

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxorubicin Accord 2 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Iga 5 ml viaal sisaldab 10 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Iga 10 ml viaal sisaldab 20 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Iga 25 ml viaal sisaldab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Iga 50 ml viaal sisaldab 100 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Iga 100 ml viaal sisaldab 200 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Doxorubicinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 1 ml sisaldab 3,5 mg naatriumi (0,15 mmol).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Selge punane lahus, mille pH on 2,5...3,5 ja osmolaalsus on 270 mOsm/kg kuni 320 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Väikerakk-kopsuvähk.
- Rinnanäärmevähk.
- Kaugelearenenud munasarja kartsinoom.
- Kusepõievähi korral intravesikaalselt.
- Osteosarkoomi neoadjuvant- ja adjuvantravi.
- Kaugelearenenud pehmete kudede sarkoom täiskasvanutel.
- Ewingi sarkoom.
- Hodgkini lümfoom.
- Mitte-Hodgkini lümfoom.
- Äge lümfotsüüt leukeemia.
- Äge müeloidleukeemia.
- Kaugelearenenud hulgimüeloom.
- Kaugelearenenud või korduv endomeetriumi kartsinoom.
- Wilmsi tuumor.
- Kaugelearenenud papillaarne/follikulaarne kilpnäärmevähk.
- Anaplastiline kilpnäärmevähk.
- Kaugelearenenud neuroblastoom.

Doksorubitsiini kasutatakse tihti kombineeritud kemoteraapia raviskeemides koos teiste tsütotoksiliste ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Doxorubicin Accord 2 mg/ml tohib manustada ainult kvalifitseeritud arsti järelevalve all, kellel on kogemus tsütotoksilises ravis. Samuti tuleb patsiente ravi jooksul hoolikalt ja tihti jälgida (vt lõik 4.4).

Riski tõttu sagedase letaalse kardiomiopaatia tekkeks tuleb enne iga manustamist hinnata riske ja kasu igal patsiendil eraldi.

Doksorubitsiini manustatakse intravenoosselt või intravesikaalselt ning seda ei tohi manustada suukaudselt, subkutaanselt, intramuskulaarselt või intratekaalselt. Doksorubitsiini saab manustada intravenoosselt boolussüstena mõnede minutite jooksul, lühiajalise infusioonina kestusega kuni üks tund või püsiinfusioonina kestusega kuni 96 tundi.

Lahust manustatakse kateetri kaudu vabalt voolava intravenoosse infusioonina 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega 3...10 minuti jooksul. See meetod minimeerib riski tromboflebiidi või perivenoosse ekstravasatsiooni tekkeks, mis võib viia raske lokaalse tselluliidi, vesikulatsiooni ja koe nekroosini. Otsest intravenooset süstet ei ole soovitatav kasutada ekstravasatsiooni riski tõttu, mis võib esineda isegi nõela väljatõmbamisel adekvaatse vere tagasivoolu juuresolekul.

Intravenoosne manustamine

Doksorubitsiini annustamine sõltub annustamisskeemist, patsiendi üldisest seisundist ja varasemast ravist. Doksorubitsiinvesinikkloriidi manustamisskeem võib varieeruda vastavalt näidustusele (soliiduumorid või äge leukeemia) ja vastavalt selle kasutamisele spetsiifilises raviskeemis (monoteraapiana või kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ainete ja/või osana multidistsiplinaarsetest protseduuridest, mille hulka kuulub kombinatsioon kemoteraapiast, kirurgilisest protseduurist ja radioteraapiast ning hormonaalne ravi).

Monoteraapia

Annus arvutatakse tavaliselt kehapindala järgi (mg/m^2). Selle põhjal on doksorubitsiini soovitatav annus 60...75 mg/m^2 kehapiina kohta iga kolme nädala järel, kui seda kasutatakse monoteraapiana.

Kombineeritud raviskeem

Kui doksorubitsiinvesinikkloriidi manustatakse kombinatsioonis teiste kasvajakasvatavate ainete ja/või toksilisusega (nt tsüklofosfamiid või sarnased antratsükliini ühendid, nagu daunorubitsiin, idarubitsiin ja/või epirubitsiin i.v. suurtes annustes), tuleb doksorubitsiini annust vähendada kuni 30...60 mg/m^2 iga 3...4 nädala järel.

Patsientidele, kellele ei ole vastuvõetav täisannus (nt immunosupressiooni korral, kõrge vanus) on alternatiivne annus 15...20 mg/m^2 kehapiina kohta üks kord nädalas.

Intravesikaalne manustamine

Doksorubitsiini võib kasutada intravesikaalsel instillatsioonil pindmise kusepõievähi raviks või transuretraalse resektsiooni (TUR) järgse retsidiivi ennetamiseks patsientidel, kellel on suur risk retsidiivi tekkeks. Doksorubitsiinvesinikkloriidi soovitatav annus pindmise kusepõievähi lokaalseks intravesikaalseks raviks on 30...50 mg 25...50 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses instillatsiooni kohta. Optimaalne kontsentratsioon on ligikaudu 1 mg/ml. Üldiselt tuleb lahus jätta kusepõide 1...2 tunniks. Selle perioodi jooksul tuleb patsienti keerata 90° iga 15 minuti järel. Vältimaks soovimatut lahjendust uriiniga, ei tohi patsient 12-tunnise perioodi jooksul enne ravi juua mingit vedelikku (see peaks vähendama uriini produktsiooni kuni ligikaudu 50 ml/h). Instillatsiooni võib korrata 1-nädalase kuni 1-kuulise intervalliga, sõltuvalt sellest, kas on tegemist ravi või profülaktikaga.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kuna doksorubitsiinvesinikkloriid eritub peamiselt maksa ja sapi kaudu, võib maksafunktsiooni kahjustuse või sapivoolu takistusega patsientidel ravimi eliminatsioon väheneda, mille tagajärjeks võivad olla rasked sekundaarsed toimed.

Üldised annuse kohandamise soovitusel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele põhinevad bilirubiini kontsentratsioonil seerumis:

Seerumi bilirubiin	Soovitav annus
1,2...3,0 mg/100 ml	50%
3,1...5,0 mg/100 ml	25%

Doksorubitsiin on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidele (GFR < 10 ml/min) tuleb manustada vaid 75% plaanitud annusest.

