

VALMISTEYHTEENVETO

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.

Dokсорubisiinia ei saa antaa suun kautta, ihon alle, lihakseen tai intratekaalisesti.

Huomaa: S-liposomaalisen dokсорubisiinin ja (tavanomaisen) dokсорubisiinin annostukset poikkeavat toisistaan. Lääkemuodot eivät ole keskenään vaihtokelpoisia.

Annostus

Laskimoon

Dokсорubisiinin annostus riippuu annostusohjelmasta, potilaan yleistilasta 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 mediastinummin 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).

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.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla saattaa annostuksen pienentäminen olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

Koska dokсорubisiini voi aiheuttaa lapsille huomattavan sydäntoksisuusriskin, on noudatettava tietyt kumulatiivisia enimmäisannoksia potilaan iän mukaan. Lapsilla (alle 12-vuotiailla) suurin kumulatiivinen annos on yleensä 300 mg/m², kun taas nuorilla (yli 12-vuotiailla) suurin kumulatiivinen annos on 450 mg/m². Imeväisillä suurinta kumulatiivinen annosta ei ole vielä päätetty, mutta siedettävyyden oletettavasti vieläkin alhaisempi.

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.

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
50–85 µmol/l	Yli 15 %	25 % normaaliannoksesta

Dokсорubisiini on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa (> 85 µmol/l) sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

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

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.

Antotapa

Anto laskimoon

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.

Anto virtsarakkoon

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
- vaikea maksan vajaatoiminta
- tiedossa oleva sydämen toimintahäiriö (epästabiili angina pectoris, etenevä sydämen vajaatoiminta, vaikea sydämen rytmihäiriö tai johtumishäiriö, akuutti tulehduksellinen sydänsairaus, sydäninfarkti edellisten 6 kuukauden aikana, sydänlihassairaus)
- 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.

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 doksorubisiinihoidon 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
- munuaisten toiminnan seuranta ennen hoitoa ja hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Kardiotoksisuus

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

Varhaiset (akuutit), annoksesta riippumattomat 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), annoksesta riippuvaiset 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 kaikukuvauksella erityisesti silloin, jos potilaalla on lisääntyneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä toistuvasti MUGA:lla tai 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: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 kardiotoxisuuden riskitekijöitä (aikaisempi sydän- tai verisuonisairaus, sairauteen liittyvä kliininen ongelma, kuten anemia tai leukemian aiheuttama sydänpussi- ja/tai sydänlihastulehdus, 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-fluorourasiili), doksorubisiinin aiheuttamaa sydäntoksisuutta saattaa ilmetä pienemmilläkin kumulatiivisilla annoksilla ja sydämen toimintaa tulee tarkkailla huolellisesti.

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

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

Doksorubisiinin aiheuttamien sydänlihaskvaurioiden varhainen kliininen diagnosointi vaikuttaa olevan tärkeää lääkehoidon hyödyn kannalta. Hoitoon kuuluvat digitalis, diureetit, suolan rajoittaminen ja vuodelepo.

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. Trastutsumabi voi säilyä verenkierrossa jopa 7 kuukauden ajan. Tästä syystä lääkärin on mahdollisuuksien mukaan vältettävä antrasykliinipohjaisia hoitoja 7 kuukauden ajan trastutsumabihoitoon lopettamisen jälkeen. Jos tämä ei ole mahdollista, potilaan sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Luuydinlama (myelosuppressio)

Luuytimen, pääasiassa leukosyyttien laman suuri insidenssi vaatii huolellista hematologista seurantaa. Suositeltua annostusohjelmaa noudatettaessa leukopenia on tavallisesti ohimenevää, ja huippu saavutetaan 10–14 vuorokauden kuluttua hoidosta. Toipuminen tapahtuu tavallisesti 21. vuorokautteen mennessä. Valkosolujen väheneminen jopa tasolle 1000/mm³ on odotettavissa doksorubisiinin 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 doksorubisiinin 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 doksorubisiinin kardiotoxisuutta. Erityisesti tässä tapauksessa ei kumulatiivista 400 mg/m²:n annosta saa ylittää.

Immunosuppressio

Doksorubisiini 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 doksorubisiini 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

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

Karsinogeneesi, mutageneesi ja hedelmällisyyden heikkeneminen

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

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

Doksorubisiini 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.

Antopaikassa esiintyvät vaikutukset

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

Doksorubisiinin laskimonsisäisen annon aikana esiintyvä pistelevä tai polttava tunne on merkki ekstravasaatiosta. Vaikka veren palautuminen infuusion eulan aspiraation jälkeen on hyvä, injektio tai infuusio tulee välittömästi lopettaa ja aloittaa uudelleen toiseen laskimoon. Vahingossa laskimon

ulkopuolelle tapahtuva injektio johtaa paikalliseen nekroosiin ja laskimontukkotulehdukseen. 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. deksratsoksaani 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 antrasykliinin aiheuttaman ekstravasaation hoitoon. Muita toimenpiteitä koskevat kirjallisuustiedot ovat ristiriitaisia, eikä niiden merkityksestä ole varmuutta.

Dokсорubisiinia 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 infusoinen 0,9-prosenttisessa 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.

Dokсорubisiini 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 kreatiiniinitasot tulee tutkia ensimmäisen hoitokerran jälkeen. Hydraatio, virtsan alkalisoinen ja hyperurikemian ehkäisyhoito allopurinolilla saattavat minimoida mahdolliset tuumorilyysioireyhtymään liittyvät komplikaatiot.

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 ei ole suositeltavaa.

Dokсорubisiini aiheuttaa pahoinvointia. Mukosiitti kehittyy yleisimmin 5–10 vuorokauden kuluttua hoidosta ja alkaa tyypillisesti kuumotuksen tunteena suussa ja nielussa. Sitä voi esiintyä emättimessä, peräsuoleissa 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.

Yksittäistapauksissa on raportoitu tromboflebiittia ja tromboembolisia ilmentymiä, kuten keuhkoembolioita (jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan).

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 pakkauskooko sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. |
| 10 ml:n injektiopullo: | Tämä pakkauskooko sisältää 35,42 mg natriumia, joka vastaa 1,77 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. |
| 25 ml:n injektiopullo: | Tämä pakkauskooko 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 katetriongelmien 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.

Potilaille 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 kongesttiivisen sydämen vajaatoiminnan riski suurenee, jos samanaikaisesti käytetään muita syöpälääkkeitä, kuten antrasykliinejä (daunorubisiini, epirubisiini, idarubisiini), 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.

Trastutumabin käyttöön yhdessä antrasykliinien (kuten dokсорubisiinin) kanssa liittyy suuri sydäntoksisuuden riski. Trastutumabia ja antrasykliinejä ei tällä hetkellä saa käyttää yhdessä, paitsi hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa sydämen toimintaa tarkkaillaan. Katso lisätietoja kohdasta 4.4.

Samanaikaisessa hoidossa sorafenibin kanssa, jota annettiin 400 mg kahdesti päivässä, raportoitiin tapauksia, joissa dokсорubisiinin AUC-arvo suureni 21–47 %, sekä tapauksia, joissa AUC-arvo ei muuttunut. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

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.

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

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

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

lisätä doksorubisiinin sydäntoksisuutta tai maksatoksisuutta.

