

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxorubicin Accord 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 2 mg dokсорubisiinihydrokloridia.

Jokainen 5 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg dokсорubisiinihydrokloridia.

Jokainen 10 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg dokсорubisiinihydrokloridia.

Jokainen 25 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg dokсорubisiinihydrokloridia.

Jokainen 50 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg dokсорubisiinihydrokloridia.

Jokainen 100 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg dokсорubisiinihydrokloridia.

Apuaine (et), joiden vaikutus tunnetaan: Sisältää natriumia 3,5 mg/ml (0,15 mmol)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Valmiste on kirkas, punainen liuos, jonka pH on 2,5 - 3,5 ja osmolaalisuus 270 mOsm/kg - 320 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dokсорubisiinia käytetään seuraavissa kasvainsairauksissa.

Esimerkkejä ovat:

- pienisoluinen keuhkosityöpä (SCLC)
- rintasyöpä
- pitkälle edennyt munasarjasyöpä
- virtsarakkoon annosteltuna virtsarakkosityöpässä
- 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/follikulaarinen kilpirauhassyöpä
- anaplastinen kilpirauhassyöpä
- pitkälle edennyt neuroblastooma.

Doksorubisiinia käytetään usein yhdistelmäkemoterapiassa yhdessä muiden sytostaattien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Doksorubisiini-hoitoa saa antaa vain solunsalpaajahoitoon hyvin perehtyneen lääkärin valvonnassa. Potilaiden tilaa on myös seurattava huolellisesti ja tiheään hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

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

Doksorubisiini annetaan laskimoon tai virtsarakkoon eikä sitä saa antaa suun kautta, ihon alle, lihakseen tai intratekaalisesti. Doksorubisiini voidaan antaa laskimoon bolusannoksena minuuttien kuluessa, lyhyenä enintään yhden tunnin kestäväenä infuusiona tai jatkuvana enintään 96 tuntia kestäväenä infuusiona.

Liuos annetaan 2–15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon infuusioletkun kautta, jossa on vapaasti juoksevaa natriumkloridiliuosta 9 mg/ml- (0,9 %) tai glukoosi 50 mg/ml- (5 %) infuusionestettä. Tämä antotapa minimoi tromboflebiitin ja ekstravasaation riskin. Ekstravasaatio voi aiheuttaa vaikean paikallisen selluliitin, rakkuloiden muodostumisen ja kudoksen nekroosin. Suoraa laskimonsisäistä injektiota ei suositella ekstravasaatoriskin vuoksi, jota voi esiintyä vaikka veren takaisinvirtaus olisikin riittävä neulalla aspiroidessa.

Laskimonsisäinen annostelu:

Doksorubisiinin annostus riippuu annostusohjelmasta, potilaan yleisilasta ja aikaisemmasta hoidosta. Doksorubisiinihydrokloridin annostusohjelma voi vaihdella käyttöaiheen mukaan (kiinteät kasvaimet tai akuutti leukemia) ja sen käytöstä erityisessä hoito-ohjelmassa (yksin tai yhdessä muun solunsalpaajahoidon kanssa taikka osana monialaisia toimenpiteitä, joihin kuuluu solunsalpaajahoidon, leikkaustoimenpiteen ja säde- sekä hormonihoitojen yhdistelmä).

Monoterapia

Annostus lasketaan tavallisesti kehon pinta-alan mukaan. Tämän perusteella, kun doksorubisiinia käytetään yksinään, suositeltava annos on 60–75 mg/m² kolmen viikon välein.

Yhdistelmähoito

Jos doksorubisiinia käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, joiden toksisuus on samankaltainen, esim. syklofosamidin suuret laskimonsisäiset annokset tai samantapaiset antrasykliiniyhdisteet kuten daunorubisiini, idarubisiini ja/tai epirubisiini, doksorubisiinin annostusta on pienennettävä 30–60 mg:aan kehon pinta-alan m² kohden 3 - 4 viikon välein.

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

Virtsarakonsisäinen annostelu:

Doksorubisiinia voidaan antaa virtsarakkoon pinnallisen virtsarakkosyövän hoidossa ja uusiutumisen estämiseksi transuretraalisen resektion (T.U.R.) jälkeen potilaille, joilla uusiutumisen riski on suuri. Suositeltava annos virtsarakon pinnallisen syövän

paikallishoidossa on 30–50 mg:aa 25–50 ml:ssa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) - infuusionestettä. Optimaalinen pitoisuus on noin 1 mg/ml. Liuoksen tulisi pysyä virtsarakossa 1–2 tunnin ajan. Tämän ajan kuluessa potilasta tulee kääntää 90 astetta 15 minuutin välein. Ei-toivottavan laimentumisen estämiseksi virtsaan potilasta tulee kehottaa olemaan juomatta mitään 12 tunnin ajan ennen hoitoa (tämän tulisi vähentää virtsan muodostusta noin 50 ml:aan tunnissa). Hoito voidaan toistaa 1 viikon - 1 kuukauden välein riippuen siitä, onko hoito terapeuttinen vai profylaktinen.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Koska doksorubisiinihydrokloridi erittyy pääasiassa maksan ja sapen kautta, lääkevalmisteen eliminoituminen saattaa vähentyä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta tai sappinestevirtauksen tukkeuma, jolloin seurauksena voisi olla vakavia myöhempiä vaikutuksia.

Yleiset suositukset annoksen säätämiseksi potilailla, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa perustuvat seerumin bilirubiinipitoisuuteen:

Seerumin bilirubiinitaso	Suosittelava annos
20–50 mikromol/l	puolet normaaliannoksesta
Yli 50 mikromol/l	neljäsosa normaaliannoksesta

Doksorubisiini on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoiminnassa (GFR < 10 ml/min) tulee antaa vain 75 % lasketusta annoksesta.

