

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxorubicin "Ebewe", 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Doxorubicinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Äge lümfoblastne leukeemia, äge müeloblastne leukeemia, Hodgkini ja mitte-Hodgkini lümfoomid, hulгимüeloom, osteosarkoom, Ewing'i sarkoom, pehmete kudede sarkoomid, neuroblastoom, rabdomüosarkoom, Wilmsi tuumor, rinnanäärmevähk, endomeetriumivähk, munasarjavähk, munandivähk, eesnäärmevähk, põievähk, maovähk, väikerakuline kopsukartsinoom, pea ja kaela tuumorid, kilpnäärmevähk.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravim on rangelt ainult intravenoosseks ja intravesikaalseks kasutamiseks.

Enne nõela sisestamist tuleb viaalil lasta soojeneda toatemperatuurini.

Doksorubitsiini tohib manustada ainult tsütostaatikumide manustamises kogenud kvalifitseeritud arsti järelevalve all. Lisaks sellele tuleb patsiente ravi ajal hoolikalt ja sageli jälgida.

Letaalse kardiomiopaatia riski tõttu tuleb iga patsiendi puhul enne ravi alustamist kaaluda riski ja kasu suhet.

Enne iga annuse manustamist on soovitatav hinnata maksafunktsiooni, kasutades selleks tavapäraseid laboratoorseid analüüse, nagu AST, ALT, leelisfosfataas ja bilirubiin, samuti tuleb hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Enne ravi alustamist ja pärast iga ligikaudu 100 mg/m² kumulatiivset annust tuleb patsiendi kardialese funktsiooni hindamiseks teha ultraheliuuringu või müokardi stsintigraafia abil LVEF-i analüüs (vt lõik 4.4).

Doksorubitsiini tuleb intravenoosselt manustada erilise ettevaatusega. Süstige doksorubitsiini aeglaselt infusioonisüsteemi, mille kaudu voolab vabalt 0,9% naatriumkloriidilahus või 5% glükoosilahus. See meetod minimeerib tromboosi ja perivenoosse ekstravasatsiooni riski, mis võivad viia raske tselluliidi, villide ja koenekroosi tekkeni.

Otsest intravenoosset süstet ei ole soovitatav kasutada ekstravasatsiooni riski tõttu, mis võib esineda piisava verehulga tagasivoolu korral isegi nõela väljatõmbamisel. Doksorubitsiini võib manustada intravenoosse infusioonina lahjendatuna 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahuses.

Doksorubitsiini võib intravenoosselt manustada boolussüstena mõne minuti jooksul, lühiajalise infusioonina kuni ühe tunni jooksul või kuni 24 tundi kestva püsiinfusioonina.

Doksorubitsiini EI TOHI manustada intramuskulaarselt, subkutaanselt, oraalset ega intratekaalselt!

Intravenoosne manustamine

Soovitav annus arvutatakse tavaliselt keha pindala (mg/m^2) alusel. Doksorubitsiini annustamisskeem oleneb näidustusest (soliidtuumor või äge leukeemia) ja spetsiifilisest raviskeemist (üksikravim või kombinatsioon teiste keemiaravimitega või osa multidistsiplinaarsest käsitlusest, mis koosneb keemiaravist, kirurgilisest ravist ja kiiritus- ning hormoonravist).

Monoteraapia

Soovitav annus on $60\text{--}75 \text{ mg}/\text{m}^2$ üksikannusena intravenoosselt või eraldi annustena kahel või kolmel järjestikusel päeval manustatuna intravenoosselt 21-päevaste intervallidega. Annustamisskeemi ja annust võib protokoll järgi kohandada. Täpsemat teavet vaadake kehtivatest protokollidest.

Kombinatsioonravi

Kui doksorubitsiini kasutatakse kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste preparaatidega, tuleb annust vähendada $30\text{--}60 \text{ mg}/\text{m}^2$ iga kolme kuni nelja nädala tagant.

Maksimaalne kumulatiivne annus

Maksimaalset kumulatiivset annust $450\text{--}550 \text{ mg}/\text{m}^2$ ei tohi ületada (sealhulgas tuleb arvestada ka sarnase toimeainega ravimeid nagu daunorubitsiin).

Kui kaasuva südamehaigusega patsient saab mediastiinumi piirkonna ja/või südame kiiritusravi, enne ravi alküülivate ainetega ja suure riskiga patsientidel (nt patsiendid, kellel olemasolev arteriaalne hüpertensioon on kestnud kauem kui 5 aastat; eelneva koronaaride, südameklappide või müokardi kahjustusega või üle 70-aastased patsiendid) võib maksimaalne kumulatiivne annus olla $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ ja nendel patsientidel tuleb jälgida kardiaalset funktsiooni (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Immuunsupressiooniga patsiendid

Immuunsupressiooni korral tuleb annust vähendada, alternatiivne annus on $15\text{--}20 \text{ mg}/\text{m}^2$ nädalas.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustuse korral tuleb annust vähendada järgmise tabelile järgi.

| Üldbilirubiini sisaldus | Doksorubitsiini soovitatav annus |
|--|-----------------------------------|
| $20\text{--}50 \mu\text{mol}/\text{l}$ | $\frac{1}{2}$ tavalisest annusest |
| $50\text{--}85 \mu\text{mol}/\text{l}$ | $\frac{1}{4}$ tavalisest annusest |

Raske maksakahjustusega patsientidele on doksorubitsiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ($\text{GFR} < 10 \text{ ml}/\text{min}$) tuleb manustada 75% arvutatud annusest.

Südamekahjustuse riskiga patsiendid

Suurenenud kardiotoksilisuse riskiga patsientidel tuleks kaaluda ravimi üksikannuse manustamist 24-tunnise püsiinfusioonina, mitte boolusena. Sellisel juhul võib kardiotoksilisuse esinemissagedus olla väiksem ilma terapeutilise toime nõrgenemiseta. Sellistel patsientidel tuleb enne iga ravikuuri mõõta südame väljutusfraktsiooni.