Dokso­rubisiin­i on merkittävä sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4), sytokromi P450 2D6:n (CYP2D6) ja P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Samanaikaisessa käytössä CYP3A4:n estäjien, CYP2D6:n estäjien ja/tai P-gp:n estäjien (esim. verapamiilin) kanssa on raportoitu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, joiden seurauksena dokso­rubisiin­in pitoisuus on suurentunut ja kliiniset vaikutukset ja/tai toksisuus voimistuneet.

Vastaavasti sytokromi P450 -entsyymien indusoijien, kuten rifampisiin­in ja barbituraattien, samanaikainen anto saattaa pienentää dokso­rubisiin­in plasmapitoisuuksia ja siten heikentää tehoa.

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä siklosporiini suurensi dokso­rubisiin­in AUC-arvoa 55 %:lla ja dokso­rubisiin­in 350 %:lla. Annosta täytyy ehkä säätää tätä yhdistelmää käytettäessä. Raportit kirjallisuudessa viittaavat siihen, että siklosporiinin lisääminen dokso­rubisiin­ihoitoon pahentaa hematologista toksisuutta ja pidentää sen kesto­a verrattuna pelkkään dokso­rubisiin­ihoitoon. Siklosporiinin ja dokso­rubisiin­in samanaikaisessa annossa on raportoitu myös koomaa ja kouristuskohtauksia.

Simetidiin­in on myös osoitettu vähentävän dokso­rubisiin­in plasmapuhdistumaa ja suurentavan sen AUC-arvoa.

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 dokso­rubisiin­ihoidon aikana. Dokso­rubisiin­in seerumipitoisuuksien nousua on raportoitu dokso­rubisiin­in ja ritonaviirin samanaikaisen annon jälkeen.

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

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

Klotsapiini saattaa lisätä dokso­rubisiin­in aiheuttaman hematologisen toksisuuden riskiä ja vaikeusastetta.

Dokso­rubisiin­i saattaa pienentää digoksiinin oraalista biologista hyötyosuutta.

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

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

Dokso­rubisiin­i sitoutuu hepariiniin ja 5-FU:hun. Kummankin aineen saostuminen ja vaikutuksen häviäminen ovat siksi mahdollisia. Katso lisätietoja kohdasta 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.

Potilaiden, jotka toivovat saavansa lapsia doksorubisiinihoidon päättymisen jälkeen, on suositeltavaa kääntyä ensin perinnöllisyysneuvonnan puoleen.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

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. Imetettävään 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. Eläinkokeissa doksorubisiinilla havaittiin toksinen vaikutus urosten sukupuolielimiin (kivesten atrofia, siementiehyiden diffuusi rappeutuminen ja hypospermia).

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

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. Luuydinloma 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 esiintyvyyttä:

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: Yleinen: Melko harvinainen:	Infektiot Sepsis, septikemia Septinen sokki
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	Melko harvinainen:	Sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia annettaessa yhdessä DNA:ta vaurioittavien syöpälääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4), akuutti lymfosyyttinen leukemia

Veri ja imukudos	Hyvin yleinen:	Luuydinsuppressio, leukopenia (ks. kohta 4.4), neutropenia, anemia, trombosytopenia, kudoshypoksia tai kuolema, kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen:	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Elimistön kuivuminen Tuumorilyysioireyhtymä Hyperurikemia
Silmät	Yleinen: Harvinainen: Tuntematon:	Konjunktiviitti Lakrimaatio Keratiitti
Sydän	Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydäntoksisuus/sydänlihassairaus (2 %; esim. vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen, dyspnea), sinustakykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, takyarytmia, kammiotakykardia, bradykardia, haarakatkos Eteis-kammiokatkos Rytmihäiriöt, vaikea sydämen vajaatoiminta, joka saattaa ilmetä yhtäkkiä ilman edeltäviä EKG-muutoksia
Verisuonisto	Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Tromboflebiitti Flebiitti, verenvuoto Tromboembolia, fleboskleroosi Sokki Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen: Tuntematon:	Hengityselinsairaudet, nenän limakalvojen turvotus, takypnea ja dyspnea, sädehoidon aiheuttama pneumoniitti Bronkospasmi

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen:	Pahoinvointi/oksentelu, mukosiitti, suutulehdus, ripuli Ruokatorven tulehdus, vatsakipu tai polttava tunne vatsassa Ruoansulatuskanavan verenvuoto, koliitti, eroosiivinen gastriitti, nekrotisoiva koliitti, johon liittyy joskus vaikeita infektioita doksorubisiinin ja sytarabiinin samanaikaisessa käytössä, paksusuolen haavaumat ja nekroosi Eroosiot, limakalvojen värimuutokset
Maksa ja sappi	Tuntematon:	Maksatoksisuus
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen:	Paikallinen toksisuus, onykolyysi, eryteema, valoyliherkkyys, käsi-jalkaoireyhtymä, hiustenlähtö, ihottuma Kutina, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys (recall-ilmiö), ihon hyperpigmentaatio, kynsimarton hyperpigmentaatio, nokkosihottuma Kudosnekroosi, paikalliset eryteemareaktiot injektiossa käytettyä laskimoa myöten, kynsivallien hyperpigmentaatio, onykolyysi, ihon lisääntyminen (etupäässä lapsilla) Akraalinen eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Yleistynyt lihasheikkous Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen: Tuntematon:	Hemorraginen kystiitti, paikallisia reaktioita (kemiallinen kystiitti) voi ilmetä, kun lääkettä annetaan rakkoon (esim. kivulias virtsaaminen, tiheä virtsaamistarve, nokturia, stranguria, hematuria, virtsarakon seinämän nekroosi ja virtsarakkospasmit) Virtsan värjäytyminen punaiseksi 1–2 päivää annon jälkeen, akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisvaurio
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Amenorrea, oligospermia, atsoospermia (ks. kohta 4.4) Hedelmättömyys

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Kuume, voimattomuus, väristykset Heitehuimaus Yleinen huonovointisuus Pistelevä tai kuumottava tunne antopaikassa (ks. kohta 4.4)
Tutkimukset	Hyvin yleinen:	Oireeton LVEF-arvon lasku, poikkeava EKG, poikkeavat transaminaasipitoisuudet, painon nousu ^a
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Tuntematon:	Ekstravasaatio voi aiheuttaa vaikeaa selluliittia, vesikaatiota ja paikallista kudoksen nekroosia, jolloin kirurgiset toimenpiteet voivat olla välttämättömiä (ihosiirrot mukaan lukien).

^aVarhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat adjuvanttihoitoa doksorubisiinilla (NSABP B-15 -tutkimus).

Kuvatut doksorubisiinihoidon haittavaikutukset ovat enimmäkseen korjautuvia.

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 rappeutumisen ja sydämen vajaatoiminnan mukaan lukien rasisintakipua ja sydäninfarktin 24 tunnin kuluessa, vakavan myelosuppression (etenkin leukopenian ja trombositopenian), jonka voimakkaimmat vaikutukset nähdään 10–15 vuorokauden kuluttua annosta, ja maha-suolikanavan toksisuutta (pääasiassa mukosiitin). Potilaalle tulee tällöin antaa tukihoidon. Erityistä huomiota tulee kiinnittää mahdollisten vakavien verenvuotojen tai vaikean persistentin luuydinsuppression aiheuttamien infektioiden estämiseen ja hoitoon. Verensiirtoa, antibiootteja ja potilaan suojaeristystä voidaan harkita. 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, niitä tulee hoitaa tavanomaisin keinoin.