Kardiomiopaatia tekke ärahoidmiseks on soovitatav, et doksorubitsiini (sh sarnaste ravimite, nt daunorubitsiini) kumulatiivne koguanus ei tohiks ületada 450...550 mg/m² kehapiina kohta. Samaaegse südamehaigusega patsientidel, kes saavad mediastiinumi ja/või südame kiiritust, patsientidel, keda on eelnevalt ravitud alküülivate ainetega ja kõrge riskiga patsientidel (arteriaalne hüpertensioon > 5 aasta; kelle südames on eelnev koronaaride, klapi- või müokardikahjustus; üle 70-aastased) ei tohi ületada maksimaalset koguanust 400 mg/m² kehapiina kohta ja nende patsientide südamefunktsiooni tuleb jälgida (vt lõik 4.4).

Annustamine lastel

Lastel võib olla vajalik annust vähendada, palun lugege raviprotokolle ja erialakirjandust.

Rasvunud patsiendid ja neoplastilise luuüdi infiltratsiooniga patsiendid

Rasvunud patsientidel ja neoplastilise luuüdi infiltratsiooniga patsientidel võib olla vajalik kaaluda algannuse vähendamist või annuste intervallide pikendamist (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine doksorubitsiinvesinikkloriidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Vastunäidustused intravenoosseks manustamiseks:

- ülitundlikkus antratsendioonide või teiste antratsükliinide suhtes;
- märkimisväärne püsiv müelosupressioon ja/või raske stomatiit, mis on põhjustatud eelnevast ravist teiste tsütotoksiliste ravimitega ja/või kiiritusravist;
- eelnev ravi doksorubitsiini maksimaalsete kumulatiivsete annustega ja/või teiste antratsükliinidega (nt daunorubitsiin, epirubitsiin, idarubitsiin) ning antratsendioonidega (vt lõik 4.4);
- generaliseerunud infektsioon;
- raske maksafunktsiooni kahjustus;
- rasked südame rütmihäired, südamepuudulikkus, eelnev müokardiinfarkt, äge põletikuline südamehaigus;
- imetamine (vt lõik 4.6).

Vastunäidustused intravesikaalseks manustamiseks:

- invasiivsed tuumorid, mis on penetreerunud kusepõie (suuremad kui T₁);
- kusepõiepõletik;
- hematuuria;
- raskused uriinikateetri sisestamisel (nt laialdaste intravesikaalsete tuumorite korral);
- imetamine (vt lõik 4.6);
- ülitundlikkus teiste antratsükliinide või antratsendioonide suhtes (vt lõik 4.4);

- kuseteede infektsioonid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Doksoorubitsiini tohib manustada ainult kvalifitseeritud arsti järelevalve all, kes on kogenud i.v. või intravesikaalse meetodi kasutamisel tsütotoksilises ravis. Doksoorubitsiinvesinikkloriid võib suurendada teiste vähivastaste ravimite toksilisust. Tuleb teostada hoolikas kontroll võimalike kliiniliste komplikatsioonide esinemise suhtes, eriti eakatel patsientidel, patsientidel, kellel on anamneesis südamehaigus või luuüdi supressiooniga patsientidel või patsientidel, keda on eelnevalt ravitud antratsükliinidega või kes on saanud kiiritusravi mediastiinumi piirkonda.

Ravi alustamine doksoorubitsiiniga nõuab patsiendi hoolikat läbivaatust ja ulatuslikku laboratoorset jälgimist. Seetõttu võib olla soovitatav, et patsiendid oleksid vähemalt ravi esimese tsükli ajal hospitaliseeritud. Ravimi manustamise ajal võib doksoorubitsiin põhjustada viljatust.

Enne ravi alustamist doksoorubitsiiniga peavad patsiendid olema paranenud eelneva tsütotoksilise ravi ägedast toksilisusest (nagu stomatiit, neutropeenia, trombotsütopeenia ja generaliseerunud infektsioonid).

Enne ravi doksoorubitsiiniga või selle ajal on soovitatav teostada järgnevat jälgivaid uuringuid (kui sageli neid uuringuid tehakse, sõltub patsiendi üldseisundist, annusest ja samaaegselt võetavatest ravimitest):

- kopsude ja rindkere radiograafia ja EKG;
- südame funktsiooni regulaarne jälgimine (LVEF, nt EKG, UCG ja MUGA skaneerimise kaudu);
- suuõõne ja neelu igapäevane kontroll limaskestast muutuste suhtes;
- vereanalüüsid: hematokrit, vereliistakud, diferentseeritud valgevereliblede valem, SGPT, SGOT, LDH, bilirubiin, kusihape.

Ravi kontroll

Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata maksafunktsiooni, kasutades tavapäraseid analüüse, nagu AST, ALT, ALP ja bilirubiin, ja lisaks hinnata ka neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Vasaku vatsakese funktsiooni kontroll

Et optimeerida patsiendi südame seisundit, tuleb läbi viia LVEF analüüs ultraheli või südamestintigraafia abil. See kontroll tuleb teostada enne ravi alustamist ja korrata pärast iga ligikaudu 100 mg/m² kumuleeritud annust (vt lõik 4.4).

Südame funktsioon

Antratsükliini raviga kaasneb risk kardiotoksilisuse tekkeks, mis võib avalduda varaste (st ägedate) või hiliste (st viivitusega) tüsistustena.

Varased (st ägedad) tüsistused: doksoorubitsiini varane kardiotoksilisus seisneb peamiselt siinustahhükardia ja/või EKG kõrvalekallete, nt mittespetsiifiliste ST-T segmendi muutuste tekkes. On teatatud ka tahhüarütmiatest, sh enneaegsetest ventrikulaarsetest kontraktsioonidest ja ventrikulaarset tahhükardiast, bradükardiast, aga ka atrioventrikulaarsest ja Hisi kimbu sääre blokaadist. Need sümptomid viitavad üldiselt mööduvale ägedale toksilisusele. Tavaliselt selline toime ei tähenda, et tulevikus areneb hiline kardiotoksilisus ning üldiselt ei ole vajalik kaaluda ravi katkestamist doksoorubitsiiniga. QRS kompleksi lameneamine ja laienemine üle normi piiride võib viidata doksoorubitsiinvesinikkloriidi poolt indutseeritud kardiomiopaatiale. Normaalse esialgse LVEF väärtusega (= 50%) patsientidel viitab absoluutse väärtuse vähenemine 10% või langus rohkem kui 50% esialgsega võrreldes reeglina südamefunktsiooni kahjustusele ja sellisel juhul tuleb ravi jätkamist doksoorubitsiinvesinikkloriidiga hoolikalt kaaluda.

