

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxorubicin Accord 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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 50 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg doksorubisiinihydrokloridia.

Jokainen 100 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg doksorubisiinihydrokloridia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Doksorubisiinia käytetään seuraavissa kasvainsairauksissa:

Esimerkkejä ovat:

- pienisoluisen keuhkosyöpä (SCLC)
- rintasyöpä
- pitkälle edennyt munasarjasyöpä
- virtsarakkoon annettuna virtsarakkosyövässä
- osteosarkooman neoadjuvantti- ja adjuvanttihoito
- aikuisten pitkälle edennyt pehmytkudossarkooma
- Ewingin sarkooma
- Hodgkinin tauti
- non-Hodgkin-lymfooma
- akuutti lymfaattinen leukemia
- akuutti myeloblastinen leukemia
- pitkälle edennyt multippeli myelooma
- pitkälle edennyt tai uusiutuva kohdun limakalvon karsinooma
- Wilmsin kasvain
- pitkälle edennyt papillaarinen/follikulaarinen kilpirauhassyöpä
- anaplastinen kilpirauhassyöpä
- pitkälle edennyt neuroblastooma.

Doksorubisiinia käytetään usein yhdistelmäkemoterapiassa yhdessä muiden sytostaattien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

Liuos annetaan 3–10 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon infuusioletkun kautta, jossa on vapaasti juoksevaa natriumkloridiliuosta 9 mg/ml- (0,9 %) tai glukoosi 50 mg/ml (5 %) infuusionestettä. Tämä antotapa minimoi tromboflebitin ja ekstravasaation riskin. Ekstravasaatio voi aiheuttaa vaikean paikallisen selluliitin, rakkuloiden muodostumisen ja kudoksen nekroosin. Suoraa laskimonsisäistä injektiota ei suositella ekstravasaatoriskin vuoksi, jota voi esiintyä, vaikka veren takaisinvirtaus olisikin riittävä neulalla aspiroidessa.

Laskimonsisäinen anto

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

Monoterapia

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

Yhdistelmähoito

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

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

Virtsarakkoon anto

Dokсорubisiinia voidaan antaa virtsarakkoon pinnallisen virtsarakkosyövän hoidossa ja uusiutumisen estämiseksi transuretraalisen resektion (T.U.R.) jälkeen potilaille, joilla uusiutumisen riski on suuri. Suositeltava annos virtsarakon pinnallisen syövän paikallishoidossa on 30–50 mg:aa 25–50 ml:ssa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä. Optimaalinen pitoisuus on noin 1 mg/ml. Liuoksen tulisi pysyä virtsarakossa 1–2 tunnin ajan. Tämän ajan kuluessa potilasta tulee kääntää 90 astetta 15 minuutin välein. Ei-toivottavan laimentumisen estämiseksi virtsaan potilasta tulee kehottaa olemaan juomatta mitään 12 tunnin ajan ennen hoitoa (tämän tulisi vähentää virtsan muodostusta noin 50 ml:aan tunnissa). Hoito voidaan toistaa yhden viikon – yhden kuukauden välein riippuen siitä, onko hoito terapeuttinen vai profylaktinen.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Koska dokсорubisiinihydrokloridi erittyy pääasiassa maksan ja sapen kautta, lääkevalmisteen eliminoituminen saattaa vähentyä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta tai sappinestevirtauksen

tukkeuma, jolloin seurauksena voisi olla vakavia myöhempää vaikutuksia.

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

Seerumin bilirubiinitaso	Suosittelava annos
1,2–3,0 mg/100 ml	50 %
3,1–5,0 mg/100 ml	25 %

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

Annostus lapsille

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

Ylipainoiset potilaat ja potilaat, joilla on luuytimeen infiltroitunut kasvain

Ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on luuytimeen infiltroitunut kasvain, voi olla tarpeen harkita pienennettyä aloitusannosta tai pidennettyä annosväliä (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, doksorubisiinihydrokloridille tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.

Laskimonsisäisen annon vasta-aiheet:

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

Virtsarakonsisäisen annon vasta-aiheet:

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

- yliherkkyys muille antrasykliineille tai antrakinoneille (ks. kohta 4.4)
- virtsatieinfektio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

- keuhkojen ja rintakehän röntgenkuvat ja EKG
- sydämen toiminnan säännöllinen tarkkailu (LVEF käyttämällä EKG:ta, sydämen kaikukuvausta(UCG) ja gammakuvausta (MUGA))
- suuontelon ja nielun päivittäinen tutkimus limakalvomuutosten varalta
- verikokeet: hematokriitti, verihiutalet, valkosolujen erotuslaskennat, AST, ALT, LDH, bilirubiini, virtsahappo.

Hoidon seuranta

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

Vasemman kammion toiminnan seuranta

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

Sydämen toiminta

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

Varhaiset (so. akuutit) tapahtumat: Doksorubisiiniin varhainen kardiotoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG:n poikkeavuuksina, kuten ei-spesifisinä ST-T-aallon muutoksina. Takyarytmiaa, mukaan lukien ennenaikaisia kammiosupistuksia, kammiotakykardiaa ja bradykardiaa, sekä eteis-kammiokatkosta ja haarakatkosta on myös raportoitu. Nämä oireet ovat yleensä osoitus akuutista ohimenevästä toksisuudesta. Nämä vaikutukset eivät yleensä ole merkki tämän jälkeisestä viivästyneen kardiotoksisuuden kehittymisestä, eivätkä yleensä anna aihetta doksorubisiinihoidon keskeyttämiseen. QRS-kompleksin madaltuminen ja leviäminen yli normaalirajojen saattaa olla osoitus doksorubisiinihydrokloridin aiheuttamasta kardiomyopatiasta. Potilailla, joilla LVEF-lähtöarvo on normaali (=50 %), 10 %:n lasku absoluuttisesta arvosta tai lasku alle 50 %:n kynnyksen on yleensä

osoitus sydämen vajaatoiminnasta ja tällaisessa tilanteessa on dokсорubisiinihydrokloridihoitoa harkittava huolella.

Myöhäiset (so. viivästyneet) tapahtumat: Viivästynyt sydäntoksisuus kehittyy tavallisesti myöhemmin dokсорubisiinihoidon jatkuessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, mutta tätäkin myöhäisempiä tapahtumia useiden kuukausien tai vuosienkin jälkeen hoidon päättymisestä on ilmoitettu. Viivästynyt sydänlihassairaus ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina, joita ovat mm. dyspnea, keuhkoedeema, edeema, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytmii. Lisäksi on ilmoitettu subakuutteja vaikutuksia, esim. sydänpussitulehdusta/sydänlihastulehdusta. Henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on vakavin antrasykliinien aiheuttamista sydänlihassairauksista, ja se edustaa lääkkeen kumulatiivista, annosta rajoittavaa toksisuutta.

Potilaiden sydämen toiminta on tutkittava ennen dokсорubisiinihoidon aloittamista ja potilaita on tarkkailtava koko hoidon ajan vaikean sydämen vajaatoiminnan esiintymisen riskin minimoimiseksi. Riskiä voidaan pienentää vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) säännöllisen tarkkailun avulla hoidon aikana ja lopettamalla dokсорubisiinin anto heti vajaatoiminnan ensimmäisten merkkien ilmaantuessa. Sopivia menetelmiä sydämen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktion) toistuvaan kvantitatiiviseen mittaukseen ovat MUGA (multi-gated radionuclide angiography) - tutkimus ja sydämen kaikukuvaus. Lähtötilanteessa suositellaan sydämen tutkimista EKG:llä ja joko MUGA:lla tai sydämen kaikukuvauksella erityisesti silloin, jos potilaalla on lisääntyneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä toistuvasti sydämen kaikukuvauksella erityisesti silloin, jos käytetään suuria kumulatiivisia antrasykliiniansioita. Samaa tutkimusmenetelmää tulee käyttää koko seuranta-ajan.

Sydämen vajaatoiminnan kehittymisen mahdollisuus, jonka arvioidaan olevan noin 1–2 % käytettäessä 300 mg/m²:n kumulatiivista annosta, lisääntyy hitaasti kumulatiivisen kokonaisannoksen noustessa 450–550 mg/m² tasolle. Sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski lisääntyy sen jälkeen voimakkaasti, ja suurimman kumulatiivisen annoksen 550 mg/m² ylittäminen ei ole suositeltavaa.