Kardiomyopatian välttämiseksi suositellaan, että doksorubisiinin kumulatiivinen kokonaiselinaika-annos (samankaltaiset lääkkeet, esim. daunorubisiini mukaan lukien) ei ole suurempi kuin 450–550 mg/m². Suurinta kokonaisannosta 400 mg/m² ei saa ylittää, jos samanaikaisesti sydänsairautta sairastavat potilaat saavat sädehoitoa **mediastinaali- ja/tai sydämen alueelle, ovat aikaisemmin saaneet hoitoa alkyloivilla aineilla, eikä suuren riskin potilailla (valtimohypertensio yli 5 vuoden ajan, aikaisempi koronaari-, läppä- tai sydänlihaskaurio, ikä yli 70 vuotta)**. Sydämen toimintaa on tarkkailtava näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Annostus lapsille

Annostusta lapsille voi olla välttämätöntä vähentää, ks. lisätietoja hoito-ohjelmista ja erikoiskirjallisuudesta.

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisille potilaille voi olla tarpeen harkita pienennettyä aloitusannosta tai pidennettyä annosväliä (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, doksorubisiinihydrokloridille tai apuaineille.

Laskimonsisäisen annostelun vasta-aiheet:

- yliherkkyys antraseenidioneille tai muille antrasykliineille
- merkittävä, jatkuva luydinsuppressio ja/tai vakava stomatiitti, joka ilmaantui aikaisemman solunsalpaajahoidon ja/tai sädehoidon aikana
- aikaisempi doksorubisiini- ja/tai muu antrasykliinihoito (esim. daunorubisiini, epirubisiini, idarubisiini) suurimmilla kumulatiivisilla annoksilla (ks. kohta 4.4)
- yleistynyt infektio
- vakava maksan vajaatoiminta
- vakava rytmihäiriö, sydämen vajaatoiminta, aikaisempi sydäninfarkti, akuutti tulehduksellinen sydänsairaus
- lisääntynyt verenvuototaipumus
- imettäminen (ks. kohta 4.6)

Virtsarakonsisäisen annostelun vasta-aiheet:

- invasiiviset, virtsarakon läpi tunkeutuneet kasvaimet (yli T1)
- virtsarakkotulehdus
- hematuria
- vaikeus virtsateiden katetroinnissa (esim. suuret virtsarakkokasvaimet)
- imettäminen (ks. kohta 4.6)
- virtsatieinfektio

Doksorubisiinia ei saa antaa raskauden ja imettämisen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Doksorubisiini-injektio tulee antaa vain sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt solunsalpaajahoidon annosteluun laskimoon tai virtsarakkoon. Doksorubisiinihydrokloridi saattaa voimistaa muiden syöpähoitojen toksisuutta. Mahdollisia kliinisiä komplikaatioita on valvottava huolellisesti, erityisesti iäkkäillä potilailla, potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sydänsairaus, tai joilla on luydinsuppressio tai potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet antrasykliinejä tai mediastinaalialueen sädehoitoa.

Doksorubisiinihoidon aloittaminen vaatii potilaan huolellisesta tarkkailua ja laajaa laboratoriomonitorointia. Sen vuoksi on suositeltavaa, että potilaita tarkkaillaan sairaalassa ainakin hoidon ensivaiheessa. Doksorubisiini saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä lääkkeen käytön aikana.

Potilaiden tulee toipua solunsalpaajilla aikaisemmin annetun hoidon aiheuttamasta akuutista toksisuudesta (esim. stomatiitti, neutropenia, trombositopenia ja yleistyneet infektiot) ennen doksorubisiinihoidon aloittamista.

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

- keuhkojen ja rintakehän röntgenkuvat ja EKG
- sydämen toiminnan säännöllinen tarkkailu (LVEF käyttämällä EKG:ta, sydämen kaikukuvausta (UCG) ja gammakuvausta (MUGA))

- suuontelon ja nielun päivittäinen tutkimus limakalvomuutosten varalta
- verikokeet: hematokriitti, verihiutaleet, valkosolujen erotuslaskennat, AST, ALT, LDH, bilirubiini, virtsahappo.

Hoidon seuranta

Ennen hoidon aloittamista suositellaan maksan toiminnan arviointia tavanomaisilla kokeilla kuten ASAT, ALAT, AFOS ja bilirubiini sekä munuaisten toiminta (ks. kohta 4.4).

Vasemman kammion toiminnan seuranta

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) määrittäminen tulee tehdä käyttämällä ultraääni- tai sydämen gammakuvausta eli skintigrafiaa potilaan sydämen tilan optimoimiseksi. Tämä määrittäminen on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja jokaisen noin 100 mg/m²:n kumulatiivisen annoslisäyksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Sydämen toiminta

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

Varhaiset (so. akuutit) tapahtumat: Doksorubisiinin varhainen kardiotoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG:n poikkeavuuksina, kuten ei-spesifisinä ST-T-aallon muutoksina. Takyarytmiaa, mukaan lukien ennenaikaisia kammiosupistuksia, kammiotakykardiaa ja bradykardiaa, sekä eteis-kammiokatkosta ja haarakatkoa on myös raportoitu. Nämä oireet ovat yleensä osoitus akuutista ohimenevästä toksisuudesta. Nämä vaikutukset eivät yleensä ole merkki tämän jälkeisestä viivästyneen kardiotoksisuuden kehittymisestä, eivätkä yleensä anna aihetta doksorubisiinihoidon keskeyttämiseen. QRS-kompleksin madaltuminen ja leviäminen 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 (so. viivästyneet) tapahtumat: Viivästynyt sydäntoksisuus kehittyy tavallisesti myöhemmin doksorubisiinihoidon jatkuessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, mutta tätäkin myöhäisempiä tapahtumia useiden kuukausien tai vuosienkin jälkeen hoidon päättymisestä on ilmoitettu. Viivästynyt sydänlihassairaus ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina, joita ovat mm. dyspnea, keuhkoedeema, edeema, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytmii. Lisäksi on ilmoitettu subakuutteja vaikutuksia, esim. sydänpussitulehdusta/sydänlihastulehdusta. Henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on vakavin antrasykliinien aiheuttamista sydänlihassairauksista, ja se edustaa lääkkeen kumulatiivista, annosta rajoittavaa toksisuutta.

