNA:n tertiäärirakenteessa. Tämä vaikutus on saatu aikaan pitoisuuksilla, joita on mitattu kliinisissä tutkimuksissa. Dokсорubisiini osallistuu myös hapetus-pelkistysreaktioihin, joissa muodostuu erittäin reaktiivisia ja toksisia vapaita radikaaleja, kuten superoksidi- ja hydroksyyli-radikaaleja ja

vetyperoksidia. Vapaiden radikaalien muodostuminen liittyy doksorubisiin sydäntoksisuuteen. Doksorubisiin saattaa vaikuttaa myös solukalvoihin: se sitoutuu solukalvon lipideihin ja häiritsee monia solukalvon toimintoja. Doksorubisiinin sytotoksinen ja antiproliferatiivinen vaikutus saattaa perustua ainakin osittain edellä mainittuihin mekanismeihin.

Kineettisten solututkimusten mukaan doksorubisiin on aktiivinen koko solusyklin ajan, myös interfaasin aikana. Nopeasti jakautuvat kudokset, kuten kasvaimet (mutta myös luuydin, maha-suolikanavan limakalvo, karvan juuret), ovat herkimpiä doksorubisiinin antiproliferatiivisille vaikutuksille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Doksorubisiin ei imeydy maha-suolikanavasta. Koska se ärsyttää kudoksia erittäin voimakkaasti, se on annosteltava laskimonsisäisesti. Myös virtsarakonsisäinen antotapa on todettu käyttökelpoiseksi pinnallisessa virtsarakkosyövässä. Virtsarakkoon annettu doksorubisiin imeytyy ja kulkeutuu systeemiseen verenkiertoon erittäin vähäisessä määrin.

Jakautuminen

Laskimonsisäisesti annettu doksorubisiin jakautuu nopeasti ja laajalti ekstravaskulaaritalaan, mistä ovat osoituksena erittäin lyhyt (5–10 min) jakautumisen puoliintumisaika ja vakaan tilan jakautumistilavuus (20–30 l/kg). Doksorubisiin ei kuitenkaan läpäise veri-aivoestettä havaittavissa määrin.

75 % doksorubisiinista sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuudesta riippumatta aina 2 mikromol:n pitoisuuteen saakka.

Biotransformaatio

Doksorubisiin metaboloituu pääosin maksassa. Päämetaboliitti plasmassa on 13-hydroksidoksorubisinoli, jonka antitumoriaktiivisuus on vähäinen. 13-hydroksidoksorubisinolin/doksorubisiinin suhde vaihtelee välillä 0,4–0,6. Doksorubisiinia ja 13-hydroksidoksorubisinolia esiintyy myös virtsassa ja sapessa. Muita plasmassa havaittavia metaboliitteja ovat doksorubisiinin aglykonit.

Eliminaatio

Laskimonsisäisesti annetun doksorubisiinin pitoisuus plasmassa pienenee monivaiheisesti niin, että terminaalinen puoliintumisaika on 20–48 tuntia. 13-hydroksidoksorubisinolin puoliintumisaika on sama kuin doksorubisiinin. Plasmapuhdistuma on 8–20 ml/min/kg, ja lääke eliminoituu pääosin metaboloitumalla ja erittymällä sappeen. Lääkkeen hidas poistuminen plasmasta voi pidentyä entisestään potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Doksorubisiin eliminoituu pääosin metaboloitumalla vähemmän aktiiviseksi tai inaktiiviseksi metaboliiteiksi. 40–50 % annoksesta erittyy sappeen tai ulosteeseen 7 päivässä. Lääke erittyy munuaisten kautta vain vähäisessä määrin. Vain 5–10 % annoksesta erittyy virtsaan 5 päivässä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Doksorubisiinin LD₅₀-annos oli hiirillä 21,9 mg/kg, rotilla 12,5 mg/kg ja koirilla noin 2,0 mg/kg. Kerta-annoksen vaikutus kohdistui pääasiassa hematopoeettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään ja etenkin koirilla maha-suolikanavaan. Toistuvan doksorubisiininannoksen toksisia vaikutuksia on tutkittu rotilla, kaneilla ja koirilla. Niillä doksorubisiinin aiheuttama toksisuus kohdistui hematopoeettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään, maha-suolikanavaan, munuaisiin, maksaan ja sukupuolielimiin. Akuuttia, subakuuttia ja sydäntoksisuutta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet doksorubisiinin sydäntoksisiksi kaikilla tutkituilla eläinlajeilla. Doksorubisiin osoittautui genotoksiseksi useimmissa *in vitro*- ja *in vivo*-mutageenisuustutkimuksissa ja toksiseksi sukupuolielimille. Doksorubisiin on rotille sikiötoksinen ja teratogeeninen. Se on sikiötoksinen myös kaneille ja aiheuttaa niille keskenmenoja. Doksorubisiinin vaikutuksia peri- ja postnataalivaiheessa ei ole tutkittu eläimillä. Muiden antrasykliinien ja monien muiden sytotoksisten lääkeaineiden tavoin myös doksorubisiin on todettu

karsinogeeniseksi rotille. Koirilla tehty tutkimus on osoittanut, että doksorubisiinin ekstravasaatio aiheuttaa kuduskuolion.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kloorivetyhappo, laimea
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Doxorubicin Ebewe ei saa olla kosketuksissa emäksisten liuosten kanssa, koska ne voivat aiheuttaa sen hydrolyysin. Doxorubicin Ebewe –valmistetta ei saa sekoittaa hepariinin kanssa, koska kemiallisesta yhteensopimattomuudesta voi aiheutua sakkautumista.