Kardiotoksisuuden riskitekijöitä ovat mm. aktiivinen tai inaktiivinen kardiovaskulaarinen sairaus, aikaisempi tai samanaikainen mediastinaali- ja/tai perikardiaalialueelle annettava sädehoito, aikaisempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla ja samanaikainen hoito lääkkeillä, jotka heikentävät sydämen supistumiskykyä, tai kardiotoksilla aineilla (esim. trastutsumabi) ja yli 70 vuoden ikä. Antrasykliinejä, mukaan lukien dokсорubisiini, ei pidä antaa yhdessä muiden kardiotoksisten lääkkeiden kanssa, ellei potilaan sydämen toimintaa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.5). Potilailla, jotka saavat antrasykliinejä muiden kardiotoksisten lääkehoitojen lopettamisen jälkeen, etenkin sellaisten, joilla on pitkä puoliintumisaika (kuten trastutsumabi), saattaa myös olla suurentunut kardiotoksisuuden riski. Trastutsumabin ilmoitetussa puoliintumisajassa on vaihtelua. Trastutsumabi saattaa säilyä verenkierrossa jopa seitsemän kuukautta. Tästä syystä lääkäreiden tulisi välttää antrasykliinipohjaisen hoidon aloittamista jopa seitsemän kuukautta trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, mikäli mahdollista. Jos tämä ei ole mahdollista, potilaan sydämen toimintaa tulee seurata huolellisesti.

Sydämen toimintaa täytyy seurata huolellisesti potilailla, jotka saavat suuria kumulatiivisia annoksia, ja potilailla, joilla on riskitekijöitä. Dokсорubisiinin aiheuttamaa kardiotoksisuutta saattaa ilmetä pienemmälläkin kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla kardiotoksisuuden riskitekijöitä vai ei.

Lisähoidon hyödyt ja mahdolliset riskit tulee punnita huolellisesti sydämen vajaatoimintaa sairastavien kohdalla.

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja nuorilla on lisääntynyt viivästyneen kardiotoksisuuden kehittymisen riski dokсорubisiinin

annon jälkeen. Naisilla saattaa olla suurempi riski kuin miehillä. Sydämen toiminnan säännöllinen arviointi seurantakäyntien avulla on suositeltavaa tämän vaikutuksen tarkkailemiseksi.

Dokсорubisiin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on todennäköisesti additiivista.

Maksan toiminta

Dokсорubisiin eliminoituu pääasiallisesti maksan ja sapen kautta. Seerumin kokonaisbilirubiini tulee määrittää ennen dokсорubisiinihoitoa ja hoidon jälkeen ja annostusta täytyy pienentää potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Potilailla, joilla bilirubiiniarvot ovat koholla, saattaa lääkkeen puhdistuma olla hidastunut, johon liittyy kokonaistoksisuuden lisääntyminen. Näillä potilailla suositellaan pienempien annosten käyttöä (ks. kohta 4.2).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei saa antaa dokсорubisiiiniä (ks. kohta 4.3).

Hematologinen ja luuydintoksisuus

Muiden sytotoksisten lääkkeiden tavoin dokсорubisiin saattaa aiheuttaa luuydinlaman. Hematologiset profiilit, mukaan lukien valkosolujen, punasolujen ja verihiutaleiden kokonais- ja erittelylaskenta, on määritettävä ennen kutakin dokсорubisiinilla annettavaa hoitosykliä ja syklin jälkeen.

Annosriippuvainen palautuva leukopenia ja/tai granulositypenia (neutropenia) on dokсорubisiinin hematologisen toksisuuden pääasiallinen ilmenemismuoto ja on tämän lääkkeen yleisin akuutti annosta rajoittava toksisuus. Leukopenia ja neutropenia voivat olla vaikeita (ja ovat yleensä vaikeampia korkea-annoksilla hoidoilla).

Leukopenia ja neutropenia tavoittavat huippunsa yleensä 10–14 vuorokauden jälkeen annosta, ja valkosolu-/neutrofiilimäärät palautuvat useimmissa tapauksissa normaalille tasolle 21. vuorokautteen mennessä annon jälkeen niiden potilaiden kohdalla, joiden luuytimen uusiutumiskyky on normaalia. Jos vaikeaa luuydinlamaa esiintyy, sopiva luuydinhoito (perifeeriset kantasolut ja/tai kantasoluryhmiä stimuloivat kasvutekijät [CSF]) saattaa olla tarpeen.

Trombositypeniaa ja anemiaa saattaa myös esiintyä. Vaikean luuydinlaman kliinisiä seuraamuksia ovat kuume, infektiot, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia ja kuolema. Antibioottia tulee antaa laskimoon välittömästi, jos kuumeista neutropeniaa esiintyy.

Sekundaarinen leukemia

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

Virtsarakkoon anto

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

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

Ekstravasaatio

Laskimon ulkopuolelle injektoiminen aiheuttaa paikallisen nekroosin ja laskimontukkotulehduksen. Polttava tunne infuusioneulan pistokohdan alueella on laskimonviereisen annon merkki. Jos ekstravasaatio tapahtuu, on infuusio tai injektio lopetettava välittömästi. Neula tulee jättää paikoilleen lyhyeksi ajaksi ja poistaa lyhyen aspiraation jälkeen. Aloita ekstravasaatiotapauksessa

deksratsoksaanin laskimonsisäinen infuusio korkeintaan kuuden tunnin kuluttua ekstravasaatiosta (ks. deksratsoksaanin valmisteyhteenvedosta tietoja annostuksesta ja muita lisätietoja). Jos deksratsoksaani on vasta-aiheista, suositellaan 99-prosenttisen dimetyylisulfoksidin (DMSO) paikallista antoa kyseessä olevaa aluetta kaksi kertaa suuremmalle alueelle (neljä tippaa 10 cm²:n ihoalueelle) toistettuna kolme kertaa vuorokaudessa vähintään 14 vuorokauden ajan. Haavan puhdistamista (débridement) tulee harkita, jos se on välttämätöntä. Antagonistisen mekanismin vuoksi alue tulee viilentää DMSO:n käytön jälkeen (vasokonstriktio vs. vasodilataatio) mm. kivun vähentämiseksi. Älä käytä DMSO:ta potilaille, jotka saavat deksratsoksaania antrasykliinien aiheuttaman ekstravasaation hoitamiseksi. Muiden toimenpiteiden on kirjallisuudessa katsottu olevan kiistanalaisia eikä niillä ole selvää merkitystä.

Sädehoito

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

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus, heikentynyt hedelmällisyys (ks. kohta 4.6)

Doksorubisiinilla voi olla genotoksisia vaikutuksia. Doksorubisiini saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä hoidon aikana. Naisilla doksorubisiini saattaa aiheuttaa amenorreaa. Vaikka ovulaatio ja menstruaatio näyttäisivät palautuvat hoidon päättymisen jälkeen, vaihdevuodet saattavat alkaa ennenaikaisesti.

Doksorubisiini oli haitallista urosten sukupuolielimille eläinkokeissa, ja johti kivesten surkastumiseen, siemenjohdinten hajanaiseen rappeutumiseen ja hypospermiaan.

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. Doksorubisiinihoito saavien miesten tulee käyttää tehokkaita ehkäisy menetelmiä.

Alkio- ja sikiötoksisuus

Doksorubisiini voi aiheuttaa genotoksisuutta. Sekä miesten että naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä doksorubisiinihoidon aikana ja tietyn aikaa hoidon päättymisen jälkeen. Potilaita, jotka haluavat saada lapsia hoidon päättymisen jälkeen, täytyy tarvittaessa neuvoa käymään perinnöllisyysneuvonnassa, jos sitä on saatavilla (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Ruoansulatuselimistön toksisuus

Mukosiittia (pääasiassa stomatiittia, mutta harvemmin esofagiittia) voi esiintyä potilailla doksorubisiinihoidon aikana. Mukosiitin kliinisiä merkkejä ja oireita ovat mm. kipu ja ärsytyksen tunne, eryteema, pinnalliset haavaumat / haavaumat (usein kielen koko lateraalaisella osalla ja kielenalaisella limakalvolla), verenvuoto ja infektiot. Stomatiittia esiintyy yleensä pian lääkevalmisteen annon jälkeen, ja se voi vaikeissa tapauksissa kehittyä limakalvohaavaumaksi muutaman vuorokauden sisällä. Useimmissa tapauksissa tämä häviää suurin piirtein hoidon kolmanteen viikkoon mennessä. Pahoinvointia, oksentelua ja ajoittaista ripulia ja vatsakipua voi esiintyä. Vaikea oksentelu ja ripuli voivat johtaa nestehukkaan.