Potilaiden sydämen toiminta on tutkittava ennen doksorubisiinihoidon aloittamista ja potilaita on tarkkailtava koko hoidon ajan vaikean sydämen vajaatoiminnan esiintymisen riskin minimoimiseksi. Riskiä voidaan pienentää vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) säännöllisen tarkkailun avulla hoidon aikana ja lopettamalla doksorubisiinin anto heti vajaatoiminnan ensimmäisten merkkien ilmaantuessa. Sopivia

menetelmiä sydämen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktion) toistuvaan kvantitatiiviseen mittaukseen ovat MUGA (multi-gated radionuclide angiography) - tutkimus ja sydämen kaikukuvaus. Lähtötilanteessa suositellaan sydämen tutkimista EKG:llä ja joko MUGA:lla tai sydämen kaikukuvauksella erityisesti silloin, jos potilaalla on lisääntyneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä toistuvasti sydämen kaikukuvauksella 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/m²:n kumulatiivista annosta, lisääntyy hitaasti kumulatiivisen kokonaisannoksen noustessa 450–550 mg/m² tasolle. 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 kardiovaskulaarinen sairaus, aikaisempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla, ennen lääkehoitoa tai samanaikaisesti sen kanssa mediastinaali- ja/tai perikardiaalialueelle annettava sädehoito, ja samanaikainen hoito lääkkeillä, jotka heikentävät sydämen supistumiskykyä, mukaan lukien syklofosfamidi ja 5-fluorourasiili), doksorubisiin aiheuttama sydäntoksisuutta saattaa ilmetä pienemmilläkin kumulatiivisilla annoksilla ja sydämen toimintaa tulee tarkkailla huolellisesti.

Lapsilla ja nuorilla on lisääntynyt myöhäisen kardiotoksisuuden kehittymisen riski doksorubisiin annon jälkeen. Naisilla saattaa olla suurempi riski kuin miehillä. Sydämen toiminnan säännöllinen arviointi seurantakäytien avulla on suositeltavaa tämän vaikutuksen tarkkailemiseksi.

Doksorubisiin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on todennäköisesti additiivista.

Maksan toiminta

Doksorubisiin eliminoituu pääasiallisesti maksan ja sapen kautta. Seerumin kokonaisbilirubiini tulee määrittää ennen doksorubisiinihoitoa ja hoidon jälkeen. Potilailla, joilla bilirubiiniarvot ovat koholla, saattaa lääkkeen puhdistuma olla hidastunut, johon liittyy kokonaistoksisuuden lisääntyminen. Näillä potilailla suositellaan pienempien annosten käyttöä (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei saa antaa doksorubisiinia (ks. kohta 4.3).

Hematologinen toksisuus

Doksorubisiin saattaa aiheuttaa luuydinlaman (ks. kohta 4.8). Hematologiset profiilit, valkosolujen erittelylaskenta mukaan lukien, on määritettävä ennen kutakin doksorubisiinilla annettavaa hoitosykliä ja syklin jälkeen. Annosriippuvainen palautuva leukopenia ja/tai granulosityopenia (neutropenia) on doksorubisiin hematologisen toksisuuden pääasiallinen ilmenemismuoto ja on tämän lääkkeen yleisin akuutti annosta rajoittava toksisuus. Leukopenia ja neutropenia tavoittavat huippunsa yleensä 10 - 14 vuorokauden jälkeen annostelusta, ja valkosolu-/neutrofiilimäärät palautuvat useimmissa tapauksissa normaalille tasolle 21. vuorokauteen mennessä annostelun jälkeen. Annoksen pienentämistä tai annosvälin suurentamista tulee harkita, jos veriartervot eivät normalisoidu. Trombositypeniaa ja anemiaa saattaa myös esiintyä. Vakavan luuydinlaman klinisiä seuraamuksia ovat kuume, infektiot, sepsis/septikemia,

septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia ja kuolema.

Sekundaarinen leukemia

Sekundaarista leukemaa, johon voi liittyä esileukeeminen vaihe, on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet antrasykliinihoitoa (doksorubisiini mukaan lukien). Sekundaarinen leukemia on yleisempää, kun tällaisia lääkevalmisteita annetaan yhdessä muiden DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten aineiden kanssa, kun potilaat ovat saaneet esihoitoa voimakkailla solunsalpaajilla tai kun antrasykliiniannoksia on nostettu. Tällaisilla leukemiatapauksilla voi olla 1 - 3 vuoden latenssiaika.

Annostelu virtsarakkoon

Doksorubisiinin annostelu virtsarakkoon saattaa aiheuttaa kemiallisen kystiitin oireita (esim. dysuria, tiheävirtsaus, nokturia, stranguria, hematuria, virtsarakon seinämän nekroosi). Erityistä huolellisuutta vaaditaan katetriongelmiin yhteydessä (esim. kasvaimen virtsarakkoon tunkeutumisen aiheuttama virtsaputken ahtauma). Annostelu virtsarakkoon on vasta-aiheista sellaisissa kasvaimissa, jotka ovat tunkeutuneet virtsarakon seinämän läpi (yli T1).

Annostelua virtsarakkoon ei saa harkita silloin, kun potilaalla on invasiivinen virtsarakon seinämän läpi tunkeutunut kasvain, virtsatieinfektio tai virtsarakon tulehdussairaus.