Vähenenud luuüdi-reserviga patsiendid

Patsientidel, kellel on anamneesis müelosupressioonravi, võib annuseid vähendada, sest nende luuüdi-reserv võib olla ebapiisav.

Ülekaalulised patsiendid

Ülekaalulistel patsientidel tuleb võib-olla kaaluda väiksema algannuse kasutamist või pikemat annustamisintervalli (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)
Eakatel patsientidel võib annuseid vähendada.

Lapsed

Arvestades doksorubitsiinist tingitud märkimisväärset kardiotoksilisuse riski lastel, ei tohi ületada lapse vanusest sõltuvaid kindlaksmääratud maksimaalseid kumulatiivseid annuseid. Lastel (≤ 12 aasta) on tavaline maksimaalne kumulatiivne annus 300 mg/m^2 , noorukitel (> 12 aasta) on maksimaalne kumulatiivne annus 450 mg/m^2 . Imikutel ei ole maksimaalset kumulatiivset annust kindlaks määratud, kuid eeldada tuleb nende oluliselt väiksemat taluvust.

Lastele tuleb manustada vähendatud annuseid, sest neil on suurem risk (eriti hiljem avalduda võivate) kardiotoksiliste toimete tekkeks.

Oodata tuleb ka müelotoksilisi toimeid, mis on kõige tugevamalt väljendunud 10. kuni 14. päeval pärast ravi alustamist. Täpsem teave on kehtivates raviprotokollides ja erialakirjanduses.

Intravesikaalne manustamine

Doksorubitsiini võib manustada põieloputuseks pindmise põiekartsinoomi raviks ja retsidiveerumise ärahoidmiseks pärast transuretraalset reseksiooni (TUR). Soovitatav annus pindmise põiekartsinoomi intravesikaalseks raviks on $30\text{...}50 \text{ mg}$ $25\text{...}50 \text{ ml}$ füsioloogilises naatriumkloriidilahuses üheks loputuskorraks. Optimaalne kontsentratsioon on ligikaudu 1 mg/ml . Lahus peab põide jääma $1\text{...}2$ tunniks. Selle aja vältel tuleb patsienti iga 15 minuti järel 90° võrra pöörata. Et vältida lahuse soovimatut uriiniga lahjenemist, tuleb patsiendil paluda 12 tunni jooksul enne protseduuri mitte juua (see peaks vähendama uriini teket ligikaudu 50 ml/h). Loputusi võib korrata ühenädalaste kuni ühekuuliste intervallidega sõltuvalt sellest, kas tegemist on ravi- või profülaktilise protseduuriga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus doksorubitsiini, teiste antratsükliinide või antratseendiooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Raseduse ja imetamise ajal on ravi doksorubitsiiniga vastunäidustatud (v lõik 4.6).

Vastunäidustused intravenoossele manustamisele

Doksorubitsiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- väljendunud müelosupressioon (sh suurenenud hemorraagiakalduvus);
- anamneesis südamepatoloogiaid (ebastabiilne stenokardia, progresseeruv südamepuudulikkus, tõsised südame rütmihäired ja juhtehäired, äge põletikuline kardiopaatia, müokardiinfarkt eelneval 6 kuul, müokardiopaatia);
- raske maksakahjustus;
- varasem ravi antratsükliinidega (nt epirubitsiin, idarubitsiin või daunorubitsiin) vastavates maksimaalsetes kumulatiivsetes annustes;
- ägedad infektsioonid;
- suu limaskesta põletik.

Vastunäidustused intravesikaalsele manustamisele:

- invasiivne tuumor, mis on penetreerinud läbi põie seina (staadiumiga üle T1);
- kuseteede infektsioonid või põie põletikulised haigused;
- hematuuria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne doksorubitsiiniga ravi alustamist peavad patsiendid taastuma eelnevate tsütotoksiliste ravikuuride toksilistest toimetest (nagu stomatiit, neutropeenia, trombotsütopeenia ja generaliseerunud infektsioonid).

Ravi doksorubitsiiniga nõuab hoolikat patsiendi ja tema laboratoorsete näitajate jälgimist. Enne ravi alustamist ja selle ajal tuleb kontrollida patsiendi maksa- ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Jälgida tuleb vere kusihappesisaldust ja hüperurikeemia tekkimisel alustada sobivat ravi.

Enne ravi alustamist tuleb võtta vajalikud meetmed arvatavate süsteemsete infektsioonide kontrolli alla saamiseks. Doksorubitsiini tohib manustada ainult turvalise intravenoosse süstena, sest paravenoossele süstimine tekitab lokaalse nekroosi ja tromboflebiidi. Ülekaalulistel patsientidel (> 130% ideaalsest kehakaalust) on doksorubitsiini kliirens vähenenud (vt lõik 4.2).

Kardiotoksilisus

Kardiotoksilisuse risk võib olla suurem pärast samaaegset või eelnevat mediastiinumi/perikardiaalse piirkonna kiiritusravi või pärast ravi teiste potentsiaalselt kardiotoksiliste preparaatidega, samuti teatud haigustekkeliste kliiniliste seisunditega (nagu aneemia, leukeemiline perikardiit ja/või müokardiit) patsientidel.

Nagu teistegi antratsükliinide puhul, tuleb patsiendi südamealutlust enne ravi alustamist põhjalikult uurida ja jälgida hoolikalt ka ravi ajal, et viia kardiotoksiliste toimete risk miinimumini.

Doksorubitsiinist tingitud kardiotoksilisuse riski suurendavad tegurid on anamneesis olev südame- ja veresoonkonnahaigus ning eelnev ravi antratsükliinidega suurtes kumulatiivsetes annustes või ravi teiste potentsiaalselt kardiotoksiliste ainetega.

Lastel ja noorukitel on kardiotoksiliste toimete, eriti hiljem avalduva kardiotoksilisuse tekke risk suurem.