Pahoinvointia ja oksentelua voidaan estää tai helpottaa sopivalla pahoinvointilääkkeellä.

Paksusuolen ja erityisesti umpisuolen haavaumia ja nekroosia on kuvattu potilailla, joilla on akuutti ei-lymfoblastinen leukemia, ja joita on hoidettu kolmen päivän jaksoissa doksorubisiinilla yhdessä sytarabiinin kanssa. Nämä voivat aiheuttaa verenvuotoa tai vakavia infektioita, jotka voivat joskus olla hengenvaarallisia.

Syöpähoidot

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

Rokotteet

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

Muut

Doksorubisiinin systeeminen puhdistuma on vähentynyt ylipainoisilla potilailla (so. > 130 % ihannepainosta). Jos tällaiset potilaat saavat täyden annoksen, heitä tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä

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

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

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

Iho-oireet ja yliherkkyysoireet:

Alopesiaa ja parrankasvun pysähtymistä esiintyy yleisesti. Tämä haittavaikutus korjautuu yleensä, ja karvoituksen kasvu palautuu täysin 2–3 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä.

Punastumista, ihon ja kynsien värimuutoksia, valoherkkyyttä ja säteilytetyn ihon yliherkistymistä (sädehoidon jälkeiset reaktiot) voi myös esiintyä.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä yliherkkyysoireitä. Urtikariaa ja anafylaksiaa on raportoitu doksorubisiinia saaneilla potilailla. Näiden merkkien ja reaktioiden oireet voivat vaihdella ihottumasta ja kutinasta kuumeeseen, vilunväristyksiin ja sokkiin. Käsi-jalkaoireyhtymää (palmoplantaarinen erytrodysesiesia tai akraalinen eryteema) on myös raportoitu.

Natrium

Yksi ml tätä lääkevalmistetta sisältää 0,15 mmol (3,5 mg) natriumia. Niukkasuolaista ruokavaliota

noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon. Tämän lääkkeen eri pakkauskoot sisältävät seuraavat määrät natriumia:

5 ml:n injektiopullo	Tämä pakkauskoko sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".
10 ml:n injektiopullo	Tämä pakkauskoko sisältää 35,42 mg natriumia, mikä vastaa 1,77 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
25 ml:n injektiopullo	Tämä pakkauskoko sisältää 88,55 mg natriumia, mikä vastaa 4,43 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
50 ml:n injektiopullo	Tämä pakkauskoko sisältää 177,10 mg natriumia, mikä vastaa 8,85 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
100 ml:n injektiopullo	Tämä pakkauskoko sisältää 354,20 mg natriumia, mikä vastaa 17,71 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Trastutsumabin käyttöön yhdessä antrasykliinien (kuten doksorubisiinin) kanssa liittyy suuri sydäntoksisuuden riski. Trastutsumabia ja antrasykliinejä ei tällä hetkellä saa käyttää yhdessä, paitsi hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa sydämen toimintaa seurataan (ks. kohta 4.4).

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

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

CYP3A4:n ja Pgp:n estäjä siklosporiini lisäsi doksorubisiinin AUC:tä 55 %:lla ja doksorubisiinin 350 %:lla. Annosta täytyy ehkä säätää tämän yhdistelmän käytön yhteydessä. Julkaistu kirjallisuus viittaa siihen, että siklosporiinin lisääminen doksorubisiinin aiheuttaa vaikeampaa ja pitkäaikaisempaa toksisuutta kuin doksorubisiinin toksisuus yksinään. Koomaa ja/tai epileptisiä kouristuskohtauksia on myös kuvattu.

Simetidiinin on myös osoitettu vähentävän doksorubisiinin plasmapuhdistumaa ja lisäävän sen AUC:tä.

Paklitakselin anto pian ennen doksorubisiinia saattaa vähentää doksorubisiinin puhdistumaa ja lisätä sen plasmapitoisuutta. Joidenkin tietojen perusteella tämä yhteisvaikutus on heikompi, kun doksorubisiinia annetaan ennen paklitakselia.

Barbituraatit saattavat nopeuttaa doksorubisiinin plasmapuhdistumaa, kun taas fenytoiinin samanaikainen anto saattaa laskea plasman fenytoinitasoa.

Dokso­rubisiinin ja rito­naviirin samanaikaisen annon jälkeen raportoitiin seerumin dokso­rubii­nipo­it­oi­suuk­si­en nousua.

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

Klotsapiini saattaa lisätä dokso­rubisiinin aiheuttaman hematologisen toksisuuden riskiä ja vakavuutta.

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

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

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

Dokso­rubisiinin saattaa pahentaa aikaisemmin annetun syklofosfamidihoitoon aiheuttamaa hemorragista kystiittiä.

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

Dokso­rubisiinin saattaa vähentää digoksiinin oraalista hyötyosuutta.

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

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

Dokso­rubisiinin ja varfariinin samanaikaiseen käyttöön voi liittyä INR-arvojen kohoamisen ja siitä aiheutuvan verenvuodon suurentunut riski. Varfariiniannoksen pienentäminen voi olla välttämätöntä, ja INR-arvoja tulee tarkkailla huolellisesti.

4.6 He­del­mäl­lisyy­ys, ras­kaus ja ime­ty­s

Ras­kaus

Sytostaattisen vaikutusmekanismin perusteella dokso­rubisiinin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, kun sitä annetaan raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Doxorubicin Accordia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä dokso­rubisiinihoidoa.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä hoidon aikana ja

käyttämään tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään seitsemän kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Miehiä, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä doksorubisiinihoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta viimeisen annoksen 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 ja vähintään kahden viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Koska doksorubisiini on genotoksinen, sillä voi olla haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen. Doksorubisiinihoitoa saavia miehiä kehoitetaan pyytämään neuvoa sperman pakastesäilytyksestä ennen hoitoa, sillä doksorubisiinin käyttöön saattaa liittyä palautumattoman hedelmättömyyden riski.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 potilaan tilaa on syytä seurata huolellisesti. Haittavaikutusten esiintyvyyksiä ja tyyppiä 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.

Doksorubisiinihoidon yhteydessä on raportoitu seuraavia haittatapahtumia.

Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokittelua:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutustaulukko	
Infektiot	
Hyvin yleinen	Infektio
Yleinen	Sepsis
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Harvinainen	Sekundaarinen akuutti myeloidi leukemia annettaessa yhdessä DNA:ta vaurioittavien syöpälääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4), tuumorilyysioireyhtymä

Tuntematon	Akuutti lymfosyyttinen leukemia, akuutti myeloinen leukemia
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksatoksisuus, maksaentsyymitasojen ohimenevä nousu
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Leukopenia, neutropenia, anemia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Anafylaktinen reaktio
Aineenväihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus
Tuntematon	Kuivuminen, hyperurikemia
Silmät	
Yleinen	Konjunktiviitti
Tuntematon	Keratiitti, lisääntynyt kyyneleritys
Sydän	
Hyvin yleinen	Kardiotoksisuus
Yleinen	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sinustakykardia
Tuntematon	Eteiskammiokatkos, takyarytmia, haarakatkos
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Embolia
Tuntematon	Sokki, verenvuoto, tromboflebiitti, flebiitti, kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus/stomatiitti, ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleinen	Esofagiitti, vatsakipu
Tuntematon	Gastrointestinaalinen verenvuoto, erosiivinen gastriitti, koliitti, limakalvojen värimuutokset
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	Palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä, alopesia
Yleinen	Nokkosihottuma, ihon hyperpigmentaatio, kynsien hyperpigmentaatio

Tuntematon	Valoherkkyysreaktiot, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyysreaktio (recall-ilmiö), kutina, iho-ongelmat
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	Paikallisia reaktioita (kemiallinen kystiitti) voi ilmetä, kun lääkettä annetaan virtsarakkoon
Tuntematon	Kromaturia ^a , akuutti munuaisten vajaatoiminta
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Tuntematon	Bronkospasmi
Sukupuolielimet ja rinnat	
Tuntematon	Amenorrea, atsoospermia, oligospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume, voimattomuus, vilunväristykset
Yleinen	Pistoskohdan reaktiot
Tuntematon	Huonovointisuus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Pienentynyt ejektiofraktio, poikkeava EKG, poikkeavat transaminaasiarvot, painonnousu ^b
<p>a 1–2 vuorokauden ajan infuusion jälkeen.</p> <p>b Raportoitu potilailla, joilla on varhaisvaiheen rintasyöpä ja jotka saavat, doksorubisiinia sisältävää adjuvanttihoitoa (NSABP B-15 -tutkimus).</p>	

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

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

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

Krooninen yliannostus, jossa kumulatiivinen annos ylittää 550 mg/m², lisää kardiomyopatian riskiä ja saattaa aiheuttaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa.