Seerumin virtsahapon seuranta:

Seerumin virtsahappopitoisuus saattaa nousta hoidon aikana. Hyperurikemiassa on aloitettava virtsahapon määrää alentava hoito.

Annoksen pienentäminen saattaa olla välttämätöntä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Gastrointestinaaliset vaikutukset

Antiemettistä ehkäisyhoitoa suositellaan.

Huom.: Doksorubisiinia ei saa käyttää, jos potilaalla esiintyy tulehduksia, haavaumia tai ripulia.

Ekstravasaatio

Laskimon ulkopuolelle injektioiminen aiheuttaa paikallisen nekroosin ja laskimontukotulehduksen. Polttava tunne infuusion neulan pistokohdan alueella on laskimonviereisen annostelun merkki. Jos ekstravasaatio tapahtuu, on infuusio tai injektio lopetettava välittömästi. Neula tulee jättää paikoilleen lyhyeksi ajaksi ja poistaa lyhyen aspiraation jälkeen. Aloita ekstravasaatiotapauksessa deksratsoksaanin laskimonsisäinen infuusio korkeintaan 6 tunnin kuluttua ekstravasaatiosta (ks. deksratsoksaanin valmisteyhteenvedosta tietoja annostelusta ja muita lisätietoja). Jos deksratsoksaani on vasta-aiheista, suositellaan 99-prosenttisen dimetyylisulfoksidin (DMSO) paikallista annostelua kyseessä olevaa aluetta kaksi kertaa suuremmalle alueelle (4 tippaa 10 cm²:n ihoalueelle) toistettuna kolme kertaa vuorokaudessa vähintään 14 vuorokauden ajan. Haavan puhdistamista (débridement) tulee harkita, jos se on välttämätöntä. Antagonistisen mekanismin vuoksi alue tulee viilentää DMSO:n käytön jälkeen (vasokonstriktio vs. vasodilataatio) mm. kivun vähentämiseksi. Älä käytä DMSO:ta potilaille, jotka saavat deksratsoksaania antrasykliinien aiheuttaman ekstravasaation hoitamiseksi. Muiden toimenpiteiden on kirjallisuudessa katsottu olevan

kiistanalaisia eikä niillä ole selvää merkitystä.

Sädehoito

Sädehoidon aiheuttamaa toksisuutta (sydänlihas, limakalvot, iho ja maksa) on myös raportoitu. Erityistä huolellisuutta on noudatettava potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet, saavat samanaikaisesti tai joille suunnitellaan sädehoitoa. Tällaisilla potilailla on erityinen riski saada paikallinen reaktio sädehoitoalueelle ("recall"-ilmiö), jos doksorubisiinia käytetään. Vakavaa, joskus kuolemaan johtavaa hepatotoksisuutta (maksavauriota) on raportoitu tässä yhteydessä. Aikaisemmin saatu sädetys mediastinaalialueelle lisää doksorubisiinin kardiotoksisuutta. Erityisesti tässä tapauksessa ei kumulatiivista 400 mg/m²:n annosta saa ylittää.

Hedelmättömyys

Doksoorubisiinilla voi olla genotoksisia vaikutuksia. Doksoorubisiini saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä hoidon aikana. Naisilla doksoorubisiini saattaa aiheuttaa amenorreaa. Vaikka ovulaatio ja menstruaatio näyttäisivät palautuvat hoidon päättymisen jälkeen, vaihdevuodet saattavat alkaa ennenaikaisesti. Naiset eivät saa tulla raskaaksi hoidon aikana eikä 6 kuukauden aikana hoidon jälkeen.

Doksoorubisiini on mutageeninen ja voi aiheuttaa ihmisen siittiösolujen kromosomivaurioita. Oligotsoospermia tai atsoospermia voi olla pysyvää, mutta siittiöiden lukumäärän on kuitenkin joissakin tapauksissa ilmoitettu palautuneen normaalitasolle. Tämä saattaa tapahtua vasta useiden vuosien jälkeen hoidon päättymisestä. Doksoorubisiinihoitoa saavien miesten tulee käyttää tehokkaita ehkäisy menetelmiä. Doksoorubisiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja 6 kuukauden aikana hoidon jälkeen sekä pyytämään neuvoa sperman pakastesäilytyksestä ennen hoitoa, sillä doksoorubisiinin käyttöön liittyy palautumattoman hedelmättömyyden riski.

Syöpähoidot:

Doksoorubisiini saattaa lisätä muiden syöpähoitojen toksisuutta. Syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin ja 6-merkaptopuriinin aiheuttaman maksatoksisuuden pahenemista on raportoitu. Kuten muidenkin solunsalpaajien kohdalla, tromboflebiittiä ja tromboembolisia ilmiöitä, (joskus kuolemaan johtava) pulmonaaliembolia mukaan lukien, on raportoitu doksoorubisiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Rokotteet:

Tämän lääkevalmisteen samanaikaista annostelua elävien tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden kanssa ei yleensä suositella. Kontaktia äskettäin poliorokotteen saaneisiin henkilöihin tulee välttää. Elävien tai heikennettyjen rokotteiden anto potilaille, joiden immuniteetti on heikentynyt solunsalpaajien, mukaan lukien doksoorubisiinin vaikutuksesta, saattaa aiheuttaa vakavia tai henkeä uhkaavia infektioita. Ei-eläviä tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa; tällaisilla rokotteilla saatava vaste saattaa kuitenkin olla pienempi.

Muut:

Doksoorubisiinin systeeminen puhdistuma on vähentynyt ylipainoisilla potilailla (so. >130 % ihannepainosta) (ks. kohta 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä:

Doksorubisiini saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa laajan puriinikatabolian takia, jota esiintyy lääkkeen aiheuttaman neoplastisten solujen nopean lyysin yhteydessä (tuumorilyysioireyhtymä) (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinitasot tulee tutkia hoidon aloittamisen jälkeen. Nesteytys, virtsan alkalointi ja hyperurikemian ehkäisyhoito allopurinolla saattavat minimoida mahdollisia tuumorilyysioireyhtymään liittyviä komplikaatioita.