On ilmnunud, et naistel on risk suurem kui meestel. Selle efekti jälgimiseks on soovitatav patsientide kardioloogiline järelkontroll.

Seega tuleb sellistel patsientidel enne ravi alustamist doksorubitsiiniga hoolikalt kaaluda raviga kaasneva kasu ja riski suhet.

Kardiotoksilisus võib avalduda kahel erineval moel.

Varane (ehk äge) **tüüp** ei ole annusest sõltuv ja sellele on iseloomulikud mittespetsiifilised muutused EKG-s (ST-T sakkide muutused, siinustahhükardia, supraventrikulaarsed ja ventrikulaarsed ekstrasüstolid).

Teatud on ka tahhüarütmiatest, sealhulgas enneaegsetest vatsakeste kontraktsioonidest ja ventrikulaarsest tahhükardiast, bradükardiast, samuti atrioventrikulaarsest ja Hisi kimbu sääre blokaadidest. Need sümptomid ei viita üldiselt hilisele kardiotoksilisele toimele ega ole kliiniliselt olulised. Enamikul juhtudest võib ravi jätkata.

Hiline (st hiljem tekkiv) **tüüp** on annusest sõltuv ja kumulatiivne organtoksilisus avaldub kardiomüopaatia. Tavaliselt tekib see reaktsioon doksorubitsiinikuuri hilises järgus või 2...3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuid taolisi juhtusid on täheldatud isegi veel hiljem (mitu kuud kuni mitu aastat pärast ravi lõpetamist).

Sageli avalduvad hilised kardiotoksilised toimed vasaku vatsakese puudulikkusena ja/või kongestiivse südamepuudulikkuse tunnustena, nagu düspnoe, kopsuturse, asendist sõltuvad tursed, akromegaalia ja hepatomegaalia, oliguuria, astsiit, pleuraefusioon ja galopprütm. Täheldatud on ka alaägedaid toimeid, nagu perikardiit või müokardiit. Eluohtlik kongestiivne südamepuudulikkus on antratsükliinidest tingitud kardiomüopaatia kõige raskem vorm, mis piirab ravimpreparaadi kumulatiivse annuse suurust selle toksilise toime tõttu.

Kuna puudub usaldusväärne meetod ägeda kongestiivse südamepuudulikkuse ennustamiseks, tuleb antratsükliinidest tingitud kardiomüopaatia hindamisel lähtuda tunnustest nagu QRS-kompleksi voltaazi püsiv vähenemine, süstoli pikenemine (PEP/LVEF) üle normi ja ravieelsete algväärtustega võrreldes vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF). Enne ravi alustamist ja selle ajal tuleb teha EKG, ehokardiograafia ja MUGA-uuring ning määrata LVEF.

Farmakoloogilise ravi kasulikkuse seisukohast näib olevat tähtis antratsükliinidest tingitud müokardikahjustuse varajane kliiniline diagnoosimine. Näidustatud on ravi digitaalpreparaatide ja diureetikumidega, naatriumisalduse piiramine ning voodirežiim.

Kongestiivse südamepuudulikkuse tekke tõenäosus on kumulatiivse annuse 300 mg/m² juures hinnanguliselt 1...2%, kumulatiivse annuse suurenedes kuni 450...550 mg/m² suureneb aeglaselt ka

tõenäosus kongestiivse südamepuudulikkuse tekkeks. Veel suuremate annuste juures suureneb kongestiivse südamepuudulikkuse tekkerisk järsult ning maksimaalset kumulatiivset annust 550 mg/m² ei soovitata ületada.

Kardiotoksilisuse riskitegurid on muuhulgas aktiivsed või latentseid südame-veresoonkonnahaigused, varasem või samal ajal tehtav mediastiinumi või perikardiaalse piirkonna kiiritusravi, eelnev ravi teiste antratsükliinidega või antratseendioonidega, samal ajal südamelihase kontraktiilsust vähendavate ravimite manustamine ja vanus > 70 aasta. Nendel juhtudel ei tohi ületada maksimaalset kumulatiivset annust 400 mg/m². Suuri kumulatiivseid annuseid saavatel patsientidel ja nimetatud riskiteguritega patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kardiaalset funktsiooni. Doksorubitsiin võib avaldada kardiotoksilisi toimeid ka väikeste kumulatiivsete annuste juures ning samuti juhtudel, kui riskitegureid ei pruugi teada olla.

Tõenäoliselt on doksorubitsiini ja teiste antratsükliinide või antratseendioonide toksilised toimed aditiivsed.

Kardiaalse toksilisuse riskitegurid on aktiivne või latentne kardiovaskulaarne haigus, eelnev või samaaegne mediastiinumi/perikardi radioterapia, eelnev ravi teiste antratsükliinide või antratseendioonidega ja samaaegne südame kontraktiilsust vähendavate ravimite või kardiotoksiliste ravimite (nt trastuzumabi) manustamine. Antratsükliin (sh doksorubitsiin) ei tohi manustada koos teiste kardiotoksiliste ravimitega, v.a juhul, kui patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgitakse (vt lõik 4.5).

Antratsükliin saavatel patsientidel, kes on lõpetanud ravi teiste kardiotoksiliste ainetega (eriti nendega, millel on pikk poolväärtusaeg, nagu trastuzumab), võib olla suurem risk kardiotoksilisuse tekkeks. Trastuzumabi poolväärtusaeg on ligikaudu 28...38 päeva ja võib püsida vereringes kuni 27 nädalat. Seetõttu tuleb võimaluse korral vältida antratsükliinidel põhinevat ravi kuni 27 nädalat pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga. Kui antratsükliin kasutatakse enne seda aega, on soovitatav hoolikas südamefunktsiooni jälgimine.

Müelosupressioon

Nagu teisedki tsütotoksilised ained, võib doksorubitsiin põhjustada müelosupressiooni.

Enne iga ravitsükli alustamist ja selle ajal tuleb patsiendile teha kliiniline vereanalüüs koos leukogrammiga.