Hilised (st viivitusega) tüsistused: hiline kardiotoksilisus areneb tavaliselt doksoorubitsiini ravikuuri lõpus või 2 kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuid on teatatud ka hilistüsistustest mitu kuud kuni mitu aastat pärast ravi lõpetamist. Hiline kardiomiopaatia avaldub vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) vähenemisena ja/või südame

paispuudulikkuse nähtude ja sümptomitena, nagu düspnoe, kopsuturse, perifeerne turse, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguuria, astsiit, pleura efusioon ja galopeeriv südamerütm. On teatatud ka alaägedatest toimetest, nagu perikardiit/müokardiit. Antratsükliinide poolt põhjustatud kardiomiopaatia kõige raskem vorm on eluohtlik südame paispuudulikkus, mis on ka ravimi annust piiravaks kumulatiivseks toksilisuseks.

Enne kui patsiendil alustatakse ravi doksorubitsiiniga, tuleb hinnata südame funktsiooni ning seda tuleb jälgida kogu ravi jooksul, et minimeerida riski kaasneva raske südamekahjustuse tekkeks. Riski võib vähendada, kui jälgida ravikuuri jooksul regulaarselt LVEF ja lõpetada koheselt ravi doksorubitsiiniga, kui tekivad esimesed funktsionaalsele kahjustusele viitavad nähud. Sobiv kvantitatiivne meetod südame funktsiooni korduvaks uurimiseks (LVEF hindamiseks) on mitmekanaliline radionukliidangiograafia (*multi-gated radionuclide angiography*, MUGA) või ehokardiograafia (*echocardiography*, ECHO). Soovitav on ravieelne südame kontroll EKG ja MUGA skaneerimise või ECHO abil, eriti patsientidel, kellel esinevad suurenenud kardiotoksilisuse riskifaktorid. LVEF määramiseks tuleb teostada korduvaid MUGA või ECHO uuringuid, eeskätt antratsükliinide suurte kumulatiivsete annuste korral. Kasutatav kontrollimeetod peab jälgimise jooksul jääma samaks.

Südame paispuudulikkuse tekke tõenäosus, mis kumulatiivsel koguanusel 300 mg/m^2 on hinnanguliselt ligikaudu 1...2%, suureneb aeglaselt kuni kumulatiivse koguanuseni $450...550 \text{ mg/m}^2$. Seejärel suureneb risk südame paispuudulikkuse tekkeks järsult ning maksimaalset kumulatiivset annust 550 mg/m^2 ei ole soovitatav ületada.

Kardiotoksilisuse riskifaktoriteks on aktiivne või latentne südame-veresoonkonna haigus, eelnev või samaaegne mediastiinumi/perikardi piirkonna kiiritusravi, eelnev ravi teiste antratsükliinide või antratseendioonidega ja samaaegne südame kontraktiilsust pärssivate ravimite või kardiotoksiliste ainete (nt trastuzumab) kasutamine ning vanus üle 70 eluaasta. Antratsükliine, sealhulgas doksorubitsiini, ei tohi manustada koos teiste kardiotoksiliste ainetega, välja arvatud juhul, kui patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgitakse (vt lõik 4.5). Patsientidel, kes saavad antratsükliine pärast ravi lõpetamist teiste kardiotoksiliste ravimitega, eriti pika poolväärtusajaga ravimitega, nagu trastuzumab, võib samuti olla suurem kardiotoksilisuse tekkerisk. Trastuzumabi teatatud poolväärtusaeg on erinev. Trastuzumab võib püsida vereringes kuni 7 kuud. Seetõttu peaksid arstid võimaluse korral vältima antratsükliinil põhinevat ravi kuni 7 kuud pärast trastuzumabi kasutamise lõpetamist. Kui see ei ole võimalik, tuleb patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgida.

Suuri kumulatiivseid annuseid saavatel ja riskifaktoritega patsientidel peab südamefunktsiooni hoolikalt jälgima. Siiski võib doksorubitsiini kardiotoksilisus ilmneda väiksemate kumulatiivsete annuste korral, olenemata sellest, kas esinevad südame riskifaktorid.

Südamefunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb edasise ravi kasulikkust ja võimalikku riski hoolikalt kaaluda.

Lapsed

Pärast doksorubitsiini manustamist esineb lastel ja noorukitel hilise kardiotoksilisuse arenemise kõrgenenud risk. Naistel võib olla suurem risk haigestuda kui meestel. Soovitavad on perioodilised südame seisukorra hindamise järelkontrollid ravi sellise mõju jälgimiseks.

On tõenäoline, et doksorubitsiini ja teiste antratsükliinide või antratseendioonide toksilisus on aditiivne.

Maksafunktsioon

Doksorubitsiini peamine eliminatsioonitee on hepatobiliaarne süsteem. Enne ravi doksorubitsiiniga ja selle ajal tuleb hinnata üldbilirubiini väärtusi seerumis ja maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Suurenenud bilirubiini väärtustega patsientidel võib esineda aeglasem ravimi kliirens koos üldise toksilisuse suurenemisega. Neil patsientidel on soovitatav kasutada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2).

Raske maksakahjustusega patsientidele ei tohi doksorubitsiini manustada (vt lõik 4.3).

Hematoloogiline ja luuüdi toksilisus

Nagu ka teised tsütotoksilised ained, võib doksorubitsiini põhjustada müelosupressiooni. Enne doksorubitsiini iga ravitsükli algust ja selle ajal tuleb hinnata hematoloogilist profiili, sealhulgas kontrollida valgevereliblede üld- ja eri vormide arvu, punaliblede ja vereliistakute arvu.

Doksorubitsiini hematoloogilise toksilisuse peamine ilming on annusest sõltuv mööduv leukopeenia ja/või granulotsütopeenia (neutropeenia), mis on selle ravimi kõige sagedasem annust piirav ägeda toksilisuse näht. Leukopeenia ja neutropeenia võivad olla rasked (ja on üldiselt raskemad suurte annuste korral).

Leukopeenia ja neutropeenia saavutavad enamikul juhtudest maksimumi 10...14 päeva pärast ravimi manustamist; normaalse luuüdi regeneratsioonivõimega patsientidel taastub leukotsüütide/neutrofiilide arv enamikul juhtudest normaalsele tasemele 21. päevaks.

Kui tekib raske luuüdi supressioon, võib vajalikuks osutuda asjakohane luuüdi toetamine (perifeersed tüvirakud ja/või kolooniaid stimuleerivad faktorid [*colony stimulating factors*, CSF]). Samuti võib esineda trombotsütopeenia ja aneemia. Raske müelosupressiooni kliiniliste tagajärgede hulka kuuluvad palavik, infektsioonid, sepsis/septitseemia, septiline šokk, verejooks, kudede hüpoksia või surm. Febriilse neutropeenia tekkimisel tuleb otsekohe manustada intravenoosseid antibiootikume.