Annostelupaikassa tuntuva pistely tai polttava tunne saattaa olla merkki vähäisestä ekstravasaatiosta. Jos ekstravasaatiota epäillään tai tapahtuu, lääkkeen anto tulee lopettaa ja se on aloitettava toiseen verisuoneen. Alueen viilentäminen 24 tunnin ajan voi vähentää epämukavuuden tunnetta. Potilan tilaa tulee seurata huolella useiden viikkojen ajan. Kirurgiset toimenpiteet voivat olla välttämättömiä.

Doksorubisiinihydrokloridi saattaa värjätä virtsan punaiseksi. Potilaille tulee kertoa, ettei tästä ole mitään terveydellisiä haittoja.

Annostusta ei saa toistaa, jos potilaalla on tai on kehittymässä luuydinloma tai poskihaavaumia. Haavaumia saattaa edeltää niitä ennustava polttava tunne poskessa, eikä annostuksen toistaminen tämän oireen yhteydessä ole suositeltavaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksorubisiinin aiheuttama kardiotoksisuus voimistuu, jos aikaisemmin on käytetty tai samanaikaisesti käytetään muita antrasykliinejä tai muita mahdollisesti kardiotoksisia lääkkeitä (esim. 5-fluorourasiili, syklofosfamidi ja paklitakseli) tai sydämen toimintaan vaikuttavia valmisteita (esim. kalsiumantagonistit). Kun doksorubisiinia käytetään yhdessä yllä mainittujen aineiden kanssa, sydämen toimintaa täytyy seurata huolella.

Trastutsumabin käyttöön yhdessä antrasykliinien (kuten doksorubisiinin) kanssa liittyy suuri sydäntoksisuuden riski. Trastutsumabia ja antrasykliinejä ei tällä hetkellä saa käyttää yhdessä, paitsi hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa sydämen toimintaa tarkkaillaan. Kun antrasykliinejä käytetään trastutsumabihoidon päättymisen jälkeen, seurauksena saattaa olla sydäntoksisuuden riskin suurentuminen. Trastutsumabin puoliintumisaika on noin 28-38 vuorokautta ja se saattaa säilyä verenkierrossa 27 viikon ajan. Trastutsumabihoidon päättymisen ja antrasykliinihoidon aloittamisen välillä tulee mahdollisuuksien mukaan olla riittävän pitkä väli (jopa 27 viikkoa). Sydämen toiminnan tarkkailu on ehdottoman välttämätöntä.

Muut hepatotoksiset hoitomuodot (esim. 6-merkaptopuriini) saattavat voimistaa doksorubisiinin hepatotoksisuutta.

Doksorubisiini metaboloituu sytokromi P450:n (CYP450:n) kautta, ja se on P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti. CYP450:n ja/tai Pgp:n estäjien samanaikainen annostelu saattaa lisätä doksorubisiinin plasmapitoisuuksia ja siten myös toksisuutta. Vastaavasti CYP450:n indusojien, esim. rifampisiinin ja barbituraattien, samanaikainen annostelu saattaa vähentää doksorubisiinin plasmapitoisuuksia ja siten heikentää tehoa.

CYP3A4:n ja Pgp:n estäjä siklosporiini lisäsi doksorubisiinin AUC:tä 55 %:lla ja

doksoorubisiinin 350 %:lla. Annosta täytyy ehkä säätää tämän yhdistelmän käytön yhteydessä. Simetidiinin on myös osoitettu vähentävän doksoorubisiinin plasmapuuhdistumaa ja lisäävän sen AUC:tä.

Paklitakselin annostelu pian ennen doksoorubisiinia saattaa vähentää doksoorubisiinin puuhdistumaa ja lisätä sen plasmapitoisuutta. Joidenkin tietojen perusteella tämä yhteisvaikutus on heikompaa, kun doksoorubisiinia annostellaan ennen paklitakselia.

Barbituraatit saattavat nopeuttaa doksoorubisiinin plasmapuuhdistumaa, kun taas fenytoiinin samanaikainen annostelu saattaa laskea plasman fenytoiinitasoja. Doksoorubisiinin ja ritonaviirin samanaikaisen annostelun jälkeen raportoitiin seerumin doksoorubiinipitoisuuksien nousua.

Doksoorubisiinihoidon toksiset vaikutukset saattavat lisääntyä yhteiskäytössä muiden sytostaattien kanssa (esim. sytarabiini, sisplatiini, syklofosfamidi). Paksusuolen nekroosia, johon liittyy massiivista verenvuotoa, ja vakavia infektoita saattaa esiintyä yhdistelmähoidoissa sytarabiinin kanssa.

Klotsapiini saattaa lisätä doksoorubisiinin aiheuttaman hematologisen toksisuuden riskiä ja vakavuutta.

Selvää amfoterisiini B:n aiheuttamaa munuaistoksisuutta voi esiintyä doksoorubisiinihoidon aikana.

Koska doksoorubisiini metaboloituu nopeasti ja eliminoituu pääasiallisesti sapen kautta, tunnettujen maksatoksisien kemoterapia-aineiden (esim. merkaptopuriini, metotreksaatti, streptotsosiini) samanaikainen annostelu saattaa lisätä doksoorubisiinin toksisuutta lääkkeen vähentyneen maksapuuhdistuman takia. Doksoorubisiinin annostusta tulee muuttaa, jos samanaikainen hoito maksatoksisilla lääkkeillä on välttämätöntä.

Doksoorubisiini on voimakas sädeherkistävä aine (”sädeherkistäjä”) ja sen aiheuttama recall-ilmiö saattaa olla hengenvaarallinen. Mikä tahansa aikaisempi, samanaikainen tai seuraava sädehoito, samoin kuin samanaikainen sydäntoksisien tai hepatotoksisien lääkkeiden käyttö, saattaa lisätä doksoorubisiinin sydäntoksisuutta tai maksatoksisuutta.