Viivästynyt sydämen vajaatoiminta saattaa ilmetä muiden antrasykliinien kanssa vasta kuuden kuukauden kuluttua yliannostuksesta. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja sydämen vajaatoiminnan merkkien ilmaantuessa heitä on hoidettava tavanomaisesti digitalisvalmisteilla, diureeteilla, ääreisverisuonia laajentavilla lääkkeillä ja ACE:n estäjillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Dokсорubisiini on antrasykliinantibiootti. Sen toimintamekanismia ei ole täysin selvitetty. Oletetaan, että dokсорubisiinihydrokloridi ehkäisee syöpää sytotoksisen toimintamekanismin avulla, erityisesti interkaloitumalla DNA:han, estämällä topoisomeraasi II -entsyymiä ja muodostamalla reaktiivisia happiyhdisteitä (ROS). Kaikilla näillä on haitallinen vaikutus DNA-synteesiin: dokсорubisiinimolekyylin interkalaatio johtaa RNA- ja DNA-polymeraasien estoon häiritsemällä emästen tunnistusta ja sekvenssin spesifisyyttä. Topoisomeraasi II:n estyminen vaurioittaa DNA-heliksien yksittäis- ja kaksoisrihmoja. DNA:n katkeaminen perustuu myös hyvin reaktiivisten happilajien, kuten hydroksyyliiradikaalin OH[•], kanssa tapahtuvaan kemialliseen reaktioon. Seurauksena ovat mutageneesi ja kromosomaaliset poikkeavuudet.

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun dokсорubisiinia annetaan jatkuvana laskimoinfuusiona (48–96 tuntia kestäväenä tai 21 vuorokauden aikana), huippupitoisuudet plasmassa vähenevät yleensä suhteessa infuusion keston.

Rakonsisäisessä instillaatiossa dokсорubisiini läpäisee virtsarakon limakalvon. Plasmapitoisuudet ovat yleensä alle 2 ng/ml.

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Erityisväestöt

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

Vaikka doksorubisiinin munuais erityis on vähäistä, vaikea munuaisten vajaatoiminta voi vaikuttaa kokonaiseliminaatioon ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kirjallisuudessa mainitut eläintutkimukset osoittavat, että doksorubisiini vaikuttaa hedelmällisyyteen, ja että se on alkio- ja sikiötoksinen sekä teratogeeninen. Muut tiedot osoittavat, että doksorubisiini on mutageeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Doksorubisiinia ei tule sekoittaa hepariinin kanssa, sillä se saattaa aiheuttaa sakan muodostumista, eikä sitä tule sekoittaa 5-fluorourasiilin kanssa, sillä se saattaa johtaa doksorubisiinin hajoamiseen. Pitkittynyttä kontaktia minkä tahansa emäksisen pH:n omaavan liuoksen kanssa tulee välttää, sillä se

aiheuttaa lääkeaineen hydrolyysin.

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

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot: 18 kuukautta

Avatut injektiopullot: Valmiste tulee käyttää välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

Käyttövalmiiksi saatetut infuusioliuokset:

Kemiallisen ja fysikaalisen käyttöstabiiliuden on 0,9 prosenttiseen natriumkloridi- ja 5-prosenttiseen glukosiliuokseen sekoitettuna osoitettu olevan korkeintaan 28 vuorokautta 2–8 °C:een lämpötilassa ja korkeintaan seitsemän vuorokautta 25 °C:een lämpötilassa, kun liuos on valmistettu lasipulloissa, jotka on suojattu valolta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa 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 injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

5 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pakattu 5 ml:n, tyypin I kirkkaasta putkimaisesta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylimikromista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaaleanpunaisella repäisysinetillä.

10 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pakattu 10 ml:n, tyypin I kirkkaasta putkimaisesta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylimikromista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaaleanpunaisella repäisysinetillä.

25 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pakattu 30 ml:n, tyypin I kirkkaasta muotoillusta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylimikromista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaaleanpunaisella repäisysinetillä.

50 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pakattu 50 ml:n, tyypin I kirkkaasta muotoillusta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylimikromista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaaleanpunaisella repäisysinetillä.

100 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on pakattu 100 ml:n, tyypin I kirkkaasta muotoillusta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylimikromista valmistetulla tulpalla ja alumiinisella vaaleanpunaisella repäisysinetillä.

Pakkauskoot:

- 1 x 5 ml:n injektiopullo
- 1 x 10 ml:n injektiopullo
- 1 x 25 ml:n injektiopullo
- 1 x 50 ml:n injektiopullo
- 1 x 100 ml:n injektiopullo

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi (ja muut käsittelyohjeet)

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

Valmistus

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

Kontaminaatio

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

Anto

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

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

Hävittäminen

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25588

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.05.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 10 mg doxorubicinhydroklorid.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 20 mg doxorubicinhydroklorid.

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 50 mg doxorubicinhydroklorid.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 100 mg doxorubicinhydroklorid.

Varje 100 ml injektionsflaska innehåller 200 mg doxorubicinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller natrium 3,5 mg/ml (0,15 mmol).

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Produkten är en genomskinlig, röd lösning med ett pH-värde mellan 2,5 och 3,5 och en osmolalitet på 270–320 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Doxorubicin är indicerat för följande neoplastiska sjukdomar:

Exempel:

- Småcellig lungcancer
- Bröstcancer
- Långt framskridet äggstockskarcinom
- Intravesikalt för cancer i urinblåsan
- Neoadjuvant och adjuvant behandling av osteosarkom
- Långt framskridet mjukdelssarkom hos vuxna
- Ewings sarkom
- Hodgkins sjukdom
- Non Hodgkins lymfom
- Akut lymfatisk leukemi
- Akut myeloblastisk leukemi
- Långt framskridet multipelt myelom
- Långt framskridet eller återkommande endometriecarcinom
- Wilms tumör
- Långt framskriden papilläer eller follikulär cancer i sköldkörteln
- Anaplastisk cancer i sköldkörteln
- Långt framskridet neuroblastom

Doxorubicin används ofta tillsammans med cellgiftsbehandling med andra cytotoxiska läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doxorubicin injektion ska endast ges under övervakning av läkare med dokumenterad erfarenhet från behandling med cytotoxiska läkemedel. Patienterna måste vidare övervakas noga och ofta under behandlingen (se avsnitt 4.4).

På grund av risken för **kardiomyopati**, ofta med dödlig utgång, måste riskerna för den enskilda patienten noga vägas mot fördelarna före varje behandling.

Doxorubicin ges endast intravenöst och intravesikalt och ska inte ges oralt, subkutant, intramuskulärt eller intratekalt. Doxorubicin kan ges intravenöst som bolus på kort tid, som kort infusion under högst en timme eller som kontinuerligt dropp i högst 96 timmar.

Lösningen ges genom en fritt rinnande intravenös infusion av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektioner eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektioner på 3–10 minuter. På detta sätt minskas risken för tromboflebit eller perivenös extravasering som kan leda till allvarliga lokala celluliter, blåsbildning och vävnadsnekros. Direkt intravenös injektion rekommenderas inte på grund av risken för extravasering. Sådan kan uppkomma även då blodflödet kommer igång i tillräcklig utsträckning när nålen dras ut.