Doksorubitsiini hematotoksilisus avaldub peamiselt annusest sõltuva pöörduva leukopeenia ja/või neutropeeniana, mis on selle ravimi kõige sagedasem annuse suurust piirav toksiline toime.

Leukopeenia ja neutropeeniat (tavaliselt mööduvad) on raskekujulised suurte annustega raviskeemi korral, olles kõige tugevamalt väljendunud (nadiir) 10. kuni 14. päeval pärast ravi ning vererakkude arv taastub harilikult 21. ravijärgseks päevaks.

Tekkida võivad ka trombotsütopeeniat ja aneemia. Raske müelosupressiooni kliinilised tagajärjed on palavik, infektsioonid, sepsis/septitseemia, septiline šokk, hemorraagia, kudede hüpopoksia või nekroos.

Antratsükliinidega, sealhulgas doksorubitsiiniga ravitud patsientidel on harva teatatud sekundaarse müeloidleukeemia (preleukeemilise faasiga või ilma) esinemisest. Sekundaarne leukeemia tekib sagedamini siis, kui antratsükliin manustatakse kombinatsioonis DNA-d kahjustavate kasvajakasvataste ravimite või kiiritusraviga, eelnevalt tsütotoksiliste ravimite suurte annustega ravitud patsientidel või kui antratsükliinide annused on olnud väga suured. Sellistel juhtudel võib leukeemia peiteaeg kesta 1...3 aastat.

Seedetrakti häired

Doksorubitsiin on emetogeenne. Varsti pärast ravi alustamist tekib tavaliselt mukosiit või stomatiit, mis raskematel juhtudel võib mõne päeva jooksul progresseeruda limaskesta haavandumiseni. Enamik patsientidest paraneb neist kõrvaltoimetest kolmandal ravinädalal.

Sekundaarsed suuõõne kasvajakasv

Pikaajalist (kauem kui aasta) doksorubitsiinravi saanud patsientidel või neil, kes on saanud doksorubitsiini suuremates kumulatiivsetes annustes kui 720 mg/m², on teatatud väga harvadest sekundaarse suuvähi juhtudest. Sekundaarse suuvähi juhtusid on diagnoositud nii ravi ajal

doksorubitsiiniga kui ka kuni kuus aastat pärast viimase annuse manustamist. Patsiente tuleb regulaarselt kontrollida suuhaavandite esinemise või sekundaarsele suuvähile viidata võiva mis tahes ebamugavustunde suhtes suus.

Süstekohta reaktsioonid

Pärast ravimi väikesesse veeni või korduvalt samasse veeni süstimist võib tekkida fleboskleroos. Süstekohta tekkiva flebiidi/tromboflebiidi riski vähendab soovitatava manustamismeetodi range järgimine (vt lõik 4.2).

Doksorubitsiini ekstravasatsioon intravenoosse süste ajal võib põhjustada paikset valu, rasket koekahjustust (villide teket, raskekujulist tselluliiti), nekroosi ja tromboflebiiti. Kipitus- või põletustunne infusiooninõela või kanüüli piirkonnas viitab ekstravasatsioonile. Ekstravasatsiooni korral tuleb süstimine või infusioon kohe katkestada. Nõel või kanüül tuleb esialgu sisse jätta ning eemaldada see alles pärast lühiajalist aspireerimist.

Mitte hiljem kui 6 tundi pärast ekstravasatsiooni on soovitatav teha intravenoosne infusioon deksrasoksaaniga (täpsem teave ja annustamisjuhised vt deksrasoksaani ravimi omaduste kokkuvõttes). Juhtudel, kui deksrasoksaan on vastunäidustatud, on kahjustatud piirkonnast kaks korda suuremale alale soovitatav paiksel manustada dimetüülsulfoksiidi (DMSO) 99% lahust (4 tilka 10 cm² nahapinna kohta) ja korrata seda 3 korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Vajaduse korral tuleb kaaluda surnud kudede eemaldamist (debridement). Antagonistliku mehhanismi tõttu tuleb pärast DMSO pealekandmist piirkonda jahutada, nt valu vähendamiseks (vasokonstriksioon vs vasodilatatsioon). Muude võtete kohta on kirjanduses leiduv teave vastuoluline ning nende kasulikkus ei ole kindel.

Maksafunktsioon

Doksorubitsiin eritub peamiselt maksa kaudu. Enne ravi algust ja ravi ajal tuleb kontrollida üldbilirubiinisaldust seerumis. Suurenenud bilirubiinisaldusega patsientidel on tavaliselt kliirens aeglustunud ja toksilised toimed avalduvad kiiremini. Sellistel juhtudel on soovitatav annust vähendada (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi doksorubitsiiniga ravida (vt lõik 4.3).

Kartsinogeensus, mutageensus ja viljakuse halvenemine

Doksorubitsiin oli *in vitro* ja *in vivo* katsetes genotoksiline ja mutageenne. Naistel võib doksorubitsiin põhjustada viljatust ravimi manustamise perioodil. Doksorubitsiin võib põhjustada amenorröad. Ovulatsioon ja menstruatsioon küll taastuvad pärast ravi lõpetamist, kuid tekkida võib enneaegne menopaus.

Doksorubitsiin on mutageense toimega ja võib inimese spermatoosoidides tekitada kromosoomikahjustusi. Oligospermia või azospermia võivad olla püsivad; mõnel juhul on siiski täheldatud seemnerakkude arvu normaliseerumist. See võib juhtuda mitu aastat pärast ravi lõppu. Doksorubitsiinravi saavad mehed peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Doksorubitsiinravi saatvatel meestel ei soovitata eostada last ravi ajal ja kuni kuus kuud pärast ravi lõppu, samuti soovitatakse neil pidada spetsialistiga nõu sperma ravieelse krüokonserveerimise (krüopreservatsiooni) suhtes, sest ravi doksorubitsiiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust. Naised ei tohi rasestuda ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi.