Doksoorubisiini saattaa pahentaa aikaisemmin annetun syklofosfamidihoidon aiheuttamaa hemorragista kystiittiä.

Doksoorubisiinihoito saattaa lisätä seerumin virtsahappopitoisuutta, jonka vuoksi virtsahappoa alentavien aineiden annosta voi olla tarpeen säätää.

Doksoorubisiini saattaa vähentää digoksiinin oraalista hyötyosuutta.

Doksoorubisiinihoidon aikana potilaita ei pidä aktiivisesti rokottaa ja heidän tulee myös välttää kontaktia äskettäin poliorokotteen saaneisiin henkilöihin.

Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin 21%:n nousu doksoorubisiinin AUC:ssa, kun sen kanssa yhdessä annettiin sorafenibia 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dokso-*rubiini* on todettu sikiön kudoksissa (maksat, munuaiset, keuhkot) moninkertaisina pitoisuuksina verrattuna äidin plasmapitoisuuksiin, mikä on merkki siitä, että se läpäisee istukan. Eläinkokeissa dokso-*rubiini*lla on ollut alkio-, sikiö- ja teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3) ja se on myös osoittautunut hyvin mutageeniseksi Ames-testissä. Sytostaatteja saa yleensäkin käyttää raskauden aikana ainoastaan silloin kun käyttöaihe on selkeästi vahvistettu ja hoidosta äidille koitua hyöty ja sikiölle mahdollisesti koituvat haitat on huolellisesti punnittu.

Imetys

Dokso-*rubiini*n on ilmoitettu erittyvän äidinmaitoon. Imettävään lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Koska dokso-*rubiini*n käyttö imettämisen aikana on vasta-aiheista, imettäminen tulee lopettaa dokso-*rubiini*hoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Miesten, jotka haluavat lapsen, tulisi turvallisuussyistä säilyttää altistumatonta, ennen dokso-*rubiini*hoitoa talteenotettua siemennestettä ja pidättäytyä lapsen siittämisestä 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä dokso-*rubiini*hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Dokso-*rubiini*hoito aiheuttaa usein haittavaikutuksia, ja jotkut näistä vaikutuksista ovat niin vakavia, että potilaan tilaa on syytä seurata huolellisesti. Haittavaikutusten esiintyvyyssiheys ja tyyppi ovat riippuvaisia annostelunopeudesta ja annoksesta. Luuydinlama on akuutti annosta rajoittava haittavaikutus, mutta se on useimmiten ohimenevä. Dokso-*rubiini*n 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.

Dokso-*rubiini*hoidon yhteydessä on raportoitu seuraavia haittatapahtumia. Haittavaikutukset on kussakin elinjärjestelmäluokassa esitetty esiintyvyyssiheyden mukaan, useimmin esiintyvät ensin. Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokittelua.

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)

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Sepsis, septikemia			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			Sekundaarinen akuutti myeloidi leukemia annosteltaessa yhdessä DNA:ta vaurioittavien syöpälääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4); tuumorilyysioireyhtymä	Akuutti lymfomaa ja leukemia ja myelogeeni
Veri ja imukudos	Luuydinsuppressio, leukopenia ja neutropenia			Trombosyto
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	Kuivuminen		Hyperurikeriäisyys (ks. kohta 4.4)
Silmät			Konjunktiviitti	Keratiitti ja korneokeratiitti
Sydän				Rytmihäiriö, vasemman kammion ejektiofraktio ja kongestio, vajaatoiminta, Kardiotoksisuus esiintyä takykardiaan liittyy supraventrikulaarista takykardiaa ja muutoksia (sinustakykardia, kammiotakykardia, bradykardia, haarakatkos) EKG:n säännöllistä tarkkailua sydämen vaikkakin sairastavia potilaita seurattava h
Verisuonisto		Flebiitti		Tromboflebiitti, tromboembolia, aallot, sokk
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu,	Gastrointestinaalinen verenvuoto,		Esofagiitti, limakalvon

	mukosiitti/stomatiitti, ripuli	vatsakipu: suun, nielun, ruokatorven ja ruoansulatuskanavan limakalvojen haavaumia saattaa esiintyä yhdessä sytarabiinin kanssa, koolonin, erityisesti umpisuolen haavaumia ja nekroosia on raportoitu (ks. kohta 4.5)		suun limakalvon hyperpigmentti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Bronkospasmi, sädehoidon aiheuttamat bronkospasmit
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	Kutina, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyysoireet (recall-ilmiö)	Nokkosihottuma, eksanteema, paikalliset eryteemareaktiot injektion annossa käytetyn laskimon vieressä, ihon ja kynsivallien hyperpigmentaatio, kynsien irtoaminen	Kudoshypotensio, eryteema ja palmoplantariivinen dysestesia, vaurio
Munuaiset ja virtsatiet	Paikallisia reaktioita (kemiaallinen kystiitti) voi ilmetä, kun lääkettä annetaan virtsarakkoon (esim. kivulloinen virtsaaminen, tiheä virtsaamistarve, nokturia, stranguria, hematuria, virtsarakon seinämän nekroosi)			Akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat				Amenorrea, atsoospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Anafylaktiset reaktiot, väritykset, kuume, heitehuimaus	Pistelevä tunne antopaikassa (ks. kohta 4.4) Huonovointisuus, astenia
Maksa ja sappi				Maksatoksiisuus, maksasäntä ohimenevä

Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet				Ekstravasaa- vakavaa sell- rakkulamuoc- paikallista k- jolloin kirur- voivat olla (ihosiirrot (ks. kohta 4
--	--	--	--	---

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Doksorubisiinin 250 mg:n ja 500 mg:n kerta-annokset ovat osoittautuneet kuolettaviksi. Doksorubisiinin akuutti yliannostus saattaa aiheuttaa luuydinsuppression (erityisesti leukopeniaa ja trombosytopeniaa) yleensä 10 - 15 vuorokauden kuluttua yliannostuksesta ja akuutteja sydänmuutoksia, joita saattaa esiintyä 24 tunnin kuluessa. Hoitoon kuuluvat laskimonsisäisesti annettavat antibiootit, granulosityttien ja trombosyyttien transfusio sekä potilaan eristäminen ”reverse barrier nursing”-menetelmää käyttämällä ja sydänvaikutusten hoito. Potilaan siirtämistä steriiliin huoneeseen ja hemopoieettisen kasvutekijän käyttöä tulee harkita.