Krooninen yliannostus kumulatiivisella annoksella, joka on yli 550 mg/m², lisää kardiomyopatian riskiä ja voi johtaa sydämen vajaatoimintaan, jota tulee hoitaa tavanomaisesti.

Doksorubisiinia ei voi poistaa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Dokсорubisiini on antrasykliinantibiootti. Sen antineoplastinen vaikutus perustuu sytotoksisiin toimintamekanismeihin, erityisesti DNA:han interkalaatioon, topoisomeraasi II -entsyymin estoon ja reaktiivisten happiradikaalien (ROS) muodostukseen. Kaikilla näillä on haitallinen vaikutus DNA-synteesiin: Dokсорubisiinimolekyylin 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.

Dokсорubisiinin toksisuuden spesifisyys liittyy ilmeisesti ensisijaisesti normaalin kudoksen proliferatiiviseen aktiivisuuteen. 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 soluunottoa. Dokсорubisiinin ja verapamiilin yhdistelmään on eläinkokeissa liittynyt vakavia toksisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Laskimonsisäisen injektion jälkeen dokсорubisiini puhdistuu nopeasti verestä ja jakaantuu kudoksiin, mm. keuhkoihin, maksaan, sydämeen, pernaan, imusolmukkeisiin, luuytimeen ja munuaisiin. Kasvainkudoksissa todetut tasot ovat suhteellisen alhaisia mutta pysyviä. Dokсорubisiini ei läpäise veri-aivoestettä, mutta se läpäisee istukan ja sitä kulkeutuu rintamaitoon. Jakautumistilavuus (V_d) on 25 litraa ja sitoutuminen proteiineihin 60–70-prosenttista.

Biotransformaatio

Dokсорubisiini metaboloituu nopeasti maksassa. Dokсорubisinoli on yleisin metaboliitti, vaikka suuri osa potilaista muodostaa dokсорubisiini-7-deoksiaglykonin ja dokсорubisinoli-7-deoksiaglykonin. Biotransformaatioissa on huomattavaa vaihtelua eri potilaiden välillä.

Eliminaatio

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, dokсорubisinoli, erittyy sekä sappeen että virtsaan. Dokсорubisiinin eliminoituminen verestä on kolmivaiheista: Keskimääräiset puoliintumisajat ovat 12 minuuttia, 3,3 tuntia ja noin 30 tuntia.

Puhdistuma ei ilmeisesti ole annosriippuvaista, mutta se on miehillä suurempaa kuin naisilla.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta hidastaa erittymistä ja lisää siten retentiota ja kerääntymistä plasmaan ja kudoksiin. Annoksen pienentämistä suositellaan yleensä, vaikka maksan toimintakokeiden, dokсорubisiinin puhdistuman ja kliinisen toksisuuden välillä ei ole mitään selvää yhteyttä.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska dokсорubisiinia ja sen metaboliitteja erittyy virtsaan vain vähän, ei ole mitään selviä indikaatioita siitä, että dokсорubisiinin farmakokinetiikka tai toksisuus muuttuisivat munuaisten

vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

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

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisia potilaita koskevassa tutkimuksessa (>130 % ihanepainosta) 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 liuoksen 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 injektio pullot: 2 vuotta

Avatut injektio pullot: Valmiste tulee käyttää välittömästi injektio pullon 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 injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritörmästä (tyypin I) lasista valmistetut injektiopullot, joiden nimellistilavuus on 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml tai 100 ml. Pulloissa on klooributyylikumista 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 käsinneet, tulee laittaa vaarallisten jätteiden jätepusseihin 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

01.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doxorubicin medac 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid.

En 5 ml injektionsflaska innehåller totalt 10 mg doxorubicinhydroklorid.
En 10 ml injektionsflaska innehåller totalt 20 mg doxorubicinhydroklorid.
En 25 ml injektionsflaska innehåller totalt 50 mg doxorubicinhydroklorid.
En 75 ml injektionsflaska innehåller totalt 150 mg doxorubicinhydroklorid.
En 100 ml injektionsflaska innehåller totalt 200 mg doxorubicinhydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Läkemedlet innehåller natriumklorid (3,5 mg natrium per 1 ml).
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Läkemedlet är en klar, röd lösning som är praktiskt taget fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Doxorubicin är ett cytotoxiskt läkemedel som är avsett för följande neoplastiska tillstånd:

- småcellig lungcancer (SCLC)
- bröstcancer
- recidiverande ovarialcancer
- systemisk behandling av lokalt framskriden eller metastaserande blåscancer
- intravesikal profylax av recidiverande ytlig blåscancer efter transuretral resektion
- neoadjuvant och adjuvant behandling av osteosarkom
- framskridet mjukvävnadssarkom hos vuxna
- Ewings sarkom
- Hodgkins lymfom
- non-Hodgkins lymfom
- akut lymfatisk leukemi
- akut myeloblastisk leukemi
- framskridet multipelt myelom
- framskriden eller recidiverande endometrie-cancer
- Wilms tumör
- framskriden papillärfollikulär sköldkörtelcancer
- anaplastisk sköldkörtelcancer
- framskridet neuroblastom.

Doxorubicin används ofta i kombinationsterapi med andra cytostatika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med doxorubicin ska endast påbörjas av eller efter konsultation med läkare med omfattande erfarenhet av cytostatikabehandling.

På grund av risken för dödlig kardiomyopati måste riskerna för den enskilda patienten noga vägas mot nytta före varje behandling.

Doxorubicin får inte användas oralt, subkutant, intramuskulärt eller intratekalt.

OBS! Doseringarna av S-liposomal doxorubicin och (vanlig) doxorubicin skiljer sig åt. De två beredningarna kan inte bytas ut mot varandra.

Dosering

För intravenös användning

Doxorubicindosen beror på dosregim, patientens allmäntillstånd och tidigare behandlingar.

För att förebygga kardiomyopati ska den rekommenderade kumulativa totala livstidsdosen doxorubicin (inklusive liknande läkemedel som daunorubicin) inte vara högre än 450-550 mg/m² kroppsytta. För patienter med samtidig hjärtsjukdom som får strålbehandling riktad mot mediastinum och/eller hjärta, som tidigare behandlats med alkylerande läkemedel eller fått samtidig behandling med potentiellt hjärttoxiska medel, och patienter med hög risk (med arteriell hypertoni i mer än fem år, med tidigare koronar, valvulär eller myokardiell hjärtskada, äldre än 70 år) ska en maximal dos på 400 mg/m² kroppsytta inte överskridas och hjärtfunktionen för dessa patienter ska kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Dosen beräknas vanligen på basis av kroppsytan. När doxorubicin ges som monoterapi rekommenderas med detta beräkningssätt en dos på 60-75 mg/m² kroppsytta var tredje vecka. Vid användning i kombinationsterapi med andra tumörhämmande läkemedel ska dosen sänkas till 30-40 mg/m² var tredje vecka.

Patienter som inte kan ges full dos (t.ex. på grund av immunsuppression eller hög ålder) kan som alternativ dos få 15-20 mg/m² kroppsytta per vecka.