Muu

Doksorubitsiin võib tugevdada reaktsiooni teiste kasvavastaste ravimite toksilistele toimetele. Tsüklofosfamiidist tingitud hemorraagiline tsüstiit võib ägeneda ja 6-merkaptopuriini hepatotoksilisus süveneda.

Teatatud on ka toksilistest reaktsioonidest (müokardis, limaskestadel, nahal ja maksal) kiiritusele. Üksikjuhtudel on täheldatud tromboflebiiti, trombemboolilisi haigestumisi, sealhulgas kopsuembooliat (mõnel juhul letaalse lõppega).

Tuumori lüüsi sündroom

Doksorubitsiin võib põhjustada hüperurikeemiat, mis tekib tuumorirakkude kiire lagunemisega kaasneva puriini ulatusliku katabolismi tagajärjel (tuumori lüüsi sündroom). Pärast ravi alustamist tuleb määrata veres kusihape, kaalium, kaltsium, fosfaat ja kreatiniin. Hüdreerimine, uriini leelistamine ja profülaktika allopurinooliga hüperurikeemia vältimiseks võivad minimeerida tuumori lüüsi sündroomi võimalikke tüsistusi.

Vaktsineerimised

Elus- või nõrgestatud vaktsiinide manustamine kemoterapeutiliste ainete, sh doksorubitsiini poolt immuunpuudulikkusega patsientidele võib põhjustada tõsiseid või surmaga lõppevaid infektsioone. Doksorubitsiini saavatel patsientidel tuleb vältida vaktsineerimist elusvaktsiiniga. Manustada võib surmatud või inaktiveeritud vaktsiine, kuid reaktsioon sellistele vaktsiinidele võib olla nõrgenenud (vt lõik 4.5).

Doxorubicin "Ebewe" sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis lahuses, mis tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Lisahoiatused ja ettevaatusabinõud teiste manustamisviiside kohta

Intravesikaalne manustamine

Doksorubitsiini intravesikaalne manustamine võib põhjustada keemilise tsüstiidi sümptomeid (st düsuuria, polüuuria, stranguuria, hematuuria, ebamugavustunne põies, põiesena nekroos) ja põie konstriksiooni.

Eriline tähelepanu on vajalik probleemse kateteriseerimise juhtudel (st intravesikaalse tuumori invasioonist tingitud ureetra obstruktsioon).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksorubitsiini manustamine koos teiste kasvavastaste ravimitega, nt antratsükliinid (daunorubitsiin, epirubitsiin, idarubitsiin), tsisplatiin, tsüklofosfamiid, tsüklosporiin, tsütarabiin, dakarbasiin, daktinomütsiin, fluorouratsiil, mitomütsiin C ja taksaanid võib suurendada riski doksorubitsiinist tingitud kongestiivse südamepuudulikkuse tekkeks. Doksorubitsiini eritumine leiti olevat oluliselt muutunud, kui seda manustati vahetult pärast paklitakseeli lühiajalist infusiooni. Manustamine koos paklitakseeliga aeglustab doksorubitsiini kliirensit ja on täheldatud rohkem neutropeeniat ja stomatiidi juhtusid.

Pärast samaaegset kardioaktiivsete ainete (nt kaltsiumikanalite blokaatorid ja verapamiil) manustamist on täheldatud tugevamat kardiotoksilisust (koos doksorubitsiini maksimaalsete kontsentratsioonide ja jaotusruumala suurenemise ning lõpliku poolväärtusaja pikenemisega). Taoliste ravimikombinatsioonide puhul tuleb südame funktsiooni hoolikalt jälgida.

Trastuzumabi kasutamine koos antratsükliinidega (nagu doksorubitsiin) on seotud suure kardiotoksilisuse riskiga.

Praeguste seisukohtade järgi ei tohi trastuzumabi kombinatsioonis antratsükliinidega kasutada, välja arvatud hästi kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus jälgitakse südame funktsiooni. Patsientidel, kes saavad antratsükliini pärast teiste kardiotoksiliste ravimite (eriti pika poolväärtusajaga nagu trastuzumab) kasutamise lõpetamist, on suurem risk kardiotoksiliste toimete tekkeks. Trastuzumabi teadaolev poolväärtusaeg on ligikaudu 28...38 päeva ja ravim võib organismis ringelda kuni 27 nädalat. Seega tuleb arstidel võimaluse korral vältida antratsükliinipõhist ravi kuni 27 nädalat pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga. Kui antratsükliini kasutatakse enne selle perioodi lõppu, on soovitatav hoolikalt jälgida südame funktsiooni.

Doksorubitsiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP450) vahendusel ja see on Pgp transportvalgu substraat. Samaaegne CYP450 ja/või Pgp inhibiitorite manustamine võib suurendada doksorubitsiini plasmakontsentratsiooni ja seega ka toksilisust. Ning vastupidi, samaaegne manustamine koos CYP450 indutseerijatega nagu rifampitsiin ja barbituraadid võib plasmakontsentratsioone ja seega ka toime tõhusust vähendada.

CYP3A4 ja Pgp inhibiitor tsüklosporiin suurendas doksorubitsiini ja doksorubitsinooli AUC-d vastavalt 55% ja 350%. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib osutuda vajalikuks annuse kohandamine.

Kirjanduse andmed viitavad, et tsüklosporiini lisamine doksorubitsiinile suurendab ja pikendab hematoloogilist toksilisust kui ainult doksorubitsiini kasutamine. Tsüklosporiini ja doksorubitsiini koosmanustamisel on kirjeldatud ka koomat ja krampe (vt lõik 4.4).

Ka tsimetidiin aeglustab doksorubitsiini plasmakliirensit ja suurendab AUC-d.

Kui pärast ravi doksorubitsiiniga manustatakse tsüklofosfamiidi, on täheldatud hemorraagiliste tsüstiitide sagenemist.

Epilepsiavastaste ravimite (nt karbamasepiin, fenütoiin, valproaat) imendumine väheneb pärast doksorubitsiiniga koos kasutamist.