Doksorubisiinin akuutti yliannostus aiheuttaa myös gastrointestinaalisia toksisia vaikutuksia (pääasiassa mukosiittia). Tämä esiintyy yleensä varhain lääkkeen annon jälkeen, mutta useimmat potilaat toipuvat kolmen viikon kuluessa.

Krooninen yliannostus, jossa kumulatiivinen annos ylittää 550 mg/m², lisää kardiomyopatian riskiä ja saattaa aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa. Viivästynyt sydämen vajaatoiminta saattaa ilmetä vasta kuuden kuukauden kuluttua yliannostuksesta. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja sydämen vajaatoiminnan merkkien ilmaantuessa heitä on hoidettava tavanomaisin keinoin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Doksorubisiini on antrasykliiniantibiootti. Sen toimintamekanismia ei ole täysin

selvitetty. Oletetaan, että dokсорubisiinihydrokloridi ehkäisee syöpää sytotoksisen toimintamekanismin avulla, erityisesti interkaloitumalla DNA:han, estämällä topoisomeraasi II -entsyymiä ja muodostamalla reaktiivisia happiyhdisteitä (ROS). Kaikilla näillä on haitallinen vaikutus DNA-synteesiin: dokсорubisiinimolekyylin interkalaatio johtaa RNA- ja DNA-polymeraasien estoon häiritsemällä emästen tunnistusta ja sekvenssin spesifisyyttä. Topoisomeraasi II:n estyminen vaurioittaa DNA-heliksien yksittäis- ja kaksoisrihoja. DNA:n katkeaminen perustuu myös hyvin reaktiivisten happilajien, kuten hydroksyyli-radikaalin OH^\bullet , kanssa tapahtuvaan kemialliseen reaktioon. Seurauksena ovat mutageneesi ja kromosomaaliset poikkeavuudet.

Dokсорubisiinin toksisuuden spesifisyys liittyy ilmeisesti ensisijaisesti normaalin kudoksen jakautumisaktiivisuuteen. Pääasialliset vaurioituvat normaalikudokset ovat siten luuydin, ruoansulatuskanava ja sukupuolirauhaset.

Dokсорubisiini- ja muiden antrasykliinihoitojen epäonnistumisen eräs tärkeä syy on resistenssin kehittyminen. Solujen dokсорubisiinia vastaan kehittyvän resistenssin voittamiseksi on harkittu kalsiuminestäjien, kuten verapamiilin, käyttöä, sillä pääasiallinen kohde on solukalvo. Verapamiili estää hidasta kalsiumin kuljetuskanavaa ja voi edistää dokсорubisiinin solunottoa. Dokсорubisiinin ja verapamiilin yhdistelmään on eläinkokeissa liittynyt vakavia kardiotoksisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetikka

Jakautuminen

Laskimonsisäisen injektion jälkeen dokсорubisiini häviää nopeasti verestä ja jakautuu kudoksiin, mukaanlukien keuhkot, maksa, sydän, perna, imusolmukkeet, luuydin ja munuaiset. Jakautumistilavuus on noin 25 litraa. Proteiiniin sitoutuminen on 60-70 %.

Dokсорubisiini ei läpäise veri-aivoestettä, vaikka korkeampia likvoritasoja saatetaan saavuttaa aivometastaasien tai leukemisen aivoihin leviämisen yhteydessä. Dokсорubisiini leviää nopeasti askitekseen, joissa sen pitoisuudet ovat korkeampia kuin plasmassa. Dokсорubisiini erittyy rintamaitoon.

Eliminaatio

Dokсорubisiinin eliminoituminen verestä on kolmivaiheista: keskimääräiset puoliintumisajat ovat 12 minuuttia (jakautuminen), 3,3 tuntia ja noin 30 tuntia. Dokсорubisiinin metaboloituminen maksassa on nopeaa. Päämetaboliitti on farmakologisesti aktiivi dokсорubisinoli. Muut metaboliitit ovat deoksirubisiini-aglykoni, glukuronidi ja sulfaattikonjugaatti. Noin 40 - 50 % annoksesta erittyy sappeen 7 vuorokauden kuluessa, ja siitä noin puolet erittyy muuttumattomana lääkkeenä ja loppuosa metaboliitteina. Vain noin 5 - 15 % annoksesta eliminoituu virtsaan.

Erityisväestöt

Koska dokсорubisiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta, maksan vajaatoiminta hidastaa erittymistä ja aiheuttaa sen vuoksi retentiota ja kertymistä plasmassa ja kudoksiin. Yleensä suositellaan annoksen pienentämistä.

Vaikka dokсорubisiinin munuaiseritys on vähäistä, vaikea munuaisten vajaatoiminta voi vaikuttaa kokonaiseliminaatioon ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

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

Syöpäpotilailla doksorubisiini pelkistyy adriamysinoliksi, joka on aktiivi sytotoksinen aine. Tätä pelkistymistä ilmeisesti katalysoivat sytoplasmiset NADPH-riippuvaliset aldo-keto-reduktaasit, joita on olemassa kaikissa kudoksissa ja joiden tehtävä doksorubisiinin kokonaisfarmakokinetiikan määrittämisessä on tärkeä.