Sekundaarne leukeemia

Antratsükliinidega (sh doksorubitsiiniga) ravitud patsientidel on teatatud sekundaarsest leukeemiast koos preleukeemilise faasiga või ilma. Sekundaarne leukeemia on sagedasem juhtudel, kui neid ravimeid on manustatud kombinatsioonis teiste DNA-d kahjustavate antineoplastiliste ravimitega, kui patsiente on eelnevalt intensiivselt ravitud tsütotoksiliste ravimitega või kui on suurendatud antratsükliinide annuseid. Neil leukeemiatel võib olla 1...3-aastane peiteperiood.

Intravesikaalne manustamine

Doksorubitsiini intravesikaalne manustamine võib põhjustada keemilise tsüstiidi sümptomeid (st düsuuria, sagedane urineerimine, nüktuuria, stranguuria, hematuuria, kusepõie seina nekroos). Erilist tähelepanu nõuavad kateteriseerimisprobleemid (st intravesikaalse tuumori invasioonist põhjustatud ureetra obstruktsioon). Intravesikaalne manustamine on vastunäidustatud tuumorite korral, mis on penetreerunud kusepõie (suuremad kui T₁).

Intravesikaalset manustamist ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb invasiivne tuumor, mis on penetreerunud läbi kusepõie seina, samuti kuseteede infektsioonidega või kusepõie põletikuliste seisunditega patsientidel.

Ekstrasvasatsioon

Juhuslik süstimine veeni ümbrusse põhjustab lokaalset nekroosi ja tromboflebiiti. Põletustunne infusiooninõela piirkonnas viitab perivenoossele manustamisele. Kui tekib ekstrasvasatsioon, tuleb infusioon või süste koheselt lõpetada; nõel tuleb jätta lühikeseks ajaks samasse kohta ja seejärel eemaldada pärast lühiajalist aspireerimist. Ekstrasvasatsiooni korral tuleb alustada deksrasoksaani intravenooset infusiooni, mitte hiljem kui 6 tundi pärast ekstrasvasatsiooni (annustamise ja täiendava informatsiooni kohta vt deksrasoksaani ravimi omaduste kokkuvõtet). Juhul kui deksrasoksaan on vastunäidustatud, on soovitatav manustada lokaalselt 99% dimetüülsulfoksiidi (DMSO) kaks korda suuremale pinnale kui kahjustatud piirkond (4 tilka 10 cm² nahapinna kohta) ja korrata seda kolm korda ööpäevas mitte vähem kui 14-päevase perioodi jooksul. Vajadusel tuleb kaaluda debridemendi teostamist. Antagonistliku toimemehhanismi tõttu tuleb piirkonda pärast DMSO manustamist (vasokonstriksioon vs. vasodilatatsioon) jahutada, et näiteks valu vähendada. Mitte kasutada DMSO-d patsientidel, kes saavad deksrasoksaani antratsükliini poolt põhjustatud ekstrasvasatsiooni raviks. Teisi meetmeid on kirjanduses vastuoluliselt käsitletud ja neil ei ole kindlat väärtust.

Kiiritusravi

On teatatud ka kiirituse poolt põhjustatud toksilisustest (müokard, limaskest, nahk ja maks). Eriline ettevaatus on kohustuslik patsientidel, kes on varem saanud või saavad praegu kiiritusravi või kellel plaanitakse kiiritusravi. Neil patsientidel esineb doksorubitsiinvesinikkloriidi kasutamise korral eriline risk kiiritatava piirkonna paiksete reaktsioonide (tagasilöögifenomen) tekkeks. Sellega seoses on

teatatud raskest, mõnikord surmaga lõppevast hepatotoksilisusest (maksakahjustus). Varasem kiiritus mediastiinumi piirkonda suurendab doksorubitsiini kardiotoksilisust. Eeskätt sellistel juhtudel ei tohi ületada kumulatiivset annust 400 mg/m².

Kantserogenees ja mutagenees, kahjustatud viljakus (vt lõik 4.6)

Doksorubitsiinil võib olla genotoksiline toime. Doksorubitsiin võib põhjustada viljatust ravimi manustamise ajal. Naistel võib doksorubitsiin põhjustada amenorröad. Kuigi ovulatsioon ja menstruatsioon näivad taastuvat pärast ravi lõpetamist, võib esineda enneaegne menopaus. Loomkatsetes oli doksorubitsiin kahjulik isaste loomade reproduktiivorganitele, põhjustades munandite atroofiat, seemnetorukeste difuusset degeneratsiooni ja hüpospermiat.

Doksorubitsiin on mutageenne ja võib inimese spermatoosoidis indutseerida kromosoomikahjustust. Oligospermia või azospermia võivad olla püsivad; siiski on mõnel juhul teatatud spermatoosoidide arvu taastumisest normospermia tasemele. See võib juhtuda mitu aastat pärast ravi lõppu. Doksorubitsiiniga ravi saavad mehed peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Embrüofetaalne toksilisus

Doksorubitsiin võib põhjustada genotoksilisust. Tõhusad rasestumisvastased vahendid on vajalikud nii mees- kui naispatsientidel doksorubitsiiniga ravi ajal ja pärast seda. Patsientel, kes soovivad pärast ravi lõppu lapsi saada, tuleb soovitada vajaduse korral pöörduda geneetilisele nõustamisele (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Seedetrakti toksilisus

Ravi ajal doksorubitsiiniga võib patsientidel tekkida mukosiit (peamiselt stomatiit, harvem ösofagiit). Mukosiidi kliinilisteks nähtudeks ja sümptomiteks on valu või ärritustunne, erüteem, erosioonid/haavandid (sageli kogu keele külgsuunas ja keelealusel limaskestal), verejooks ja infektsioonid. Stomatiit tekib tavaliselt varsti pärast ravimi manustamist ja rasketel juhtudel võib see mõne päeva jooksul areneda limaskesta haavanditeks, kuid on tavaliselt taandunud ligikaudu kolmandal ravinädalal. Võib esineda iiveldust, oksendamist ja mõnikord kõhulahtisust ja kõhuvalu. Oksendamise ja kõhulahtisuse rasked juhtumid võivad põhjustada dehüdratsiooni.

Iiveldust ja oksendamist saab ennetada või leevendada sobiva antiemeetikumi manustamisega. Ägeda mittelumfotsüüt leukeemiaga patsientidel, keda on ravitud 3-päevase doksorubitsiini ja tsütarabiini kombinatsiooniga, on kirjeldatud käärsoole ja eriti umbsoole haavandumist ning nekroosi. Need võivad põhjustada hemorraagiaid või raskeid, mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone.