Doksorubisiinia ei pidä sekoittaa fluorourasiilin kanssa (esim. samaan infuusiopussiin tai saman infuusiolinjan Ykappaleeseen), koska näiden lääkeaineiden yhteensopimattomuuden on raportoitu voivan johtaa sakkautumiseen. Jos hoitoa doksorubisiinilla ja fluorourasiililla tarvitaan samanaikaisesti, infuusiolinja on huuhdottava näiden lääkeaineiden annon välissä.

Doxorubicin Ewebe –valmistetta voidaan käyttää yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, mutta sitä ei pidä sekoittaa muiden solunsalpaajien kanssa samaan pulloon tai ruiskuun.

6.3 Kesto aika

2 vuotta. Injektioneste tulee käyttää 12 tunnin kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Säilytä injektio pullo pahvipakkauksessaan. Herkkä valolle. Liuos tulee poistaa injektio pullosta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Värillisestä lasista valmistetut injektio pullo t (tyyppi I), joissa on harmaa teflonilla päällystetty klorobutyylimuovi ja alumiininen kiinnityskorkki, pakattuna pahvilaatikkoon.

5 ml:n injektio pullo sisältää 10 mg doksorubisiinihydrokloridia
5x5 ml:n injektio pullo, jokainen pullo sisältää 10 mg doksorubisiinihydrokloridia
10x5 ml:n injektio pullo, jokainen pullo sisältää 10 mg doksorubisiinihydrokloridia
5x10 ml:n injektio pullo, jokainen pullo sisältää 20 mg doksorubisiinihydrokloridia
10 ml:n injektio pullo sisältää 20 mg doksorubisiinihydrokloridia
25 ml:n injektio pullo sisältää 50 mg doksorubisiinihydrokloridia
100 ml:n injektio pullo sisältää 200 mg doksorubisiinihydrokloridia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Doxorubicin Ebewe –valmiste on valmis käytettäväksi sellaisenaan.

Varotoimenpiteet

Seuraavassa mainittuja varotoimenpiteitä on noudatettava lääkkeen toksisuuden vuoksi:

- Doxorubicin Ebewe –valmistetta saa käsitellä vain henkilö, joka on saanut koulutusta solunsalpaajien käsittelystä.
- Raskaana oleva röntekijä ei saa käsitellä Doxorubicin Ebewe –valmistetta.
- Doxorubicin Ebewe –valmistetta käsittelevän henkilön on käytettävä suojavaatetusta: suojalaseja, -takkia ja -käsineitä sekä hengityssuojainta.
- Lääkkeen käsittelyyn on varattava erillinen työskentelytila (mieluiten luokan II suojavaahti).
- Pöytätasot on suojattava kertakäyttöisellä, muovitetulla imukykyisellä paperilla.
- Kaikki työvälineet, jotka ovat olleet kosketuksissa solunsalpaajaliuoksen kanssa (myös suojakäsineet), on kerättävä erilliseen, riskijätteille tarkoitettuun säiliöön ja hävitettävä tuhkaamalla.

Jos injektioestettä joutuu vahingossa iholle, pese saastunut ihoalue perusteellisesti vedellä, vedellä ja saippualla tai natriumbikarbonaattiliuoksella, ja hakeudu lääkäriin. Doxorubicin Ebewe on erittäin kudostoksinen aine, joka voi vaurioittaa suojaamatonta ihoa.

Jos injektioestettä joutuu silmiin, huuhtele ne vedellä tai steriilillä keittosuolaliuoksella, ja hakeudu silmälääkäriin.

Doksorubisiinin kanssa kosketuksissa olleet esineet ovat sytotoksista jätettä ja ne on hävitettävä ohjeiden mukaisesti.

Inaktivointi:

Lämpö: 700 °C

Kemiallinen: 1 %:lla natriumhypokloriittiliuoksella

Roiskeet ja vuodot: Roiskeet ja vuodot on huuhdeltava pois ensin laimealla 1-prosenttisellä natriumhypokloriittiliuoksella ja värjäytymät fosfaattipuskuriliuoksella (pH > 8) ja sitten vedellä. Kaikki siivousvälineet on hävitettävä, kuten edellä on selostettu.

Tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Injektiopullon käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä. Mikrobiologinen kontaminaatio on estettävä kaikilla mahdollisilla tavoilla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13644

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.1.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.05.2020