Mikrosomaaliset glykosidaasit, joita on useimmissa kudoksissa, jakavat doksorubisiinin ja adriamysinolin inaktiivisiksi aglykoneiksi. Aglykonit saattavat sen jälkeen läpikäydä O-demetylaation, jota seuraa konjugaatio sulfaatti- tai glukuronidiestereiksi ja erittyminen sapen kautta.

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

Natriumkloridi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

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. Pitkittänytä kontaktia minkä tahansa emäksisen pH:n omaavan liuoksen kanssa tulee välttää, sillä se aiheuttaa lääkeaineen hydrolyysin.

Ennen kuin yksityiskohtaisia tietoja yhteensopivuudesta on saatavissa, doksorubisiinia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa kuin niiden, jotka on mainittu kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot: 18 kuukautta

Avatut injektiopullot: Valmiste tulee käyttää välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

Käyttövalmiiksi saatetut infuusioliuokset:

Kemiallisen ja fysikaalisen käyttöstabiiliuden on 0,9 prosenttiseen natriumkloridi- ja 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen sekoitettuna osoitettu olevan korkeintaan 28 vuorokautta 2–8 °C:een lämpötilassa ja korkeintaan 7 vuorokautta 25 °C:een lämpötilassa, kun liuos on valmistettu lasipulloissa, jotka on suojattu valolta. Mikrobiologisen turvallisuuden näkökulmasta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän. Säilyvyys ei normaalisti ylitä 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pakattu 5 ml:n, tyyppin I kirkaasta putkimaisesta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylikumista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaalean punaisella repäisysinetillä.

10 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pakattu 10 ml:n, tyyppin I kirkaasta putkimaisesta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylikumista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaalean punaisella repäisysinetillä.

25 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pakattu 30 ml:n, tyyppin I kirkaasta muotoillusta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylikumista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaalean punaisella repäisysinetillä.

50 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pakattu 50 ml:n, tyyppin I kirkaasta muotoillusta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylikumista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaalean punaisella repäisysinetillä.

100 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on pakattu 100 ml:n, tyyppin I kirkaasta muotoillusta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylikumista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaalean punaisella repäisysinetillä.

Pakkauskoot:

1 x 5 ml:n injektiopullo

1 x 10 ml:n injektiopullo

1 x 25 ml:n injektiopullo

1 x 50 ml:n injektiopullo

1 x 100 ml:n injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Doksorubisiini on voimakas sytotoksinen aine, jota saa määrätä, valmistaa ja annostella ainoastaan ammattilaiset, joilla on koulutus valmisteen turvalliseen käyttöön. Seuraavia ohjeita on noudatettava doksorubisiinin käsittelyssä, valmistuksessa ja hävittämisessä.

Valmistus

1. Henkilökunnalle on annettava hyvää käsittelytapaa koskevaa koulutusta.
2. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä tätä lääkettä.
3. Doksorubisiinia käsittelevän henkilökunnan tulee käyttää suojavaatetusta: suojalaseja, suojatakia sekä kertakäyttökäsineitä ja -naamareita.
4. Kaikki annosteluun tai puhdistukseen käytettävät tarvikkeet, mukaan lukien käsineet, tulee laittaa vaarallisten jätteiden jätepusseihin hävitettäväksi polttamalla korkeassa lämpötilassa (700 °C).
5. Kaikki puhdistusmateriaalit on hävitettävä edellä kuvatulla tavalla.
6. Pese kädet aina käsineiden poistamisen jälkeen.

Kontaminaatio

1. Jos ainetta joutuu iholle tai limakalvoille, pese kontaminoitunut ihoalue huolellisesti saippualla ja vedellä tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Varo hankaamasta ihoa rikki harjalla. Laimetta voidetta voidaan käyttää ihon ohimenevän pistelyn hoitamiseen.
2. Jos ainetta joutuu silmään (silmiin), pidä silmäluomi (-luomet) ylhäällä ja huuhtelee kontaminoituneet silmät runsaalla vedellä tai normaalilla natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) vähintään 15 minuutin ajan. Hakeudu sen jälkeen lääkäriin tai silmälääkäriin.
3. Roiskeet ja vuodot tulee käsitellä laimennetulla natriumhypokloriittiliuoksella (1 %) tai yksinkertaisimminkin fosfaattipuskurilla (pH>8) kunnes liuos on lähtenyt. Käytä kangastilkua/sientä, jota säilytetään tätä toimitusta varten varatulla alueella. Huuhtelee kaksi kertaa vedellä. Laita kaikki vaatteet muovisäkkiin ja sulje se polttamista varten.

Annostelu:

Doksorubisiinin laskimonsisäisen annostelun tulee tapahtua hyvin varovaisesti, on suositeltavaa, että se annetaan 2–15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon infuusioletkun kautta, jossa on vapaasti juoksevaa laskimoon annettavaa natriumkloridi- 9 mg/ml (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä. Tämä antotapa minimoi tromboosin ja ekstravasaation riskin, Ekstravasaatio voi aiheuttaa vaikean paikallisen selluliittin, rakkuloiden muodostumisen ja kudoksen nekroosin. Lisäksi varmistetaan siitä, että suoni huuhtoutuu lääkkeen annon jälkeen.

Tämän lääkevalmisteen jätteet ja kaikki laimentamiseen ja annosteluun käytetyt materiaalit tulee hävittää sairaalan standarditoimenpiteiden mukaisesti, joita noudatetaan sytotoksisten aineiden käsittelyssä ottaen huomioon voimassa olevat vaarallisten jätteiden hävittämiseen liittyvät lait.

Hävittäminen

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Noudata sytotoksisten lääkkeiden käsittelyä koskevia ohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25588

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.05.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2018