Patienter med tidigare strålbehandling

Patienter som har fått tidigare strålbehandling mot det mediastinala/perikardiella området ska inte få mer doxorubicin än en total kumulativ dos på 400 mg/m².

Äldre

Dosen kan behöva sänkas hos äldre patienter.

Pediatrik population

Med tanke på den betydande risken för doxorubicin-inducerad kardiotoxicitet under barndomen ska vissa maximala kumulativa doser som beror på hur ung patienten är användas. Hos barn (under 12 år) anses den maximala kumulativa dosen vanligtvis vara 300 mg/m², medan den maximala kumulativa dosen för ungdomar (över 12 år) är satt till 450 mg/m². För spädbarn är de maximala kumulativa doserna fortfarande obestämda, men ännu lägre tolerans förväntas. Dosen för barn ska sänkas eftersom de löper ökad risk för hjärttoxicitet, särskilt sen toxicitet. Myelotoxicitet ska förväntas, med nadirvärden 10 till 14 dagar efter behandlingsstart.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med nedsatt leverfunktion ska dosen sänkas enligt följande tabell:

Serumbilirubinnivå	BSP-retention	Rekommenderad dos
20-50 µmol/l	9-15 %	50 % av normal dos
50-85 µmol/l	Över 15 %	25 % av normal dos

Doxorubicin är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (>85 µmol/l) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Vid njurinsufficiens med GFR under 10 ml/min ska 75 % av beräknad dos administreras.

Överviktiga patienter

Överviktiga patienter kan behöva en lägre startdos eller längre dosintervall (se avsnitt 4.4).

För intravesikal användning

Doxorubicin kan administreras genom intravesikal instillation för behandling av ytlig blåscancer eller för att förhindra recidiv av tumör efter transuretral resektion (TUR). Rekommenderad dos för intravesikal behandling av ytlig blåscancer är 30-50 mg i 25-50 ml fysiologisk koksaltlösning per instillation. Optimal koncentration är cirka 1 mg/ml.

Administreringsätt

Intravenös administrering

Lösningen ges genom en fritt rinnande intravenös infusion av natriumkloridlösning 0,9 % eller dextroslösning 5 % i en stor ven med en butterfly-nål i 2-3 minuter. Denna teknik minskar risken för trombos och perivenös extravasation som kan leda till svår lokal cellulit och nekros.

Intravesikal administrering

Lösningen ska hållas kvar i urinblåsan i 1-2 timmar. Under denna period ska patienten vändas 90° var 15:e minut. För att undvika oönskad spädning med urin ska patienten avstå från vätskeintag i 12 timmar före instillationen (vilket bör minska urinproduktionen till cirka 50 ml/timme). Instillationen kan upprepas med en veckas till en månads mellanrum, beroende på om behandlingen är terapeutisk eller profylaktisk.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra antracykliner eller antracendioner.

Kontraindikationer för intravenös administrering:

- kvarstående myelosuppression eller svår stomatit som uppkommit under tidigare cytostatikabehandling och/eller strålbehandling
- allmän infektion
- gravt nedsatt leverfunktion
- vid känd hjärtsjukdom (instabil angina pectoris, progressiv hjärtsvikt, svåra hjärtarytmier och ledningsavvikelser, akut inflammatorisk hjärtsjukdom, myokardiell infarkt under de senaste 6 månaderna, myokardiopati)
- tidigare behandling med antracykliner med maximala kumulativa doser (se avsnitt 4.4)
- ökad blödningstendens
- amning.

Kontraindikationer för intravesikal administrering:

- invasiv tumör som har trängt igenom blåsväggen (längre framskriden än T1)
- urinvägsinfektioner

- inflammation i urinblåsan
- problem med inläggning av urinkateter, t.ex. vid uretrastenosen
- hematuri
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom med all kemoterapi ska behandling med [läkemedlets namn] endast ges under övervakning av kvalificerad läkare med erfarenhet av cancerbehandling med kemoterapi. Lämplig hantering av behandling och komplikationer är möjlig endast när tillräckliga diagnostiska och behandlingsrelaterade resurser finns tillgängliga.

Patienter måste ha återhämtat sig från akuta toxiska symtom från tidigare behandling med cytotoxiska läkemedel (som stomatit, neutropeni, trombocytopeni och generaliserade infektioner) före doxorubicinbehandling.

Följande undersökningar rekommenderas före eller under behandling med doxorubicin (hur ofta undersökningarna utförs beror på patientens allmäntillstånd, dos och andra läkemedel som ges samtidigt):

- röntgen av lungor och bröstorgans samt EKG
- regelbunden övervakning av hjärtfunktion (mätning av vänsterkammarejektionsfraktion med t.ex. EKG, UKG eller MUGA)
- daglig undersökning av munhåla och svalg avseende eventuella förändringar av slemhinnorna
- blodprover: hematokrit, trombocyter, differentialräkning av vita blodkroppar, ASAT, ALAT, LDH, bilirubin och urinsyra.
- njurfunktion bör även kontrolleras före och under behandling (se avsnitt 4.2)

Hjärttoxicitet

Behandling med antracykliner kan orsaka hjärttoxicitet som medför tidiga (dvs. akuta) eller sena (dvs. fördröjda) effekter.

Tidiga (dvs. akuta) effekter, dosoberoende:

Tidig hjärttoxicitet orsakad av doxorubicin utgörs huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar, som icke specifika förändringar av ST-T-vågen. Takyarytmier, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi samt atrioventrikulärt block och grenblock har också rapporterats. Dessa är oftast symtom på akut, övergående hjärttoxicitet. Onormalt breda och platta QRS-komplex kan vara tecken på kardiomyopati som orsakats av doxorubicinhydroklorid. Hos patienter med normalt utgångsvärde för vänsterkammarens ejektionsfraktion (= 50 %) är som regel en minskning med 10 % av det absoluta värdet, eller en minskning till under det 50-procentiga tröskelvärdet ett tecken på nedsatt hjärtfunktion, och behandling med doxorubicinhydroklorid ska då endast ges efter noggrant övervägande.

Sena (dvs. fördröjda) effekter, dosberoende:

Fördröjd hjärttoxicitet utvecklas vanligen sent under doxorubicinbehandlingen eller inom 2-3 månader efter avslutad behandling men senare effekter åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling har också rapporterats. Fördröjd kardiomyopati manifesteras som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken och/eller symtom på kronisk hjärtsvikt, som dyspné, lungödem, gravitationsödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm. Subakuta effekter som perikardit/myokardit har också rapporterats. Livshotande kronisk hjärtsvikt är den allvarligaste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegränsande toxiciteten för läkemedlet.

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med doxorubicin och följas under hela behandlingen för att minska risken att patienten ska drabbas av gravt nedsatt hjärtfunktion. Risken kan minskas genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och genom att doxorubicinbehandlingen avbryts omedelbart vid första tecken på nedsatt hjärtfunktion. Lämplig kvantitativ metod för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) inkluderar

MUGA-skanning eller ekokardiografi. En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen MUGA-skanning eller ekokardiografi rekommenderas före behandling, särskilt för patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Bestämning av LVEF med MUGA-skanning eller ekokardiografi bör upprepas, särskilt vid högre, kumulativa doser av antracykliner. Den teknik som används för utvärdering ska vara densamma under hela uppföljningen.