Intravenös administrering:

Doxorubicindosen varierar beroende på behandlingsdos, allmäntillstånd och tidigare behandlingar. Behandlingsschemat för administrering av doxorubicinhydroklorid kan variera beroende på indikation (solida tumörer eller akut leukemi) och användning för den särskilda behandlingen (som monoterapi, kombinationsterapi med andra cytotoxiska läkemedel eller som en del av en mängd olika ingrepp som innefattar kombination av cellgifts-, kirurgisk, strålnings- och hormonbehandling).

Monoterapi

Dosen beräknas vanligen utifrån kroppsytan (mg/m^2). När doxorubicin ges som monoterapi rekommenderas med detta beräkningssätt en dos om 60–75 mg/m^2 kroppsytan var tredje vecka.

Kombinationsterapi

När doxorubicinhydroklorid ges tillsammans med andra tumörshämmande läkemedel med överlappande toxicitet (t.ex. intravenös högdosbehandling med cyklofosamid eller liknande antracykliner som daunorubicin, idarubicin och/eller epirubicin) bör dosen minskas till 30–60 mg/m^2 var tredje till fjärde vecka.

Patienter som inte kan ges full dos (t.ex. på grund av immunhämning eller hög ålder) kan som alternativ dos få 15–20 mg/m^2 kroppsytan per vecka.

Intravesikal administrering:

Doxorubicin kan ges intravesikalt för behandling av ytliga karcinom i urinblåsan eller som profylax för att förhindra återkomst av tumör efter transuretral resektion (TUR) hos patienter med hög risk för återkommande karcinom. Den rekommenderade dosen doxorubicinhydroklorid för lokal intravesikal behandling av ytliga blåstumörer är 30–50 mg i 25–50 ml 9 mg/ml (0,9 %) koksaltlösning per instillation. Den optimala koncentrationen är ca 1 mg/ml. Lösningen bör hållas kvar i urinblåsan i 1–2 timmar och patienten bör under denna period vändas 90° var femtonde minut. För att undvika att preparatet oavsiktligt späds med urin bör patienten avstå från vätskeintag i 12 timmar före behandlingen (vilket bör minska urinproduktionen till ca 50 ml/h). Instillationen kan upprepas med en veckas upp till en månads mellanrum, beroende på om behandlingen är terapeutisk eller profylaktisk.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Doxorubicinhydroklorid utsöndras normalt genom levern och gallan och utsöndringen kan minska hos patienter med nedsatt leverfunktion eller försämrat gallflöde, vilket kan leda till svåra sekundära

effekter.

Den vanliga dosjusteringen som rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion bestäms utifrån koncentrationen av serumbilirubin enligt följande:

Serumbilirubin	Rekommenderad dos
1,2–3,0 mg/100 ml	50 %
3,1–5,0 mg/100 ml	25 %

Doxorubicin är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Patienter med njurinsufficiens (GFR < 10 ml/min) bör endast ges 75 % av planerad dos.

För att förebygga kardiomyopati ska den rekommenderade kumulativa totala livstidsdosen doxorubicin (jämfört liknande läkemedel som daunorubicin) inte vara högre än 450–550 mg/m² kroppsytta. För patienter med samtidig hjärtsjukdom som får strålningsbehandling riktad mot mediastinum **och/eller hjärta, som tidigare behandlats med alkylerande läkemedel samt patienter med hög risk (med arteriell hypertoni i mer än fem år med tidigare koronär, valvulär eller myokardiell hjärtskada, över 70 år)** är maximaldosen 400 mg/m² kroppsytta. Dessa patienters hjärtfunktion ska kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Dosering för barn

Dosen hos barn kan behöva minskas. Var god kontrollera behandlingsprotokoll och specialistlitteratur.

Överviktiga patienter och patienter med neoplastisk benmärgsinfiltration

Överviktiga patienter och patienter med neoplastisk benmärgsinfiltration kan behöva en lägre startdos eller längre intervall mellan behandlingscyklerna (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen doxorubicinhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kontraindikationer vid intravenös administrering:

- Överkänslighet mot antracenedioner eller andra antracykliner
- Uttalat kvarstående myelosuppression och/eller allvarlig stomatit orsakad av tidigare cytostatikabehandling och/eller strålning
- Tidigare behandling med maximala kumulativa doser av doxorubicin och/eller andra antracykliner (t.ex. daunorubicin, epirubicin, idarubicin) och antracenedioner (se avsnitt 4.4)
- Allmäninfektion
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Allvarliga arytmier, hjärtsvikt, tidigare hjärtinfarkt, akut inflammatorisk hjärtsjukdom
- Amning (se avsnitt 4.6)

Kontraindikationer vid intravesikal administrering:

- Invasiva tumörer som har trängt igenom blåsväggen (över T1)
- Inflammation i urinblåsan
- Hematuri (blod i urinen)
- Svår insättning av urinkateter (t.ex. vid större tumörer i urinblåsan)
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Överkänslighet mot andra antracykliner eller antracenedioner (se avsnitt 4.4)

- Urinvägsinfektioner

4.4 Varningar och försiktighet

Doxorubicininjektioner ska endast ges under övervakning av läkare med dokumenterad erfarenhet från behandling med cytotoxiska läkemedel för intravenös eller intravesikal behandling. Doxorubicinhydroklorid kan potentiellt öka toxiciteten hos annan behandling mot cancer (se avsnitt 4.5). Noggrann observation av eventuella kliniska komplikationer krävs, särskilt hos äldre patienter, patienter som tidigare haft hjärtsjukdom, patienter med benmärgshämning, patienter som tidigare behandlats med antracykliner eller patienter som fått strålning riktad mot mediastinum.

Inledande doxorubicinbehandling ska ske under noggrann observation och omfattande laboratorieövervakning av patienten. Det rekommenderas därför att patienten läggs in på sjukhus, åtminstone under behandlingens första del. Doxorubicin kan orsaka infertilitet under behandlingen.

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

Följande tester och undersökningar rekommenderas före eller under behandling med doxorubicin (hur ofta testerna och undersökningarna utförs beror på patientens allmäntillstånd, dos och åtföljande behandling):

- Röntgen av lungor och bröstorg, EKG
- Regelbunden observation av hjärtfunktionen (mätning av ejektionsfraktion för vänster kammare genom t.ex. EKG, ekokardiografi, MUGA-scint)
- Daglig undersökning av mun och svalg för se om det förekommit förändringar i slemhinnorna
- Blodprov: hematokrit, blodplättar, differentialräkning av vita blodkroppar, ASAT, ALAT, LDH bilirubin, urinsyra

Behandlingskontroll

Patientens leverfunktion bör kontrolleras med konventionella tester som AST, ALT, ALP och bilirubin före insättning av behandling. Patientens njurfunktion bör också kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Kontroll av vänsterkammarfunktionen

För att uppnå bästa möjliga hjärttillstånd för patienten bör ejektionsfraktionen för vänster kammare analyseras med ultraljud eller hjärtskintigrafi. Denna kontroll bör utföras före insättning av behandling och efter varje ackumulerad dos på cirka 100 mg/m² (se avsnitt 4.4).

Hjärtfunktion

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

Tidiga (d.v.s. akuta) effekter: Tidig hjärttoxicitet förorsakad av doxorubicin består huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar som icke specifik ST–T-vågsförändring. Takyarytmi, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi, samt atrioventrikulär blockad och grenblockad har också rapporterats. Dessa effekter är oftast symtom på akut övergående hjärttoxicitet. De är normalt inte en indikation på efterföljande utveckling av fördröjd hjärttoxicitet och är inte vanligen ett skäl att utsätta doxorubicinbehandling. Onormalt breda och platta QRS-komplex kan vara tecken på kardiomyopati som orsakats av doxorubicinhydroklorid. Hos patienter med normal ejektionsfraktion för vänster kammare (50 %) är en minskning på 10 % av det absoluta värdet, eller en minskning av värdet till under 50 %, ett tecken på försämrad hjärtfunktion och

behandling med doxorubicin bör endast ske efter noggrann avvägning.