Vähivastased ravimid

Doksorubitsiin võib potentsioneerida teiste vähivastaste ravide toksilisust. Teatatud on tsüklofosfamiidi ravi poolt tingitud hemorraagilise tsüstiidi ägenemisest ja 6-merkaptopuriini ravi poolt tingitud hepatotoksilisuse suurenemisest. Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega on doksorubitsiini kasutamise seoses teatatud tromboflebiidist ja trombemboolilisest fenomenist, sh (mõnel juhul surmaga lõppenud) kopsuembooliast (vt lõik 4.8).

Vaktsiinid

Seda ravimpreparaati ei ole üldiselt soovitatav kasutada kombinatsioonis nõrgestatud elusvaktsiinidega. Tuleb vältida kontakti hiljuti poliomieliidi vastu vaktsineeritud isikutega. Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine kemoterapiliste toimeainete, sh doksorubitsiini, manustamise tõttu nõrgenenud immuunsusega patsientidele võib kaasa tuua tõsiseid või fataalseid tagajärgi. Surnud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid sellise vaktsineerimise tulemus võib olla vähenenud.

Muud

Rasvunud patsientidel (st > 130% ideaalsest kehakaalust) on doksorubitsiini süsteemne kliirens aeglustunud; selliseid patsiente tuleb koguannuse raviga hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2).

Tuumori lüüsi sündroom

Doksoorubitsiin võib indutseerida hüperurikeemiat ulatusliku puriinide katabolismi tagajärjel, mis kaasneb ravimi poolt tingitud kasvajakude kiire lagunemisega (tuumori lüüsi sündroom) (vt lõik 4.8). Pärast esialgset ravi tuleb hinnata kusihappe, kaaliumi, kaltsiumfosfaadi ja kreatiniini taset veres. Tuumori lüüsi sündroomi võimalikke tüsistusi võib minimeerida, kui kasutada patsiendi hüdreerimist, uriini alkaliseerimist ja profülaktikat allopurinooliga hüperurikeemia ennetamiseks.

Doksoorubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada uriini värvuse muutumist punaseks. Patsiente tuleb teavitada, et see ei kujuta endast ohtu tervisele.

Luuüdi depressiooni või põsehaavandite esinemise või tekkimise korral ei tohi manustamist korrata. Sellele võib eelneda ettehoiatav põletustunne põses, mistõttu selle sümptomi esinemisel ei ole korduv manustamine soovitatav.

Nahareaktsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid:

Sageli esineb alopeetsiat ja habeme kasvu katkemist. See soovimatu toime on tavaliselt pöörduv ja kõik karvad kasvavad täielikult tagasi kahe kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Samuti võib esineda nahaõhetust, naha ja küünte hüperpigmentatsiooni, valgustundlikkust ja kiiritatud naha ülitundlikkust (kiirguse tagasilöögi fenomen).

Harvadel juhtudel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid. Doksoorubitsiiniga ravitud patsientidel on teatatud urtikaariast ja anafülaksiast; nende reaktsioonide nähud või sümptomid võivad varieeruda nahalööbest ja kihelusest kuni palaviku, külmavärinate ja šokini. Samuti on teatatud "käe-jala sündroomist" (palmoplantaarne erütrodüsesteesia või akraalne erüteem).

Naatrium

Ravim sisaldab 0,15 mmol (3,5 mg) naatriumi 1 ml kohta. Seda tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul. Selle ravimi erinevad pakendi suurused sisaldavad järgmisi naatriumi koguseid.

5ml viaal	See pakendi suurus sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".
10 ml viaal	See pakendi suurus sisaldab 35,42 mg naatriumi, mis on võrdne 1,77%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.
25 ml viaal	See pakendi suurus sisaldab 88,55 mg naatriumi, mis on võrdne 4,43%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.
50 ml viaal	See pakendi suurus sisaldab 177,10 mg naatriumi, mis on võrdne 8,85%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.
100 ml viaal	See pakendi suurus sisaldab 354,20 mg naatriumi, mis on võrdne 17,71%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksoorubitsiini kardiotoxilisust suurendab teiste antratsükliinide või teiste potentsiaalselt kardiotoxilisete ravimite (nt 5-fluorouratsiil, tsüklofosfamiid või paklitaksel) varasem või samaaegne kasutamine või kasutamine koos ravimitega, mis mõjutavad südame funktsiooni (nagu kaltsiumikanali blokaatorid). Kui doksoorubitsiini kasutatakse koos ülalmainitud ainetega, tuleb hoolikalt jälgida südamefunktsiooni.

Trastuzumabi kasutamine kombinatsioonis antratsükliinidega (nagu doksoorubitsiin) on seotud kõrge kardiotoxilisuse riskiga. Trastuzumabi ja antratsükliin ei tohi praegu koos kasutada, välja arvatud hästi kontrollitud kliinilistes uuringutes koos südamefunktsiooni jälgimisega (vt lõik 4.4).

Doksorubitsiini hepatotoksilisust võivad suurendada teised hepatotoksilised ravi modaalsused (nt 6-merkaptopuriin).

Doksorubitsiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP450) abil ning see on Pgp transporteri substraat. Samaaegne manustamine koos CYP450 ja/või Pgp inhibiitoritega võib suurendada doksorubitsiini kontsentratsiooni plasmas ja seega suurendada toksilisust. Manustamine koos CYP450 indutseerijatega, nagu rifampitsiin, barbituraadid ja naistepuna ürt, võib vastupidi langetada doksorubitsiini kontsentratsiooni plasmas ja vähendada selle efektiivsust.

Tsüklosporiin, CYP3A4 ja Pgp inhibiitor, suurendas doksorubitsiini AUC-d 55% ja doksorubitsiini AUC-d 350% võrra. Kombinatsioon võib nõuda annuse kohandamist. Avaldatud kirjandus viitab sellele, et tsüklosporiini lisamine doksorubitsiinile põhjustab raskemat ja pikemaajalist toksilisust kui ainult doksorubitsiini toksilisust. Kirjelatud on ka koomat ja/või epileptilisi krambihooget.

On näidatud ka, et tsimetidiin vähendab doksorubitsiini plasmakliirensit ja suurendab AUC-d.

Kui paklitakseeli manustatakse vahetult enne doksorubitsiini, võib see põhjustada doksorubitsiini kliirensi langust ja kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Mõned andmed näitavad, et see koostoime on vähem väljendunud, kui doksorubitsiini manustatakse enne paklitakseeli

Barbituraadid võivad põhjustada doksorubitsiini kliirensi kiirenemist plasmas, samaaegse fenütoiini manustamise tagajärjeks võib aga olla fenütoiini madalam tase plasmas.