Kuna doksorubitsiin metaboliseerub kiiresti ja eritatakse peamiselt sapiga, võib samaaegne teadaolevalt hepatotoksiliste kemoterapeutikumide (nt merkaptopuriin, metotreksaat, streptososiin) manustamine suurendada doksorubitsiini toksilisust, sest ravimite maksakliirens aeglustub. Kui ravi samaaegne ravi hepatotoksiliste ravimitega on möödapääsmatu, tuleb doksorubitsiini annust kohandada.

Pärast luuüdi funktsiooni mõjutavate ravimite (nt amidopüriini derivaadid, retroviirusevastased ravimid, klooramfenikool, fenütoiin, sulfoonamiidid) samaaegset manustamist on täheldatud vereloome häireid.

Pärast kasutamist koos progesterooniga on teatatud neutropeeniat ja trombotsütopeeniat suurenenud tekkeriskist.

Ravi ajal doksorubitsiiniga võib avalduda amfoteritsiin B märkimisväärne nefrotoksiline toime.

Pärast doksorubitsiini ja ritonaviiri koosmanustamist täheldati suuremat doksorubitsiini sisaldust seerumis.

Doksorubitsiini toksilised toimed võivad tugevneda kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega (nt tsütarabiin, tsiplatiin, tsüklofosfamiid). Seoses doksorubitsiini ja tsütarabiini kombinatsioonraviga on teatatud jämesoole nekroosist koos massiivse hemorraagiaga ja rasketest infektsioonidest.

Klosapiin võib suurendada doksorubitsiini hematotoksiliste toimete riski ja tugevust.

Doksorubitsiin on tugev radiosensitiviseeriv preparaat ning sellest põhjustatud kiiritusjärgse tagasilöögi sündroom võib osutuda eluohtlikuks.

Iga eelnev, samaaegne või järgnev kiiritusravi võib tugevdada doksorubitsiini kardiotoksilist või hepatotoksilist toimet.

Doksorubitsiin võib põhjustada eelnevast ravist tsüklofosfamiidiga tingitud hemorraagilise tsüstiidi ägenemist.

Doksorubitsiin võib vähendada suukaudselt manustatava digoksiini biosaadavust.

Doksorubitsiini ravi võib suurendada seerumi kusi happesisaldust; seetõttu võib vajalikuks osutada kusi hapet vähendavate ravimite annuste kohandamine.

Ravi ajal doksorubitsiiniga ei tohi kasutada elusvaktsiine, sest võib tekkida surmaga lõppeda võiv generaliseerunud infektsioon. Risk on suurem olemasoleva haiguse tõttu nõrgestatud immuunsusega patsientidel. Ravi ajal doksorubitsiiniga tuleb patsientidel vältida ka kokkupuudet hiljuti poliomieliidivastast vaktsiini saanud isikutega.

Hepariini ja doksorubitsiini koosmanustamine võib viia doksorubitsiini kliirensi kiirenemiseni. Lisaks võib tekkida ravimite väljasadenemine ja see võib põhjustada mõlema ravimi tõhususe vähenemist (vt lõik 6.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi doksorubitsiini manustada. Üldiselt tuleb tsütostaatikume manustada raseduse ajal üksnes väga kindlal näidustusel ning kaaluda kasu emale ja võimalikke riske lootele. Loomadel läbi viidud uuringud näitasid, et doksorubitsiin on embrüo- ja fetotoksiline ning teratogeenne (vt lõik 5.3).

Mehed ja naised peavad ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 4.4).

Imetamine

Doksorubitsiin eritub inimese rinnapiima. Riski imikule ei saa välistada. Kuna doksorubitsiini kasutamine imetamise ajal on vastunäidustatud, tuleb ravi ajaks doksorubitsiiniga imetamine katkestada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Naistel võib doksorubitsiin põhjustada amenorröad ja viljatust ravimi manustamise perioodil. Ovulatsioon ja menstruatsioon küll normaliseeruvad pärast ravi lõpetamist, kuid on täheldatud ka enneaegset menopausi.

Loomadel tehtud uuringutes on täheldatud doksorubitsiini toksilisi toimeid isasloomade sigimisorganitele (munandite atroofia, seemnejuhade difuusne degeneratsioon ja hüpospermia). Doksorubitsiin on mutageense toimega ja võib inimese spermatoosoidides tekitada kromosoomikahjustusi. Oligospermia või azospermia võivad olla püsivad; mõnel juhul on siiski täheldatud seemnerakkude arvu normaliseerumist. See võib juhtuda mitu aastat pärast ravi lõppu.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sageli esineva iivelduse ja oksendamise tõttu soovitatakse patsientidel hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Doksorubitsiini kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: infektsioonid.

Sage: sepsis/septitseemia.

Aeg-ajalt: septiline šokk.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid).

Aeg-ajalt: äge lümfoidleukeemia, äge müeloidleukeemia.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: müelosupressioon, leukopeenia, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, kdede hüpoksia või nekroos, febriline neutropeenia.

Aeg-ajalt: sekundaarne müeloidleukeemia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: silmalugude ja keele angioödeem koos hingamishäirega.

Väga harv: anafülaksia.

Teadmata: anafülaktiline reaktsioon.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: anoreksia.

Sage: dehüdreerumine.

Väga harv: hüperurikeemia.

Teadmata: tuumori lüüsi sündroom (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused

Sage: konjunktiviit.

Teadmata: keratiit, suurenenud pisaravool.

Südame häired

Sage: kardiotoksilisus, nt kardiomiopaatia, siinustahhükardia, tahhüarütmia, bradükardia, kongestiivne südamepuudulikkus.

Väga harv: atrioventrikulaarne blokaad, His'i kimbu sääre blokaad.

Vaskulaarsed häired

Väga sage: tromboflebiit.

Sage: flebiit, hemorraagia.

Aeg-ajalt: trombemboolia.

Väga harv: šokk.

Teadmata: kuumad hood.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: hingamishäired, nina limaskestasturse, tahhüpnöe, düspnöe, kiirituspneumoniit.