Sena (d.v.s. fördröjda) effekter: Fördröjd hjärttoxicitet utvecklas vanligen sent under doxorubicinbehandlingen eller 2–3 månader efter avslutad behandling, men senare effekter, åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling, har också rapporterats. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken eller symptom på kronisk hjärtsvikt, som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm. Subakuta effekter som perikardit/myokardit har också rapporterats. Livshotande kronisk hjärtsvikt är den allvarligaste formen av antracyclininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegänsande toxiciteten för läkemedlet.

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med doxorubicin och följas under hela behandlingen för att minska risken att ådra sig allvarlig hjärtskada. Risken kan minska genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och genom att omedelbart avbryta doxorubicinbehandlingen vid första tecken på försämrad hjärtfunktion. Den lämpligaste kvantitativa metoden för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) inkluderar MUGA-scint eller ekokardiografi. En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen MUGA-scint eller ekokardiografi rekommenderas före behandling, särskilt för patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Bestämning av LVEF med MUGA-scint eller ekokardiografi bör upprepas, speciellt vid högre, kumulativa doser av antracykliner. Den teknik som används för utvärdering ska vara densamma under hela uppföljningen.

Sannolikheten för att utveckla kronisk hjärtsvikt, som uppskattas till ca 1–2 % vid en kumulativ dos om 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 bör inte överskridas.

Riskfaktorer för kardiotoxicitet inkluderar aktiv eller latent kardiovaskulär sjukdom, tidigare eller samtidig strålbehandling riktad mot mediastinum/perikardium, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner och samtidig användning av läkemedel med förmåga att hämma hjärtkontraktilitet eller av kardiotoxiska substanser (t.ex. trastuzumab) och ålder över 70 år. Antracykliner, däribland doxorubicin, ska inte administreras tillsammans med andra kardiotoxiska medel såvida inte patientens hjärtfunktion övervakas noggrant (se avsnitt 4.5). Patienter som får antracykliner efter att behandling med andra kardiotoxiska medel avbrutits, i synnerhet sådana med långa halveringstider såsom trastuzumab, kan också löpa ökad risk för att utveckla kardiotoxicitet. Rapporterad halveringstid för trastuzumab varierar. Trastuzumab kan finnas kvar i blodomloppet i upp till 7 månader. Därför bör läkare undvika antracyclinbaserade behandlingar i upp till 7 månader efter utsättning av trastuzumab, när så är möjligt. Om det inte går att undvika måste patientens hjärtfunktion övervakas noggrant.

Hjärtfunktionen måste övervakas noggrant hos patienter som får höga kumulativa doser och hos patienter som har riskfaktorer. Kardiotoxicitet kan dock uppkomma med doxorubicin vid lägre kumulativa doser, oavsett om hjärtriskfaktorer föreligger eller inte.

För patienter med nedsatt hjärtfunktion måste nyttan med vidare behandling vägas noggrant mot den potentiella risken.

Pediatrik population

Barn och ungdomar löper större risk att utveckla fördröjd hjärttoxicitet efter behandling med doxorubicin. Risken är högre hos kvinnor än hos män. Uppföljande utvärdering av hjärtfunktionen rekommenderas periodiskt för att kontrollera denna effekt.

Det är troligt att toxiciteten hos doxorubicin och andra antracykliner eller antracenedioner är additiv.

Leverfunktionen

Doxorubicin elimineras huvudsakligen via det hepatobiliära systemet. Serumbilirubinvärdena bör därför utvärderas före och under behandling med doxorubicin och dosen måste reduceras för patienter med nedsatt leverfunktion. Hos patienter med förhöjda bilirubinvärden kan clearance ske långsammare och orsaka högre generell toxicitet. Dosreducering bör övervägas hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion bör inte behandlas med doxorubicin (se avsnitt 4.3).

Hematologisk toxicitet och benmärgstoxicitet

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan doxorubicin orsaka myelosuppression. Blodbilden, inklusive total- och differentialräkning av vita blodkroppar samt räkning av röda blodkroppar och blodplättar, ska utvärderas före och under varje behandlingscykel. En dosberoende, reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni) är det sätt den hematologiska toxiciteten huvudsakligen yttrar sig på och är den vanligaste akut dosbegränsande toxiciteten hos detta läkemedel. Leukopeni och neutropeni kan vara svåra (och är vanligtvis svårare vid behandlingar med höga doser).

Leukopenin och neutropenin når vanligtvis sina lägsta nivåer 10 till 14 dagar efter behandling, men de vita blodkropparna och neutrofilerna har i de flesta fall återgått till normalvärden dag 21 hos patienter med normal regenerationsförmåga för benmärg.

Om svår benmärgssuppression uppkommer kan lämpligt benmärgsstöd (perifera stamceller och/eller kolonistimulerande faktorer [CSF]) krävas. Trombocytopeni och anemi kan också uppkomma.

Kliniska följder av allvarlig myelosuppression är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, hypoxi eller dödsfall. Intravenösa antibiotika ska administreras omedelbart om febril neutropeni uppkommer.

Sekundär leukemi

Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner (bl.a. doxorubicin). Sekundär leukemi är vanligare vid kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, om patienterna tidigare har behandlats med höga doser cytotoxiska läkemedel eller när antracyklindoserna har eskalerats. Dessa leukemier kan ha en latensperiod på 1-3 år.

Intravesikal administrering

Intravesikal administrering av doxorubicin kan medföra symptom på kemisk cystit (såsom dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, hematuri och nekros av urinblåseväggen). Speciell uppmärksamhet är nödvändig vid kateteriseringsproblem (t ex vid uretärobstruktion på grund av intravesikala tumörer). Intravesikal administrering är kontraindikerad för tumörer som har trängt igenom urinblåsan (över T1).

Läkemedlet bör inte ges intravesikalt hos patienter med invasiva tumörer som har trängt igenom urinblåseväggen, som har urinväginfektioner eller inflammation i urinblåsan.

Extravasering

Perivenös felinjektion kan orsaka lokal nekros och tromboflebit. Sveda vid injektionsstället utgör tecken på administrering i perifer ven. Vid extravasering ska infusionen eller injektionen omedelbart avbrytas. Nålen ska lämnas på plats under en kort tid och sedan tas bort efter kort aspiration. Starta intravenös infusion av dexrazoxane senast 6 timmar efter extravasering (se produktresumén för dexrazoxane för dosering och annan information). Om dexrazoxan är kontraindicerat rekommenderas tillförsel av 99 % dimetylsulfoxid (DMSO) lokalt i ett område som är dubbelt så stort som det angripna området (4 droppar för 10 m² hudyta). Upprepa tre gånger per dag i minst 14 dagar. Om nödvändigt bör debridement övervägas. På grund av den antagonistiska mekanismen bör området kylas ner efter tillförsel av DMSO (vasokonstriktion mot vasodilation) för att minska smärtan. Använd inte DMSO hos patienter som får dexrazoxan som behandling för antracyklininducerad extravasering. Andra åtgärder har debatterats i litteraturen och värdet av dem är oklart.

Strålbehandling

Toxiska effekter av strålbehandling har rapporterats (på t.ex. myokardium, slemhinnor, hud och lever).

Särskild försiktighet bör iaktas för patienter som fått, får eller planerar att få strålbehandling. Hos dessa patienter finns särskild risk för lokala reaktioner i strålningsområdet (recall-fenomen) vid användning av doxorubicinhydroklorid. Svår och ibland dödlig hepatotoxicitet (leverskada) har rapporterats i detta sammanhang. Tidigare strålbehandling riktad mot mediastinum ökar doxorubicinets hjärttoxicitet. Det är i dessa fall särskilt viktigt att inte överskrida en kumulativ dos om 400 mg/m².

Karcinogenes och mutagenes samt minskad fertilitet (se avsnitt 4.6)

Doxorubicin kan ha genotoxiska effekter samt orsaka infertilitet under behandlingen. Hos kvinnor kan doxorubicin ge upphov till amenorré. Ägglossning och menstruation verkar återkomma efter avslutad behandling, men tidig menopaus kan förekomma.

I djurstudier var doxorubicin skadligt för handjurens fortplantningsorgan; det orsakade testikelatrofi, diffus degeneration av sädeskanaler och hypospermi.