Pärast doksorubitsiini samaaegset manustamist koos ritonaviiriga on teatatud doksorubitsiini kontsentratsiooni suurenemisest seerumis.

Doksorubitsiini ravi toksiline toime võib suurened kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega (nt tsütarabiin, tsisplatiin, tsüklofosfamiid). Seoses tsütarabiini kombinatsioonraviga võivad esineda jämesoole nekroos koos massiivse verejooksuga ja rasked infektsioonid.

Klosapiin võib suurendada doksorubitsiini hematoloogilise toksilisuse riski ja raskust.

Ravi ajal doksorubitsiiniga võib amfoteritsiin B olla märkimisväärselt nefrotoksiline.

Kuna doksorubitsiin metaboliseerub kiiresti ja elimineerub peamiselt sapiteede kaudu, võib teadaolevalt hepatotoksiliste kemoterapeutiliste ainete (nt merkaptopuriin, metotreksaat, streptosotsiin) samaaegne manustamine potentsiaalselt suurendada doksorubitsiini toksilisust ravimi hepaatilise kliirensi vähenemise tagajärjel. Kui samaaegne ravi hepatotoksiliste ravimitega on kohustuslik, peab doksorubitsiini annust kohandama.

Doksorubitsiin on kiirituse suhtes tugevasti sensibiliseeriv aine (radiosensibiliseerija) ja selle poolt põhjustatud tagasilöögifenomen võib olla eluohtlik. Mis tahes eelnev, samaaegne või järgnev kiiritusravi võib suurendada doksorubitsiini kardio- või hepatotoksilisust. See kehtib ka samaaegse ravi kohta kardio- või hepatotoksiliste ravimitega.

Doksorubitsiin võib põhjustada varasema tsüklofosfamiidi ravi poolt põhjustatud hemorraagilise tsüstiidi ägenemisi.

Ravi doksorubitsiiniga võib põhjustada kusiha taseme suurenemist seerumis, seetõttu võib olla vajalik kohandada kusiha sisaldust langetavate ravimite annust.

Doksorubitsiin võib vähendada suukaudselt manustatava digoksiini biosaadavust.

Ravi ajal doksorubitsiiniga ei tohi patsiente vaktsineerida, samuti tuleb vältida kontakti hiljuti poliomieliidi vastu vaktsineeritud isikutega.

Kliinilises uuringus täheldati doksorubitsiini AUC suurenemist 21%, kui seda manustati samaaegselt sorafenibiiga 400 mg kaks korda ööpäevas. Selle tulemuse kliiniline tähtsus on teadmata.

Doksorubitsiini ja varfariini samaaegse kasutamisega võib kaasneda kõrge INR-i ja sellest tuleneva verejooksu suurenenud risk. Vajalikuks võib osutuda varfariini annuse vähendamine, jälgides hoolikalt INR-i.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsütostaatilise toimetehhanismi põhjal kahtlustatakse, et doksorubitsiini põhjustab raseduse ajal manustamisel kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Doxorubicin Accordi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi doksorubitsiiniga.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada mitte rasestuda ravi ajal ning kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 7 kuud pärast viimast annust. Fertiilses eas naispartneritega meestel tuleb soovitada kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid doksorubitsiiniga ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast annust (vt lõik 4.4).

Imetamine

On teatatud, et doksorubitsiin eritub inimese rinnapiima. Ei saa välistada riski rinnaga toidetavale lapsele. Kuna doksorubitsiinvesinikkloriidi kasutamine on imetamise ajal vastunäidustatud, tuleb rinnaga toitmine katkestada doksorubitsiiniga ravi ajaks ja vähemalt kaheks nädalaks pärast viimast annust (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kuna doksorubitsiin on genotoksiline, võib sellel olla kahjulik toime fertiilsusele. Doksorubitsiiniga ravitavatel meestel soovitatakse enne ravi alustamist küsida nõu sperma külmsäilitamise (või krüopreservatsioon) kohta, kuna ravi doksorubitsiiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna iiveldust ja oksendamist esineb sageli, tuleb vältida autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi doksorubitsiiniga põhjustab tihti kõrvaltoimeid ja mõned nendest toimetest on piisavalt tõsised, et nõuda patsiendi hoolikat jälgimist. Kõrvaltoimete esinemissagedust ja liiki mõjutavad manustamise kiirus ja annus. Ägeda toksilisusega annust piirav kõrvaltoime on luuüdi supressioon, mis on siiski enamasti mööduv. Doksorubitsiini luuüdi/hematoloogilise toksilisuse kliinilised tagajärjed võivad olla palavik, infektsioonid, sepsis/septitseemia, septiline šokk, verejooksud, kudede hüpoksia või surm. Peaaegu kõigil patsientidel on täheldatud iiveldust ja oksendamist, samuti alopeetsiat.

Seoses doksorubitsiini raviga on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Esinemissagedused on määratletud järgmise konventsiooni alusel.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimete tabel	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Infektsioon
Sage	Sepsis
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (kaasa arvatud tsüstid ja polüübid)	
Harv	Sekundaarne äge müeloidleukeemia kombinatsioonis kasvajakasvatuste ravimitega, mis kahjustavad DNA-d (vt lõik 4.4), tuumori lüüsi sündroom
Teadmata	Äge lümfotsüütleukeemia, äge müeloidleukeemia
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatotoksilisus, maksaensüümide aktiivsuse mööduv tõus
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Leukopeenia, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine
Teadmata	Dehüdratsioon, hüperurikeemia
Silma kahjustused	
Sage	Konjunktiviit
Teadmata	Keratiit, suurenenud pisaravool
Südame häired	
Väga sage	Kardiotoksilisus
Sage	Südame paispuudulikkus, siinustahhükardia
Teadmata	Atrioventrikulaarne blokaad, tahhüarütmia, Hisi kimbu sääre blokaad
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Embolism
Teadmata	Šokk, verejooks, tromboflebiit, flebiit, kuumahood
Seedetrakti häired	
Väga sage	Limaskestast põletik/stomatiit, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage	Ösofagiit, kõhuvalu
Teadmata	Seedetrakti verejooks, erosiivne gastriit, koliit, limaskestast hüperpigmentatsioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, alopeetsia
Sage	Urtikaaria, lööve, naha hüperpigmentatsioon, küünte hüperpigmentatsioon
Teadmata	Valgustundlikkusreaktsioon, kiiriratud naha ülitundlikkus (kiirguse tagasilöögi fenomen), kihelus, nahahaigus

Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Intravesikaalse ravi korral võivad tekkida lokaalsed reaktsioonid (keemiline tsüstiit)
Teadmata	Kromatuuria ^a , äge neerupuudulikkus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Teadmata	Bronhospasm
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Teadmata	Amenorröa, azoospermia, oligospermia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreeksia, asteenia, külmavärinad
Sage	Infusioonikoha reaktsioon
Teadmata	Halb enesetunne
Uuringud	
Väga sage	Väljutusfraktsiooni vähenemine, elektrokardiogrammi muutused, transaminaaside aktiivsuse muutused, kehakaalu suurenemine ^b
^a Üks kuni kaks päeva pärast manustamist.	
^b Teatatud varase rinnavähiga patsientidel, kes said doksorubiini sisaldavat adjuvantravi (NSABP B-15 uuring)	

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Doksorubiini äge üleannustamine võib põhjustada müelosupressiooni (eeskätt leukopeenia ja trombotsütopeenia), üldiselt 10...15 päeva pärast üleannustamist, ja ägedaid kardiaalseid muutusi, mis võivad tekkida 24 tunni jooksul. Ravi hõlmab antibiootikumide intravenooset manustamist, granulotsüütide ja trombotsüütide ülekannet ning kaitsvat isolatsiooni ja südame kõrvaltoimete ravi. Tuleb kaaluda patsiendi paigutamist steriilsesse ruumi ja hemopoeesi kasvufaktori kasutamist.

Doksorubiini äge üleannustamine põhjustab samuti toksilisi toimeid seedetraktile (peamiselt mukosiit). Tavaliselt ilmneb see kiiresti pärast ravimi manustamist, kuid enamus patsiente paraneb sellest kolme nädala jooksul.

Krooniline üleannustamine kumulatiivse annusega üle 550 mg/m² suurendab riski kardiomiopaatia tekkeks ja võib viia südame paispuudulikkuseni.

Teiste antratsükliinide kasutamisel võib kuni kuus kuud pärast üleannustamist tekkida hiline südamepuudulikkus. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning südamepuudulikkuse sümptomite ilmnemisel ravida tavapäraselt digitaalsete preparaatide, diureetikumide, perifeersetes vasodilataatorite ja AKE inhibiitoritega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antratsükliinid ja sarnased ained, ATC-kood: L01DB01

Doksorubitsiin on antratsükliinantibiootikum. Toimemehhanism ei ole lõplikult välja selgitatud. Arvatakse, et doksorubitsiinvesinikkloriid avaldab antineoplastilist toimet läbi tsütotoksilise toimemehhanismi, eeskätt DNA valku interkaleerumise, ensüüm topoisomeraas II inhibeerimise ja reaktiivsete hapnikuühendite moodustamise teel. Kõigil neil on kahjustav toime DNA sünteesile: doksorubitsiini molekuli interkaleerumine põhjustab kõigi RNA ja DNA polümeraaside inhibeerimise, häirides aluse äratundmist ja järjekorra spetsiifikat. Topoisomeraas II inhibeerimine tekitab üksikuid ja topelttüvega vahesid DNA heeliksis. DNA lõhenemist põhjustab ka keemiline reaktsioon kõrgreaktiivsete hapnikuühenditega, nagu hüdroksüülradikaal OH[•]. Tagajärjeks on mutagenees ja kromosomaalsed aberratsioonid.

Doksorubitsiini toksilisuse spetsiifilisus on arvatavasti seotud peamiselt normaalse koe proliferatiivse aktiivsusega. Seega on luuüdi, seedetrakt ja sugunäärmed peamisteks normaalseteks kudedeks, mis saavad kahjustada.

Doksorubitsiini ja teiste antratsükliinide korral on ravi ebaõnnestumise oluliseks põhjuseks resistentsuse kujunemine. Proovides ületada rakulist resistentsust doksorubitsiini suhtes, on kaalutud kaltsiumikanali blokaatorite, nt verapamiili kasutamist, kuna peamine sihtmärk on rakumembraan. Verapamiil inhibeerib kaltsiumi transpordi aeglase kanali ja võib võimendada doksorubitsiini omastamist rakkude poolt. Doksorubitsiini ja verapamiili kombinatsiooni seostatakse raskete kardiotoksiliste toimetega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast doksorubitsiini manustamist pideva i.v. infusioonina (48...96 tunni või 21 päeva jooksul) väheneb üldjuhul maksimaalne plasmakontsentratsioon võrreldes infusiooni kestusega.

Intravesikaalsel instillatsioonil tungib doksorubitsiin vesikaalse limaskestast pindmisesse kihtidesse. Plasma tase jääb tavaliselt alla 2 ng/ml.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist elimineerub doksorubitsiin kiiresti verest ja jaotub laialdaselt kudedesse, sh kopsudesse, maksa, südamesse, põrna, lümfisõlmedesse, luuüdisse ja neerudesse. Jaotusruumala on ligikaudu 25 liitrit. Valkudega seondumise määr on 60...70%.

Doksorubitsiin ei läbi hematoentsefaalbarjääri, kuid aju metastaaside või leukeemilise tserebraalse disseminatsiooni esinemise korral võidakse saavutada suurem kontsentratsioon liigvoris.

Doksorubitsiin jaotub kiiresti astsiidivedelikku, kus see saavutab suurema kontsentratsiooni kui plasmas. Doksorubitsiin eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon ja eritumine

Doksorubitsiini eliminatsioon verest on kolmeefaasiline keskmiste poolväärtusaegadega 12 minutit (jaotumine), 3,3 tundi ja ligikaudu 30 tundi. Doksorubitsiin metaboliseerub maksas kiiresti. Peamine metaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne doksorubitsinool. Teised metaboliidid on deoksürubitsiini aglükoon-, glükuroniid- ja sulfaatkonjugaat. Ligikaudu 40...50% annusest eritub 7 päeva jooksul sapiga, sellest ligikaudu pool eritub muutumatul kujul ja ülejäänud metaboliitidena. Vaid 5...15% manustatud annusest eritub uriiniga.

Patsientide erigrupid

Kuna doksorubitsiin eritub peamiselt maksa kaudu, põhjustab maksafunktsiooni kahjustus ravimi aeglasemat eritumist, mille tagajärjeks on suurenenud retentsioon ning akumulatsioon plasmas ja kudedes. Üldiselt on soovitatav annust vähendada.

Kuigi renaalne eritumine on doksorubitsiini vähemtähtis eliminatsioonirada, võib raske neerukahjustus mõjutada üldist eliminatsiooni ja nõuda annuse vähendamist.