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus/oksendamine, stomatiit/mukosiit, diarröa.

Sage: ösofagiit, kõhuvalu või põletustunne.

Aeg-ajalt: seedetrakti verejooks, koliit, erosiivne gastriit, nekrotiseeriv koliit, mõnikord doksorubitsiini ja tsütarabiini koosmanustamise korral koos raske infektsiooniga.

Väga harv: suu limaskestast erosioonid, värvuse muutus.

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata: hepatotoksilisus, mööduv maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: lokaalne toksilisus, onühholüüs, eksanteem, erüteem, fotosensitiivsus, alopeetsia.

Sage: sügelus, kiiratud piirkonna ülitundlikkus (kiiritusravi tagasilöögi sündroom), naha ja küünte hüperpigmentatsioon, urtikaaria.

Väga harv: akraalne erüteem.

Teadmata: palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Väga harv: generaliseerunud müasteenia.

Teadmata: liigesevalu.

Neerude ja kuseteede häired

Sage: pärast intravesikaalset manustamist; tsüstiit koos düsuuriaga, pollakiuuria, hematuuria, polüuuria, noktuuria, stranguuria, nekroosid, kusepõie spasmid.

Teadmata: uriini värvumine punaseks 1...2 päeva pärast ravimi manustamist, äge neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: amenorröa, oligospermia, azospermia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: palavik, astenia, külmavärinad.

Sage: infusioonikoha reaktsioonid.

Väga harv: üldine halb enesetunne/nõrkus

Teadmata: fleboskleroos.

Uuringud

Väga sage: LVEF-i asümptomaatiline vähenemine, kõrvalekalded EKG-s, kõrvalekalded transaminaaside aktiivsuses, kehakaalu tõus^a.

^a Varases staadiumis rinnanäärmevähiga naistel, kes saavad doksorubitsiini adjuvantraviks (uuring NSABP B-15-Study)

Enamik doksorubitsiinraviga seoses täheldatud kõrvaltoimetest on pöörduvad.

Turustamisjärgne kogemus

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Väga harv: sekundaarsed suuõõne kasvaja (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Väga suured üksikannused põhjustavad 24 tunni jooksul südamepuudulikkust, sealhulgas stenokardiat ja müokardiinfarkti, 10...14 päeva jooksul väljendunud müelosupressiooni (eriti leukopeeniat ja trombotsütopeeniat) ning toksilisi toimeid seedetraktile (peamiselt mukosiiti). Kui tekib südamelihase puudulikkus, tuleb doksorubitsiini manustamine lõpetada. Väljendunud müelosupressiooni korral võib vajalikuks osutuda üldiste ravivõtete rakendamine nagu transfusioonravi, antibiootikumravi ja patsiendi paigutamine aseptilisse palatisse. Doksorubitsiin ei ole dialüüsiv. Doksorubitsiinile ei ole teadaolevat spetsiifilist antidooti.

Suurema kui 550 mg/m² kumulatiivse annuse puhul tekkiv krooniline toksiline toime suurendab kardiomiopaatia riski ja võib põhjustada südamepuudulikkust, mis vajab tavapärast ravi. Hiline südamepuudulikkus võib tekkida kuni kuus kuud pärast üleannustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, tsütotoksilised antibiootikumid ja sarnased ained, Antratsükliinid ja sarnased ained; ATC-kood: L01DB01

Doksorubitsiin on antratsükliinide rühma kuuluv tsütostaatiline antibiootikum, mis on isoleeritud seene *Streptomyces peuceticus* var. *caesius* kultuuridest. See toimib rakkudele otse ega vaja tsütostaatilise toime saavutamiseks metaboolset aktiveerimist. See inaktiveeritakse glükosiidsideme lõhustamise kaudu. Täpne toimemehhanism ei ole teada. Arutatud on järgmisi võimalusi:

- DNA sidumisvõime ja järgnev aluspaaride omavaheline interkalatsioon, mis põhjustab DNA ja RNA ruumilist sünteesi;
- vabade radikaalide moodustumine;

- otsene toime rakumembraanile;
- topoisomeraas-II aktiivsuse pärssimine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Doksorubitsiini jaotusruumala on tunduvalt suurem kui keha kogu vedeliku ruumala. Sellega seoses on teatatud olulistest individuaalsetest erinevustest, mis ulatuvad 500...2900 l/m² kehapindala kohta. Seepärast jaotub doksorubitsiin pärast intravenooset manustamist organismis väga kiiresti. Suurimas kontsentratsioonis leidub seda inimese maksas, põrnas, neerudes, kopsudes ja südames. Pärast intravenooset manustamist on doksorubitsiini jaotumise poolväärtusaeg umbes 12 minutit, sellele järgneb kaheetapiline eliminatsioon poolväärtusaegadega ligikaudu 3 ja 30...50 tundi.

Doksorubitsiin jaotub kiiresti astsiidivedelikku ja saavutab seal suurema kontsentratsiooni kui plasmas („kolmas ruum”, tugevam toksilisus!). Liikvoris on ravimisisaldus ebaoluline, kuid suureneb ajumetastaaside olemasolul või leukeemia mõju tõttu ajule.

Eritumine emapiima

Doksorubitsiin eritub ema rinnapiima.

Eritumine

Doksorubitsiin metaboliseerub peamiselt maksas. Peamine metaboliit on samasuguse tsütotoksilise toimega doksorubitsinool. Lisaks sellele on leitud teisi inaktiivseid metaboliite. Eritumine toimub peamiselt maksa ja sapi kaudu väljaheitega, millega eritub 40...50% manustatud annusest 7 päeva jooksul. Vaid 5...15% manustatud annusest eritub neerude kaudu. Halvenenud maksafunktsiooni või sapivoolu häirete tagajärjel eritumine aeglustub ja toksilisus seega suureneb, seetõttu tuleb annust kohandada. Doksorubitsiin seondub plasmavalkudega ligikaudu 75% ulatuses. Erialakirjanduses on arutelu, kas doksorubitsiini terapeutiline ja toksiline toime olenevad kontsentratsiooni-ajakõvera aluse pindala (AUC) plasma tippkontsentratsioonidest. Lisaks neile arutlustele tuleb arvestada ka seda, et AUC ja plasma tippkontsentratsioonid on sõltuvad kindlasti doksorubitsiini manustamise viisist (boolussüste versus püsiinfusioon).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel, hiirtel ja küülikutel oli DL₅₀ pärast doksorubitsiini ühekordset boolusinjektsiooni vastavalt 12,6; 9,4 ja 6 mg/kg.