Doxorubicin är mutagent och kan ge kromosomskador i humana spermier. Oligozoospermi och azoospermi kan bli permanent, men spermimängden har rapporterats återgå till normala värden i vissa fall. Detta kan vara många år efter avslutad behandling. Män som behandlas med doxorubicin bör använda effektiv preventivmetod.

Embryofetal toxicitet

Doxorubicin kan orsaka gentoxicitet. Både manliga och kvinnliga patienter måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen med doxorubicin och en tid därefter. Patienter som vill skaffa barn efter avslutad behandling ska rådås att söka genetisk rådgivning om det finns tillgängligt (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Gastrointestinal toxicitet

Mukosit (huvudsakligen stomatit, mer sällan esofagit) kan uppkomma hos patienter under behandling med doxorubicin. Kliniska tecken och symtom på mukosit innefattar smärta eller irritationskänsla, erytem, erosioner/sår (ofta på hela tungans laterala del och på sublinguala slemhinnor), blödning och infektioner. Stomatit uppkommer vanligen strax efter administrering av läkemedlet och kan i svåra fall utvecklas till mukosala sår inom loppet av några dagar, men detta brukar gå tillbaka runt behandlingens tredje vecka. Illamående, kräkningar och ibland diarré och buksmärta kan förekomma. Svåra fall av kräkningar och diarré kan orsaka dehydrering.

Illamående och kräkningar kan förebyggas eller lindras genom administrering av antiemetika. Sårbildning och nekros i tjocktarmen, i synnerhet i blindtarmen, har beskrivits hos patienter med akut icke-lymfoblastisk leukemi som behandlats med en 3-dagarscykel med doxorubicin kombinerat med cytarabin. Dessa kan orsaka blödningar eller svåra, ibland dödliga, infektioner.

Behandling mot cancer

Doxorubicinhydroklorid kan potentiella toxiciteten av annan behandling mot cancer. Förvärrad cyklofosfamidinducerad hemorragisk cystit samt förvärrad hepatotoxicitet av 6-merkaptopurin har rapporterats. Som med andra cytotoxiska läkemedel har tromboflebit och tromboemboliska sjukdomar med lungembolism (i vissa fall med dödlig utgång) rapporterats tillfälligtvis vid behandling med doxorubicin (se avsnitt 4.8).

Vacciner

Läkemedlet rekommenderas normalt inte i kombination med levande, försvagade vacciner. Patienten bör undvika kontakt med personer som nyligen vaccinerats mot polio. Administrering av levande eller levande, försvagade vacciner hos patienter vars immunförsvar är nedsatt på grund av cellgiftsbehandling med bl.a. doxorubicin, kan leda till infektioner med allvarlig eller dödlig utgång. Dödade eller inaktiverade vacciner kan administreras, de kan dock ha försvagad verkan.

Övrigt

Hos överviktiga patienter är systemisk clearance av doxorubicin minskad (>130 % av optimal

kroppsvikt); dessa patienter ska övervakas noggrant vid behandling med full dos (se avsnitt 4.2).

Tumörlyssyndrom

Doxorubicin kan medföra hyperurikemi som en följd av den omfattande purin-katabolismen vilken åtföljer den läkemedelsinducerade snabba lysen av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom) (se avsnitt 4.8). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet bör därför följas efter den inledande behandlingen. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumörlyssyndromet.

Doxorubicinhydroklorid kan ge rödfärgat urin. Patienter bör underrättas om att detta inte utgör en hälsorisk.

Behandlingen bör inte upprepas om benmärgsdepression eller buckal sårbildning förekommer eller utvecklas. I det senare fallet kan patienten först uppleva en brännande känsla buckalt och när sådana symtom förekommer bör behandlingen inte upprepas.

Hudreaktioner och överkänslighetsreaktioner

Alopeci och hämmad skäggväxt är vanligt. Denna oönskade effekt brukar vara reversibel, med fullständig återväxt av allt hår inom två till tre månader efter avslutad behandling.

Rodnad, hyperpigmentering av hud och naglar, ljusöverkänslighet och överkänslighet hos strålad hud (stråldermit) kan också förekomma.

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma i sällsynta fall. Urtikaria och anafylaxi har rapporterats hos patienter som behandlats med doxorubicin; tecken eller symtom på dessa reaktioner kan variera från hudutslag och klåda till feber, frossbrytningar och chock. ”Hand-fotsyndrom” (palmoplantar erythrodysestesi eller akralt erytem) har också rapporterats.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 0,15 mmol (3,5 mg) natrium per ml. Detta bör beaktas av patienter som står på en saltfattig kost. De olika förpackningsstorlekarna för detta läkemedel innehåller följande mängder natrium:

5 ml injektionsflaska	Denna förpackningsstorlek innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.
10 ml injektionsflaska	Denna förpackningsstorlek innehåller 35,42 mg natrium, motsvarande 1,77 % av det dagliga intag av natrium (2 mg) som Världshälsoorganisationen rekommenderar för vuxna.
25 ml injektionsflaska	Denna förpackningsstorlek innehåller 88,55 mg natrium, motsvarande 4,43 % av det dagliga intag av natrium (2 mg) som Världshälsoorganisationen rekommenderar för vuxna.
50 ml injektionsflaska	Denna förpackningsstorlek innehåller 177,10 mg natrium, motsvarande 8,85 % av det dagliga intag av natrium (2 mg) som Världshälsoorganisationen rekommenderar för vuxna.
100 ml injektionsflaska	Denna förpackningsstorlek innehåller 354,20 mg natrium, motsvarande 17,71 % av det dagliga intag av natrium (2 mg) som Världshälsoorganisationen rekommenderar för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hjärttoxiciteten hos doxorubicin kan förstärkas på grund av tidigare eller pågående behandling med andra antracykliner, andra potentiellt hjärttoxiska läkemedel (t.ex. 5-fluorouracil, cyklofosamid eller

paclitaxel) eller produkter som påverkar hjärtfunktionen (såsom kalciumantagonister). När doxorubicin används med nämnda medel måste hjärtfunktionen noga följas.

Användning av trastuzumab tillsammans med antracykliner (t.ex. doxorubicin) är förknippat med en hög risk för hjärttoxicitet. Trastuzumab och antracykliner bör för närvarande inte användas tillsammans, förutom i väl kontrollerade kliniska studier där hjärtfunktionen övervakas (se avsnitt 4.4).

Levertoxiciteten hos doxorubicin kan förstärkas av annan levertoxisk behandling (t.ex. 6-merkaptopurin).

Doxorubicin metaboliseras via cytokrom P450 (CYP450) och är ett substrat för Pgp-transporter. Samtidig tillförsel av CYP450- och/eller Pgp-hämmare kan orsaka förhöjda koncentrationer av doxorubicin i plasma och därigenom ökad toxicitet. På motsvarande vis kan samtidig behandling av CYP450-inducerare, som rifampicin, barbiturater och johannesört, minska plasmakoncentrationen av doxorubicin och därmed minska läkemedlets effekter.

Ciklosporin, en CYP3A4- och Pgp-hämmare, ökade AUC för doxorubicin och doxorubicinol med 55 respektive 350 %. Vid en kombination kan dosen behöva justeras. Publicerad litteratur antyder att tillägg av ciklosporin till doxorubicin resulterar i svårare och längre toxicitet än enbart doxorubicin. Koma och/eller epileptiska anfall har också beskrivits.

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

Paclitaxel kan minska clearance och öka plasmakoncentrationen av doxorubicin då administreringen sker en kort tid före doxorubicinet. Det finns data som tyder på att denna interaktion är mindre uttalad när doxorubicin administreras före paclitaxel.

Barbiturater kan leda till ökad plasmaclearance av doxorubicin medan samtidig administrering av fenytoin kan leda till lägre fenytoinhalt i plasma.

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

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

Clozapin kan öka risken och svårighetsgraden på doxorubicinets hematologiska toxicitet.

Uttalad nefrotoxicitet av amfotericin B kan förekomma under behandling med doxorubicin.

Eftersom doxorubicin snabbt metaboliseras och huvudsakligen elimineras via det hepatobiliära systemet skulle samtidig behandling med kända hepatotoxiska cellgifter (som merkaptopurin, metotrexat och streptozocin) kunna öka doxorubicinets toxicitet och därigenom leda till minskad hepatisk clearance av läkemedlet. Doxorubicindosen bör ändras då samtidig behandling med hepatotoxiskt läkemedel är nödvändig.