Uuringus rasvunud patsientidel (> 130% ideaalsest kehakaalust) vähenes doksorubitsiini kliirens ja suurenes poolväärtusaeg, võrreldes normaalkaalulise kontrollgrupiga. Rasvunud patsientidel võib olla vajalik annust kohandada.

Vähipatsientidel redutseeritakse doksorubitsiini adriamütsinooliks, mis on aktiivne tsütotoksiline aine. Seda vähenemist tunduvad katalüüsivat tsütoplasmaatilised nadph-sõltuvad aldo-keto reduktaasid, mida leidub kõigis kudedes ja mis mängivad olulist rolli doksorubitsiini üldise farmakokineetika määramisel.

Enamikus kudedes esinevad mikrosomaalsed glükosidaasid lõhustavad doksorubitsiini ja adriamütsinooli inaktiivseteks aglükoonideks. Seejärel võivad aglükoonid läbida 0-demetüülimise, millele järgneb konjugatsioon sulfaat- või glükuroniidestritega ning eritumine sapiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kirjanduse põhjal näitavad loomkatsed, et doksorubitsiin mõjutab fertiilsust, on embrüo- ja fetotoksiline ning teratogeenne. Teised andmed näitavad, et doksorubitsiin on mutageenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Doksorubitsiini ei tohi segada hepariiniga, kuna võib tekkida sade ja seda ei tohi segada 5-fluorouratsiiliga, kuna võib tekkida degradeerumine. Tuleb vältida pikaajalist kokkupuudet mis tahes aluselise pH-ga lahusega, kuna see viib ravimi hüdrolyüsini.

Kuni ei ole saadaval üksikasjalikku informatsiooni sobimatuse kohta, ei tohi doksorubitsiini segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid: 18 kuud.

Avatud viaalid: pärast viaali avamist kasutada otsekohe.

Ettevalmistatud infusioonilahused.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses või 5% glükoosi süstelahuses kuni 28 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 7 päeva jooksul temperatuuril 25 °C, kui ettevalmistamine toimus klaaskonteinerites, valguse eest kaitstult.

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 on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml

Infusioonilahuse kontsentratsioon on villitud 5 ml I tüüpi selgest tubulaarsest klaasist viaalidesse, mis on suletud klorobutüül steriliseerimiseks valmis kummikorgiga, millel on äratõmmatav alumiiniumist roosa sulgur.

10 ml

Infusioonilahuse kontsentratsioon on villitud 10 ml I tüüpi selgest tubulaarsest klaasist viaalidesse, mis on suletud klorobutüül steriliseerimiseks valmis kummikorgiga, millel on äratõmmatav alumiiniumist roosa sulgur.

25 ml

Infusioonilahuse kontsentratsioon on villitud 30 ml I tüüpi selgest valatud klaasist viaalidesse, mis on suletud klorobutüül steriliseerimiseks valmis kummikorgiga, millel on äratõmmatav alumiiniumist roosa sulgur.

50 ml

Infusioonilahuse kontsentratsioon on villitud 50 ml I tüüpi selgest valatud klaasist viaalidesse, mis on suletud klorobutüül steriliseerimiseks valmis kummikorgiga, millel on äratõmmatav alumiiniumist roosa sulgur.

100 ml

Infusioonilahuse kontsentratsioon on villitud 100 ml I tüüpi selgest valatud klaasist viaalidesse, mis on suletud klorobutüül steriliseerimiseks valmis kummikorgiga, millel on äratõmmatav alumiiniumist roosa sulgur.

Pakendi suurused:

- 1 x 5 ml viaal
- 1 x 10 ml viaal
- 1 x 25 ml viaal
- 1 x 50 ml viaal
- 1 x 100 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Doksorubitsiin on tugev tsütostaatikum, mida võivad välja kirjutada, ette valmistada ja manustada ainult professionaalid, keda on koolitatud ravimit ohutult kasutama. Doksorubitsiini käsitlemisel, ettevalmistamisel ja hävitamisel tuleb kinni pidada järgmistest juhistest.

Ettevalmistamine

1. Personal peab olema koolitatud ravimi käitlemise hea tehnika alal.
2. Rasedad personali liikmed tuleb eemaldada töölt selle ravimiga.
3. Doksorubitsiini käitlev personal peab kandma kaitseriietust: kaitseprille, kitlit, ühekordseid kindaid ja maske.
4. Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatud esemed, sh kindad, tuleb asetada eriti ohtlike jäätmete hävitamise kotti tuhastamiseks kõrgel temperatuuril (700 °C).
5. Kõik puhastusmaterjalid tuleb hävitada nii, nagu eespool viidatud.
6. Pärast kinnaste äravõtmist pesta alati käsi.

Saastumine

1. Kokkupuutel naha või limaskestadega pesta eksponeeritud piirkonda hoolikalt seebi ja veega või naatriumvesinikkarbonaadi lahusega. Mitte hõõruda siiski nahka kareda harjaga. Naha mööduva kipituse raviks võib kasutada mahedat kreemi.
2. Kui aine satub silma(desse), hoida silmalaug (-laud) avatuna ja loputada kahjustatud silmi rohke veega või tavalise naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega vähemalt 15 minuti jooksul. Seejärel tuleb konsulteerida arsti või silmaspetsialistiga.
3. Maha loksumise või lekkimise korral töödelda pinda 1% naatriumhüpokloriti lahusega või kõige kergemini fosfaatpuhvriga (pH >8), kuni lahus on eemaldatud. Kasutada lappi/svammi, mida hoitakse ettenähtud alas. Loputada kaks korda veega. Asetada kõik lapid plastikaatkotti ja sulgeda see tuhistamiseks.

Manustamine

Dokсорubitsiini intravenoosel (i.v.) manustamisel tuleb olla väga ettevaatlik; ravimit on soovitatav manustada kateetri kaudu koos vabalt voolava intravenoosse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega 2...15 minuti jooksul. See meetod minimeerib riski tromboosi või perivenoosse ekstravasatsiooni tekkeks (mis võib viia raske tselluliidi, vesikulatsiooni ja koe nekroosini) ning võimaldab samas loputada veeni pärast manustamist.

Ravimi jäägid, samuti kõik lahjendamisel ja manustamisel kasutatud materjalid tuleb hävitada vastavalt haigla standardprotseduuridele tsütotoksiliste ainete kohta, kehtiva ohtlike jäätmete hävitamise seadusandluse alusel.

Hävitamine

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Järgida tsütotoksiliste ainete käsitlemise juhiseid.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

690810

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.06.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.12.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2023