Sannolikheten att patienten ska utveckla kronisk hjärtsvikt, som uppskattas till cirka 1-2 % vid en kumulativ dos på 300 mg/m², ökar långsamt upp till den totala kumulativa dosen på 450-550 mg/m². Därefter ökar risken för att utveckla kronisk hjärtsvikt markant och en kumulativ dos på 550 mg/m² ska inte överskridas. Vid andra riskfaktorer för hjärttoxicitet (tidigare hjärtsjukdom, patienter med ett särskilt sjukdomsrelaterat kliniskt tillstånd såsom anemi, leukemisk perikardit och/eller myokardit, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracendioner, tidigare eller pågående strålbehandling riktad mot mediastinum/perikardium och samtidig användning av läkemedel som kan hämma hjärtkontraktiliteten, t.ex. cyklofosfamid och 5-fluorouracil) kan doxorubicininducerad hjärttoxicitet uppstå vid lägre kumulativa doser. Det är därför viktigt att noggrant övervaka hjärtfunktionen.

Barn och ungdomar löper ökad risk att utveckla fördröjd hjärttoxicitet efter administrering av doxorubicin. Kvinnor kan löpa högre risk att drabbas av hjärttoxicitet än män. Regelbundna uppföljande hjärtundersökningar rekommenderas för att övervaka effekten.

Det är troligt att doxorubicins och andra antracykliners eller antracendioners toxicitet är additiv. Förbehandling med digoxin (250 µg dagligen 7 dagar före doxorubicin) visade en skyddande effekt mot hjärttoxicitet.

Tidig klinisk diagnos av doxorubicininducerad myokardiell skada verkar vara viktig för nyttan av läkemedelsbehandling. Behandling med digitalis, diuretika, natriumrestriktion och sängvila är indicerad.

Patienter som får antracykliner efter avslutad behandling med andra kardiotoxiska medel, i synnerhet de med långa halveringstider såsom trastuzumab, kan också löpa en ökad risk att utveckla kardiotoxicitet. Den rapporterade halveringstiden för trastuzumab varierar. Trastuzumab kan finnas kvar i blodomloppet i upp till 7 månader. Läkare ska därför undvika antracyklinbaserad behandling i upp till 7 månader efter avslutad trastuzumab när det är möjligt. Om detta inte är möjligt ska patientens hjärtfunktion övervakas noggrant.

Myelosuppression

Incidensen av benmärgsdepression är hög, främst av leukocyter, som kräver noggrann hematologisk övervakning. Med det rekommenderade doseringsschemat är leukopeni vanligtvis övergående med nadirvärden 10-14 dagar efter behandling. Värdena har vanligen normaliserats dag 21. Så låga värden för vita blodkroppar som 1 000/mm³ kan förväntas under behandling med lämpliga doser av doxorubicin. Även nivån av röda blodkroppar och trombocyter ska övervakas eftersom också de kan vara för låga. Kliniska konsekvenser av svår myelosuppression omfattar feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, vävnadshypoxi eller dödsfall.

Myelosuppression är vanligare hos patienter som har genomgått omfattande strålbehandling, som har skelettinfiltrerande tumör, nedsatt leverfunktion (när lämplig dosminskning inte har tillämpats) och samtidig behandling med andra myelosuppressiva medel. Hematologisk toxicitet kan kräva dosminskning eller avbruten eller uppskjuten behandling med doxorubicin. Ihållande svår myelosuppression kan resultera i superinfektion eller blödningar. Noggrann hematologisk övervakning krävs på grund av de myelosuppressiva effekterna.

Förekomsten av sekundär akut myeloisk leukemi med eller utan en preleukemisk fas har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som samtidigt behandlas med doxorubicin och DNA-skadande antineoplastiska medel. Sådana fall kan ha en kort (1-3 år) latensperiod.

Strålbehandling

Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter som har fått, får eller ska få strålbehandling. Hos dessa patienter finns särskild risk för lokala reaktioner i strålningsområdet (recall-fenomen) vid användning av doxorubicin. Svår och ibland dödlig hepatotoxicitet (leverskada) har rapporterats i detta sammanhang. Tidigare strålbehandling riktad mot mediastinum ökar doxorubicins hjärttoxicitet. I dessa fall är det särskilt viktigt att inte överskrida en kumulativ dos på 400 mg/m².

Immunsuppression

Doxorubicin undertrycker immunsystemet kraftfullt men temporärt. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att förhindra sekundär infektion.

Vacciner

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunsystem på grund av cytostatika, inklusive doxorubicin, kan resultera i allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med levande vacciner bör undvikas hos patienter som får doxorubicin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges men responsen på dessa vacciner kan vara försvagad. Patienter ska undvika kontakt med personer som nyligen vaccinerats mot polio.

Förstärkt toxicitet

Det har rapporterats att doxorubicin kan öka svårighetsgraden av andra cancerbehandlingars toxicitet, t.ex. cyklofosamidinducerad hemorragisk cystit, mukosit inducerad av strålbehandling, 6-merkaptopurins levertoxicitet samt streptozocins och metotrexats toxicitet (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion förstärker toxiciteten av rekommenderade doxorubicindoser. Före varje dosering rekommenderas att leverfunktionen utvärderas med användning av konventionella kliniska laborietester, t.ex. ASAT, ALAT, alkaliskt fosfat, bilirubin och BSP. Vid behov ska dossering reduceras i enlighet därmed (se avsnitt 4.2).

Karcinogenes, mutagenes och försämrad fertilitet

Doxorubicin var genotoxiskt och mutagent i *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Hos kvinnor kan doxorubicin orsaka amenorré. Ägglossning och menstruation verkar komma tillbaka efter avslutad behandling, även om för tidig menopaus kan förekomma.

Doxorubicin är mutagent och kan inducera kromosomförändring i mänskliga spermier. Oligospermi eller azospermi kan bli permanent. Dock har spermieantalet rapporterats återgå till normospermiska nivåer i vissa fall. Detta kan inträffa flera år efter avslutad behandling.

Symtom vid administreringsstället

Lokal erytematös rodnad längs en ven eller ansiktsrodnad kan tyda på för snabb administrering. Vid intravenös administrering av doxorubicin kan en svidande eller brännande känsla vara ett tecken på extravasation. Injektionen eller infusionen ska omedelbart avslutas och börja om i en annan ven, även om blodretur vid aspiration av infusionsnålen är godtagbar. Perivenös felinjektion resulterar i lokal nekros och tromboflebit. En brännande känsla vid infusionsstället kan tyda på perivenös administrering. Vid extravasation ska injektionen eller infusionen avbrytas omedelbart. Nålen ska lämnas på plats en kort stund och sedan tas bort efter kortvarig aspiration. I händelse av extravasation ska intravenös infusion av dexrazoxan påbörjas senast 6 timmar efter extravasationen (se dexrazoxans produktresumé för dosering och vidare information). Om dexrazoxan är kontraindicerat rekommenderas att 99 % dimetylsulfoxid (DMSO) appliceras lokalt på ett område som är två gånger så stort som det påverkade området (4 droppar för 10 cm² hudyta) och att detta upprepas tre gånger per dag under en period på minst 14 dagar. Vid behov ska debridering övervägas. På grund av den antagonistiska mekanismen ska området kylas efter applicering av DMSO (kärleksammandragning kontra kärilvidgning), t.ex. för att minska smärta. Använd inte DMSO på patienter som får dexrazoxan för att behandla antracyclininducerad extravasation. Andra åtgärder är kontroversiella i referenslitteraturen och värdet av dem är inte klarlagt.