Nii vanadel kui noortel rottidel vähenes kehakaal ja elulemusaeg ühekordse intravenoosse annuse kasutamisel vastavalt 2,5 mg ja 5 mg/kg.

Loomuuringute andmete põhjal suureneb toksilisus vanadel rottidel.

Arvestades interaktsioone DNA-ga ja tsütotoksilisi omadusi on doksorubitsiin mutageenne, põhjustades *in vitro* kromosoomikahjustusi inimeste lümfotsüütides ning on loomadel kartsinogeenne. Ravim on lisaks ka teratogeenne ja embrüotsiidne. Kuigi hiirtele ja rottidele i.v. ja i.p. manustatud annused kuni 1 mg/kg gestatsiooni 7...13. päevani ei näidanud teratogeenset toimet, põhjustasid pikaajaliselt manustatud suuremad i.p. annused (2 mg/kg) rottidel söögitoru ja peensoole atreesiat ja kardiovaskulaarseid väärendeid. Küülikutel põhjustasid i.v. annused kuni 0,6 mg/kg 16...18. päeval aborte, kuid loote väärendeid ei tekkinud. Rottidel põhjustasid doksorubitsiini annused 1...1,5 mg/kg manustatuna 6...9. päevani või 10...12. päevani postnataalset neerukahjustust.

Patsientide südame mikroskoopiline uuring näitas tõsist kardiomiopaatia ning mitmed muutused olid sarnased loomuuringutes (hiirtel, rottidel, küülikutel, koertel ja ahvidel) ilmnenutega. Kahjustuste areng ja iseloom rottidel ja küülikutel sarnanes vägagi inimestel ilmnevate kahjustustega, kuigi rottidel arenes kardiomiopaatia väiksemate koguanuste kasutamisel kui küülikutel. Patogeneesi on raske hinnata, kuna südames leiab aset suur hulk keerulisi biokeemilisi protsesse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vesinikkloriidhape, naatriumkloriid, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Vältida tuleb igasugust kokkupuudet aluselise pH väärtusega lahustega, sest see põhjustab ravimi hüdrolüüsi. Sademe moodustumise ohu tõttu ei tohi doksorubitsiini segada hepariini ja 5-fluorouratsiiliga. Doksorubitsiini ei ole soovitatav segada ühegi teise ravimiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahjendatud lahus

Kasutusaegset keemilis-füüsikalist püsivust on tõestatud kontsentratsiooni 1 mg/ml puhul 0,9%-lises naatriumkloriidi ja 5%-lises glükoosi lahuses temperatuuril 2–8 °C 28 päeva jooksul ja toatemperatuuril 4 päeva jooksul.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/ manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahuse säilitustingimused vt lõik 6.3.

Süste- või infusioonilahuse säilitamine külmas võib viia ravimi geelistumiseni. Geelistunud ravim muutub tagasi kergelt viskoosseks kuni liikuvaks lahuseks pärast rahulikku seismist 2 kuni maksimaalselt 4 tunni jooksul kontrollitud toatemperatuuril (15...25 °C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1-tüüpi klaasviaal (Ph.Eur) halli tefloniga kaetud kloorbutüülkummist korgiga ja alumiiniumist sulguriga, pakendatud karpis. Viaalid on koos plastist kaitsega („Onco-Safe“ või „Sleeving“) või ilma. „Onco-Safe“ ja „Sleeving“ ei ole kokkupuutes ravimiga ja on täiendav kaitse transportimisel ning lisab ohutust meditsiini- ja apteegipersonalile.

Pakendi suurused:

5 ml viaal: 10 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

25 ml viaal: 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi

50 ml viaal: 100 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi

100 ml viaal: 200 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Järgige tsütotoksiliste ainete käsitlemisjuhendit.

Ravimi toksilisuse tõttu soovitatakse järgida järgmisi ohutusreegleid.

Personal peab korralikult valdama tsütotoksiliste ravimite käsitlemistehnikat.

Raseduse ajal tuleb selle ravimiga töötamist vältida.

Dokсорubitsiini käsitlemisel peab personal kandma kaitseriietust: prille, kitlit, ühekordseid kindaid ja maski.

Lahuse valmistamine peab toimuma eraldi ruumis (eelistatult tõmbekapis). Tööpind peab olema kaetud ühekordse, pealt absorbeerivast materjalist, alt kiletatud kattega.

Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatud esemed, sh kindad, tuleks paigutada ohtlike jäätmete kottidesse hävitamiseks kõrgel temperatuuril (700 °C).

Ravimi juhuslikul sattumisel nahale või silma tuleb kohe loputada rohke veega või pesta seebi ja veega või naatriumvesinikkarbonaadi lahusega. Vajalik on meditsiiniline abi.

Lahuse laialipritsimise või lekkimise korral tuleb pindu töödelda lahjendatud 1% naatriumhüpokloriti lahusega. Leotada üle öö ja siis loputada veega.

Soovitavad infusioonilahused on 0,9% naatriumkloriidilahus, 5% glükoosilahus või naatriumkloriidi- ja glükoosilahus (vt lõik 4.2).

Kuna eksisteerib mitmeid raviskeeme, on ravimi kasutamine soovitatav ainult tsütotoksilise ravi kogemustega arsti juhendamisel.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

122896

9. ESMASE MÜÜGILOA /MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

08.06.2001/27.09.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2021