Doxorubicin får inte ges intratekalt eller intramuskulärt eller genom långvarig infusion. Direkt intravenös infusion rekommenderas inte på grund av den vävnadsskada som kan uppstå om infusionen infiltrerar vävnaderna. Om en central venkateter används rekommenderas infusion av doxorubicin med injektion av natriumklorid 0,9 %.

Övrigt

Försiktighet krävs även vid samtidig eller tidigare strålbehandling mot området runt mediastinum/perikardium eller efter behandling med andra hjärttoxiska substanser.

Doxorubicin kan inducera hyperurikemi på grund av omfattande purinkatabolism som åtföljer snabb läkemedelsinducerad lymf av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom) (se avsnitt 4.8). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet ska därför följas efter den inledande behandlingen. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumörlyssyndrom.

Dosering ska inte upprepas vid eller vid utveckling av benmärgsdepression eller sår i munhålan. Det sistnämnda kan föregås av en förvarnande stickande känsla och upprepade doser vid detta symptom rekommenderas inte.

Doxorubicin orsakar illamående. Mukosit utvecklas vanligtvis 5-10 dagar efter behandling och börjar vanligtvis med sveda i munhålan och svalget. Tillståndet kan inbegripa vagina, rektum och esofagus och progrediera till sår med risk för sekundär infektion som vanligtvis avklingar efter 10 dagar. Mukosit kan bli svår hos patienter som har fått strålbehandling av slemhinnor

I isolerade fall har tromboflebit och tromboemboliska manifestationer, inklusive lungemboli (ibland med dödlig utgång) rapporterats.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 0,154 mmol (eller 3,54 mg) natrium per ml infusionsvätska, lösning, vilket måste beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost. Läkemedlets olika förpackningsstorlekar innehåller följande mängder natrium:

- 5 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- 10 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller 35,42 mg natrium motsvarande 1,77 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- 25 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller 88,55 mg natrium motsvarande 4,43 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- 75 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller 265,65 mg natrium motsvarande 13,28 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- 100 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller 354,20 mg natrium motsvarande 17,71 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Intravesikal administrering

Intravesikal administrering av doxorubicin kan medföra symptom på kemisk cystit (t.ex. dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, hematuri och nekros av blåsväggen).

Särskild uppmärksamhet krävs vid kateterproblem (t.ex. vid uretärobstruktion på grund av invasion av intravesikal tumör).

Intravesikal administrering är kontraindicerad vid tumörer som har penetrerat urinblåsan (längre framskriden än T1).

Den intravesikala administreringsvägen ska inte prövas hos patienter med invasiva tumörer som har penetrerat blåsväggen, som har urinvägsinfektion eller inflammatoriska tillstånd i urinblåsan.

Patienter ska informeras om att urinen kan bli rödfärgad, särskilt vid det första urineringsstillfället efter

administreringen, och att detta inte är något att oroa sig för.

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per 1 ml doxorubicinhydroklorid infusionsvätska, lösning. Det måste beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av andra antineoplastiska medel, t.ex. antracykliner (daunorubicin, epirubicin, idarubicin), cisplatin, cyklofosfamid, ciklosporin, cytarabin, dakarbazin, daktinomycin, fluorouracil, mitomycin C och taxaner, kan öka risken för doxorubicininducerad kronisk hjärtsvikt. Dispositionen av doxorubicin befanns ändras avsevärt när det administrerades omedelbart efter en kortvarig intravenös infusion av paklitaxel. Samtidig administrering av paklitaxel orsakar minskat clearance av doxorubicin, och fler episoder av neutropeni och stomatit har observerats.

Användning av trastuzumab i kombination med antracykliner (t.ex. doxorubicin) är förenad med hög risk för hjärtoxicitet. För närvarande ska trastuzumab och antracykliner inte ges samtidigt, utom i mycket väl kontrollerade kliniska studier där hjärtfunktionen övervakas. Se avsnitt 4.4 för mer information.

Samtidig behandling med 400 mg sorafenib 2 gånger dagligen visade på fall med en ökning av AUC för doxorubicin med 21 %–47 %, liksom fall utan förändring av AUC. Den kliniska relevansen för dessa resultat är inte känd.

Doxorubicinbehandlingens toxiska effekter kan öka vid kombination med andra cytostatika (t.ex. cytarabin, cisplatin och cyklofosfamid). Nekros av kolon med massiv blödning och svåra infektioner har rapporterats vid behandling med doxorubicin i kombination med cytarabin.

När behandling med doxorubicin följs av administrering av cyklofosfamid har en ökad frekvens av hemorragisk cystit rapporterats.

Eftersom doxorubicin snabbt metaboliseras och huvudsakligen elimineras via det biliära systemet kan samtidig behandling med kända hepatotoxiska cellgifter (t.ex. merkaptopurin, metotrexat och streptozocin) öka doxorubicins toxicitet på grund av minskat leverclearance av läkemedlet. Doxorubicindosen ska ändras om samtidig behandling med hepatotoxiska läkemedel är nödvändig.

Doxorubicin är ett potent strålningssensibiliserande läkemedel och recall-fenomen som orsakas av det kan vara livshotande. Tidigare, pågående eller efterföljande strålbehandling kan öka hjärt- eller levertoxiciteten av doxorubicin.

Doxorubicin är ett viktigt substrat för cytokrom P450 CYP3A4 och CYP2D6, och P-glykoprotein (P-gp). Kliniskt signifikanta interaktioner har rapporterats med hämmare av CYP3A4, CYP2D6 och/eller P-gp (t.ex. verapamil), vilket resulterar i en ökning av koncentrationen och de kliniska effekterna och/eller toxiciteten av doxorubicin.

I motsats till detta kan samtidig administrering av CYP450-inducerare, som rifampicin och barbiturater, minska plasmakoncentrationen av doxorubicin och därmed minska läkemedlets effekter.

Ciklosporin, en CYP3A4- och P-gp-hämmare, ökade AUC för doxorubicin och doxorubicinol med 55 % respektive 350 %. Denna kombination kan kräva dosjustering. Litteraturreporter tyder på att tillsats av ciklosporin till doxorubicin leder till svårare och mer långvarig hematologisk toxicitet än med enbart doxorubicin. Koma och attacker har också rapporterats vid samtidig administrering av ciklosporin och doxorubicin.

Cimetidin har också visats minska plasmaclearance och öka AUC för doxorubicin.

Störd hematopoes har observerats efter samtidig administrering av substanser som påverkar benmärgsfunktionen (t.ex. amidopyrinderivat, antiretrovirala läkemedel, kloramfenikol, fenytoin och sulfonamider). Ökad förekomst av neutropeni och trombocytopeni har rapporterats efter samtidig användning av progesteron. Betydande nefrotoxicitet av amfotericin B kan förekomma vid behandling

med doxorubicin. Förhöjda serumkoncentrationer av doxorubicin rapporterades efter samtidig administrering av doxorubicin och ritonavir.

Ökad hjärttoxicitet har även rapporterats efter samtidigt intag av kardioaktiva läkemedel, t.ex. kalciumkanalblockerare och verapamil (med en ökning av maximala nivåer av doxorubicin, terminal halveringstid och distributionsvolym). Digoxins biotillgänglighet minskar under behandling med doxorubicin. Noggrann övervakning av hjärtfunktionen krävs vid alla sådana samtidiga behandlingsregimer.

Absorptionen av antikonvulsiva medel (t.ex. karbamazepin, fenytoin och valproat) minskar när de administreras samtidigt med doxorubicin.

Klozapin kan öka risken och svårighetsgraden av doxorubicinets hematologiska toxicitet.

Doxorubicin kan minska digoxins orala biotillgänglighet.

Behandling med doxorubicin kan öka nivån av urinsyra i serum och det kan därför vara nödvändigt att justera dosen av urinsyresänkande substanser.

Levande vacciner får inte användas under behandling med doxorubicin på grund av risken för generaliserad sjukdom som kan vara dödlig. Risken ökar hos patienter med nedsatt immunsystem på grund av underliggande sjukdom. Vid behandling med doxorubicin ska patienter även undvika kontakt med nyligen poliovaccinerade personer.

Doxorubicin binder till heparin och 5-FU. Utfällningar och förlust av verkan av båda ämnena är därför möjliga. Se 6.2 för mer information.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Doxorubicin ska inte ges under graviditet. Under graviditet ska i allmänhet cytostatika ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret. I djurstudier har doxorubicin rapporterats orsaka embryo-, foster- och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Kvinnor ska undvika att bli gravida under behandlingen och i upp till 6 månader efter behandling. Män som behandlas med doxorubicin rekommenderas att inte avla barn under behandlingen och i upp till 6 månader efter behandling.

Om det finns en önskan att skaffa barn efter avslutad behandling med doxorubicin ska patienterna rådas att först konsultera ett genetisk rådgivningscenter

Preventivmedel för män och kvinnor

Män och kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 6 månader efter behandling (se avsnitt 4.4).

Amning

Doxorubicin har rapporterats passera över i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med doxorubicin eftersom doxorubicin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Hos kvinnor kan doxorubicin orsaka infertilitet under den tid läkemedlet administreras. Män som behandlas med doxorubicin rekommenderas att söka råd om kryokonservering av sperma före behandling på grund av risken för reversibel infertilitet på grund av behandling med doxorubicin. I djurstudier har en toxisk effekt av doxorubicin observerats i de manliga reproduktionsorganen (testikelatrofi, diffus degenerering av sädesledare och hypospermi).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av ofta förekommande illamående och kräkningar ska patienterna avrådas från att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Behandling med doxorubicin orsakar ofta biverkningar och en del av dessa är så allvarliga att de föranleder noggrann övervakning av patienten. Frekvensen och typen av biverkningar påverkas av administreringshastighet och dos. Benmärgssuppression är en akut dosbegränsande biverkning men är oftast övergående. Kliniska följder av doxorubicins benmärgs-/hematologiska toxicitet kan vara feber, infektioner, sepsis/septikemi, blödningar, vävnadshypoxi eller dödsfall. Illamående och kräkningar samt alopeci ses hos nästan alla patienter.

Biverkningarna presenteras efter frekvens inom varje organsystemklass. De vanligaste biverkningarna anges först. Följande frekvenskategorier används för utvärdering av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga:	Infektion Sepsis, septikemi Septisk chock
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga:	Sekundär akut myeloisk leukemi när läkemedlet administreras i kombination med antineoplastiska läkemedel som skadar DNA (se avsnitt 4.4), akut lymfatisk leukemi
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga:	Myelosuppression, leukopeni (se avsnitt 4.4), neutropeni, anemi, trombocytopeni, vävnadshypoxi eller dödsfall, febril neutropeni
Immunsystemet	Sällsynta:	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:	Anorexi Uttorkning Tumörlyssyndrom Hyperurikemi
Ögon	Vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Konjunktivit Ökat tårflöde Keratit
Hjärtat	Vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Hjärttoxicitet, d.v.s. kardiomyopati (2 %, t.ex. minskning av LVEF, dyspné), sinustakykardi, kronisk hjärtsvikt, takyarytmi, ventrikulär takykardi, bradykardi, grenblock Atrioventrikulärt block Arytmi, svår hjärtsvikt kan uppstå plötsligt utan förvarande EKG-förändringar

Blodkärl	Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Tromboflebit Flebit, blödning Tromboemboli, fleboskleros Chock Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Respiratorisk sjukdom, svullnad av näslemhinnan, takypné och dyspné, strålningspneumonit Bronkospasmer
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Illamående/kräkningar, mukosit stomatit, diarré Esofagit, buksmärta eller brännande känsla Blödningar i magtarmkanalen, kolit, erosiv gastrit, nekrotiserande kolit med ibland allvarliga infektioner när doxorubicin och cytarabin kombineras, sårbildning och nekros av kolon Erosioner, missfärgning av slemhinnor
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens:	Levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:	Lokal toxicitet, onykolys, erytem, ljuskänslighet, palmar-plantar erytrodysestesi, alopeci, hudutslag Pruritus, recall-hudreaktion på grund av tidigare strålbehandling, hyperpigmentering av hud, hyperpigmentering av nagelbäddar, urtikaria Vävnadsnekros, lokala erytematösa reaktioner längs venen som användes för injektion Akralt erytem
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Generell muskelsvaghet Ledsmärta
Njuror och urinvägar	Vanliga: Ingen känd frekvens:	Hemorragisk cystit, lokala reaktioner (kemisk cystit) kan förekomma vid intravesikal behandling (d.v.s. dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, hematuri, nekros av blåsväggen och kramp i urinblåsan) Rödfärgning av urin 1-2 dagar efter administrering, akut njursvikt, njurskada
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Amenorré, oligospermi, azospermi (se avsnitt 4.4) Infertilitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Feber, asteni, frossa Yrsel Allmän sjukdomskänsla En stickande och brännande känsla vid administreringsstället (se avsnitt 4.4)
Undersökningar	Mycket vanliga:	Asymtomatisk minskning av LVEF, onormalt EKG, onormala transaminasnivåer, viktökning ^a
Kirurgiska och medicinska åtgärder	Ingen känd frekvens:	Extravasation kan leda till svåra celluliter, blåsbildning och lokal vävnadsnekros som kan kräva kirurgi (inklusive hudtransplantat)

^aHos patienter med bröstcancer i tidigt skede som har fått adjuvant behandling med doxorubicin (NSABP B-15-studie).

De beskrivna biverkningarna av behandling med doxorubicin är till största delen reversibla.

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering är troligen en förlängning av doxorubicins farmakologiska verkan. Engångsdoser på 250 mg och 500 mg doxorubicin har visat sig vara dödliga. Sådana doser kan orsaka akut myokarddegenerering, hjärtsvikt inklusive stenokardi, angina pectoris och myokardiell infarkt inom 24 timmar och svår myelosuppression (leukopeni och trombocytopeni i synnerhet) med störst effekt vanligen 10-15 dagar efter administrering samt gastrointestinal toxicitet (främst mukosit).. Behandlingen ska syfta till att stödja patienten under denna period. Särskild uppmärksamhet ska riktas mot förebyggande och behandling av möjliga svåra blödningar eller sekundära infektioner efter kraftig, ihållande benmärgsdepression. Blodtransfusion, antibiotika och skyddsisolering kan övervägas. Hemoperfusion omedelbart efter överdosering har också visat sig vara en räddande åtgärd.

Fördröjd hjärtsvikt kan förekomma upp till 6 månader efter överdosering. Patienterna ska observeras noga och ges konventionell behandling vid tecken på hjärtsvikt.

Kronisk överdos med en kumulativ dos på mer än 550 mg/m² ökar risken för kardiomyopati och kan leda till hjärtsvikt, som bör behandlas på konventionellt sätt

Doxorubicin kan inte avlägsnas via dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska antibiotika (antracykliner och närbesläktade substanser)
ATC-kod: L01DB01

Verkningsmekanism

Doxorubicin är ett antracyklinantibiotikum. Doxorubicin utövar sin antineoplastisk effekt via cytotoxiska verkningsmekanismer, särskilt genom att interkalera med DNA, hämma enzymet topoisomeras II och bilda reaktiva syreföreningar (ROS), vilka alla har en skadlig effekt på DNA-syntesen. Interkalering av doxorubicinmolekylen hämmar RNA- och DNA-polymeraser genom att störa igenkänningen av RNA- och DNA-baserna och sekvensspecificiteten. Hämmningen av topoisomeras II leder till enkel- och dubbelsträngsbrott i DNA-spiralen. Brott i DNA uppstår också genom den kemiska reaktionen med mycket reaktiva syreföreningar som hydroxylradikalen OH[•]. Konsekvenserna är mutagenes och kromosomavvikelser.

Doxorubicins toxiska specificitet verkar huvudsakligen vara relaterad till celldelningen hos normal vävnad. De normala vävnader som främst skadas är därför benmärgen, magtarmkanalen och könskörtlarna.

Resistensutveckling är en viktig orsak till att behandling med doxorubicin och andra antracykliner

misslyckas. Eftersom det primära målet är cellmembranet har kalciumantagonister som verapamil övervägts för att motverka cellulär doxorubicinresistens. Verapamil hämmar den långsamma kanalen för kalciumtransport och kan öka cellernas upptag av doxorubicin. Kombinationen av doxorubicin och verapamil är associerad med svåra toxiska effekter i djurförsök.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös administrering lämnar doxorubicin blodet och distribueras snabbt till ett stort antal vävnader, bl.a. lungor, lever, hjärta, mjälte, lymfkörtlar, benmärg och njurar. Relativt låga men ihållande nivåer finns i tumörvävnad. Det passerar inte blod-hjärnbarriären, men korsar placentan och distribueras i bröstmjölk. Distributionsvolymen V_d är 25 liter; proteinbindningsgraden är 60-70 %.

Metabolism

Doxorubicin metaboliseras snabbt i levern. Doxorubicinol är den vanligaste metaboliten, även om en betydande del av patienterna bildar doxorubicin-7-deoxyaglykon och doxorubicinol-7-deoxyaglykon. Metabolismen varierar avsevärt mellan patienter.

Eliminering

Ungefär 40-50 % av en dos utsöndras inom 7 dagar i gallan, varav cirka hälften som oförändrad aktiv substans. Endast cirka 5 % av en dos utsöndras i urin inom 5 dagar. Doxorubicinol, den huvudsakliga (aktiva) metaboliten, utsöndras i både galla och urin. Elimineringen av doxorubicin från blodet är trifasisk med genomsnittliga halveringstider på 12 minuter, 3,3 timmar och cirka 30 timmar.

Clearance är inte synbart dosrelaterad men är högre hos män än kvinnor.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion ger långsammare utsöndring och därmed ökar retentionen och ansamlingen i plasma och vävnader. Dosminskning rekommenderas i allmänhet, även om det inte finns något klart samband mellan leverfunktionstester, doxorubicin clearance och klinisk toxicitet.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom doxorubicin och metaboliterna endast i mindre utsträckning utsöndras i urinen finns inga klara indikationer på att doxorubicinets farmakokinetik eller toxicitet förändras hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Även om doxorubicin i mindre utsträckning elimineras genom utsöndring i njurarna kan gravt nedsatt njurfunktion påverka den totala elimineringen och kräva dosminskning.

Överviktiga patienter

I en studie på överviktiga patienter (>130 % av den ideala kroppsvikten) var clearance av doxorubicin lägre och halveringstiden längre jämfört med den normalviktiga kontrollgruppen. Dosjusteringar kan bli nödvändiga för överviktiga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Litteraturdata från djurstudier visar att doxorubicin påverkar fertiliteten, är embryo- och fetotoxiskt samt teratogent. Andra data visar att doxorubicin är mutagent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Doxorubicin ska inte blandas med heparin då detta kan medföra utfällning. Läkemedlet ska inte heller blandas med 5-fluorouracil då det kan medföra nedbrytning. Långvarig kontakt med alkaliska lösningar ska alltid undvikas eftersom det leder till hydrolys av läkemedlet.

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 2 år.

Öppnade injektionsflaskor:

Läkemedlet ska användas omedelbart efter att injektionsflaskan har öppnats.

Beredda infusionslösningar:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid en koncentration på 0,5 mg/ml har påvisats i natriumklorid 0,9 % och glukos 5 % i upp till 7 dagar vid 2-8 °C eller vid rumstemperatur (20-25 °C) vid beredning i PE-påsar och i skydd från ljus.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om det beredda läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning. Normalt ska läkemedlet inte förvaras under längre tid än 24 timmar vid 2-8 °C, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös injektionsflaska av glas (typ I) med nominella volymer på 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml eller 100 ml. Klorobutylgummiproppar med ETFE-skikt.

Originalförpackningen innehåller 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor på 5 ml/10 ml/25 ml/75 ml/100 ml (vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Följ riktlinjer för hantering av cytotoxiska läkemedel.

Följande skyddsrekommendationer lämnas på grund av läkemedlets toxiska natur:

- Personal ska utbildas i god teknik för säker hantering.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personal som hanterar doxorubicin ska använda skyddskläder: skyddsglasögon, rock, engångshandskar och engångsmask.
- Ett därför avsett område ska finnas för beredning (helst under ett system med laminärt flöde). Arbetsytan ska skyddas med absorberande engångspapper med baksida av plast.

- All utrustning som används för administrering eller rengöring, inklusive skyddshandskar, ska placeras i påsar för högriskavfall för förbränning vid hög temperatur (700 °C).
- Om läkemedlet kommer i kontakt med hud ska det berörda området tvättas noga med tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Skada dock inte huden genom att skrubba.
- Om läkemedlet kommer i kontakt med ögonen ska ögonlocket/ögonlocken dras tillbaka och ögat/ögonen ska sköljas med rikliga mängder vatten under minst 15 minuter. Kontakta därefter läkare.
- Områden med spill eller läckage ska behandlas med spädd natriumhypokloritlösning (1 % tillgängligt klor), helst blötläggas över natten, och sedan sköljas med vatten.
- Allt rengöringsmaterial ska kasseras som ovan.
- Tvätta alltid händerna efter att skyddshandskar har tagits av.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27897

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 31 mars 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.03.2022