Doxorubicin är ett potent strålningssensibiliserande läkemedel och recall fenomen som orsakas av det kan vara livshotande. Tidigare, pågående eller efterföljande strålningsbehandling kan öka hjärt- eller levertoxiciteten hos doxorubicin. Det gäller även samtidig behandling med hjärttoxiska eller levertoxiska läkemedel.

Doxorubicin kan förvärra hemorragisk cystit som orsakats av tidigare behandling av cyklofosfamid.

Behandling med doxorubicin kan ge ökad halt urinsyra i serum och dosjustering av urinsyresänkande medel kan vara nödvändig.

Doxorubicin kan minska den orala biotillgängligheten för digoxin.

Vid behandling med Doxorubicin bör patienten inte aktivt vaccineras och patienten ska undvika kontakt med nyligen poliovaccinerade personer.

I en klinisk studie sågs en ökning med 21 % av doxorubicin AUC när läkemedlets gavs tillsammans med sorafenib 400 mg två gånger dagligen. Den kliniska signifikansen av detta resultat är okänd.

Samtidig användning av doxorubicin och warfarin kan vara förenat med en högre risk för högt INR och följaktligen blödning. Det kan bli nödvändigt att minska warfarindosen, med noggrann övervakning av INR-värdet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Baserat på den cytostatiska verkningsmekanismen hos doxorubicin förmodas/misstänks doxorubicin orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditet. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Doxorubicin Accord skall endast användas under graviditet då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med doxorubicin.

Kvinnor som kan bli gravida/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor som kan bli gravida ska avrådas från att bli gravida under behandlingen och ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 7 månader efter sista dosen. Män med en kvinnlig partner som kan bli gravid ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen med doxorubicin och i minst 4 månader efter sista dosen (se avsnitt 4.4).

Amning

Doxorubicin har rapporterats passera över i human modersmjölk. Risk för påverkan på barnet kan inte uteslutas. Eftersom behandling med doxorubicinhydroklorid är kontraindicerat under amning, ska amning avbrytas under doxorubicinbehandling och i minst två veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Eftersom doxorubicin är genotoxiskt kan det minska fertiliteten. Det finns en risk för att doxorubicin kan orsaka bestående infertilitet och män bör därför söka råd om förvaring (eller nedfrysning) av sperma före behandling med doxorubicin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av ofta förekommande illamående och kräkningar avråds från att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Behandling med doxorubicin medför ofta biverkningar och en del av dessa är av så allvarlig natur, att patienten noga bör övervakas. Frekvensen och arten av biverkningar påverkas av administrationshastighet och dos. Benmärgshämning är den akut dosbegränsande biverkan men är mestadels av övergående natur. Kliniska följder av doxorubicins benmärgs- och hematologiska

toxicitet är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, hemorragi, vävnadshypoxi eller död. Illamående och kräkningar samt alopeci ses hos nästan alla patienter.

Följande biverkningar har rapporterats i samband med doxorubicinbehandling:

Förekomsten har definierats med hjälp av följande konventioner:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell över biverkningar	
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Infektion
Vanliga	Sepsis
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	
Sällsynta	Sekundär akut myeloisk leukemi vid samtidig användning med antineoplastiska läkemedel som skadar DNA (se avsnitt 4.4), tumörlyssyndrom
Ingen känd frekvens	Akut lymfocytisk leukemi, akut myeloisk leukemi
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatotoxicitet, övergående förhöjning av leverenzzymer
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni
Immunsystemsjukdomar	
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Nedsatt aptit
Ingen känd frekvens	Dehydrering, hyperurikemi
Ögon	
Vanliga	Konjunktivit
Ingen känd frekvens	Keratit, ökad tårproduktion
Hjärtsjukdomar	
Mycket vanliga	Kardiotoxicitet

Vanliga	Hjärtsvikt, sinustakykardi
Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block, takyarytmi, skänkelblock
Vaskulära sjukdomar	
Mindre vanliga	Emboli
Ingen känd frekvens	Chock, blödning, tromboflebit, flebit, värmevallningar
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Slemhinneinflammation/stomatit, diarré, kräkningar, illamående
Vanliga	Esofagit, buksmärta
Ingen känd frekvens	Gastrointestinal blödning, erosiv gastrit, kolit, missfärgning av slemhinnor
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Palmplantar erytrodysestesi, alopeci
Vanliga	Urtikaria, utslag, hyperpigmentering av hud, hyperpigmentering av naglar
Ingen känd frekvens	Ljuskänslighetsreaktion, överkänslighet hos strålad hud (stråldermatit), pruritus, hudsjukdom
Njur- och urinvägssjukdomar	
Vanliga	Lokala reaktioner (kemisk cystit) kan uppkomma vid intravesikal behandling
Ingen känd frekvens	Kromaturia ^a , akut njursvikt
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	
Ingen känd frekvens	Bronkospasm
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	
Ingen känd frekvens	Amenorré, azospermi, oligospermi
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	
Mycket vanliga	Pyrexia, asteni, frossningar
Vanliga	Reaktioner på administreringsstället
Ingen känd frekvens	Allmän sjukdomskänsla
Utredningar	
Mycket vanliga	Minskad ejektionsfraktion, onormalt EKG, onormala transaminasvärden, viktninskning ^b

a I en till två dagar efter administrering

b Har rapporterats hos patienter med bröstcancer i tidigt stadium och som får adjuvant behandling med doxorubicin (studien NSABP B-15)

Rapportering av misstänkta 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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut överdosering av doxorubicin kan ge upphov till myelosuppression (huvudsakligen leukopeni och trombocytopeni) som vanligtvis kommer 10-15 dagar efter överdosering. Överdoser kan även leda till akut hjärtpåverkan, vilka kan uppkomma inom 24 timmar. Behandlingen består av intravenös antibiotikabehandling, transfusion av granulocyter och trombocyter samt barriärvård behandling av hjärtpåverkan. Förflyttning av patienten till sterilrum och användning av hematopoetisk tillväxtfaktor bör övervägas.

Akut överdosering med doxorubicin kommer också att resultera i gastrointestinala toxiska effekter (huvudsakligen mukositis). Detta inträffar vanligtvis tidigt efter administrering av läkemedlet, men de flesta patienter återhämtar sig från detta inom tre veckor.

Kronisk överdosering, när den kumulativa dosen överstiger 550 mg/m² ökar risken för kardiomyopati och kan ge upphov till hjärtsvikt. Patienterna ska kontrolleras noga och behandlas på konventionellt sätt vid tecken på kongestiv hjärtsvikt.

Fördröjd hjärtsvikt kan förekomma med andra antracykliner upp till sex månader efter överdosering. Patienter bör övervakas noggrant och om tecken på hjärtsvikt uppkommer ska de behandlas på vanligt sätt med digitaliserade behandlingar, diuretika, kärlvidgande medel och ACE-hämmare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antracykliner och liknande ämnen

ATC-kod: L01DB01

Doxorubicin är en antracyklin antibiotika. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd.

Doxorubicinhydroklorid antas utöva sina antineoplastiska effekter via cytotoxiska verkningsmekanismer, framför allt genom att interkalera med DNA, hämma enzymet topoisomeras II och bilda reaktiva syreföreningar (ROS), vilka alla har en skadlig effekt på DNA-syntesen.

Doxorubicinmolekylens interkalering hämmar RNA- och DNA-polymeraser genom att påverka

igenkänningen av RNA- och DNA-baserna och sekvensspecificiteten. Topoisomeras II-hämningen leder till enkla och dubbla brott på arvmassans helix. Den kemiska reaktionen med mycket reaktiva syreföreningar som hydroxylradikalen OH bryter också sönder DNA-spiralen. Konsekvenserna är mutagenes och kromosomavvikelser.

Doxorubicinets specificitet verkar huvudsakligen vara kopplad till celledningen hos normal vävnad. Därför är det främst benmärgen, mag-tarmkanalen och gonaderna (könskörtlarna) som skadas.

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 överkomma cellulär doxorubicinresistens. Verapamil hämmar den långsamma kanalen för kalciumtransport och kan öka cellernas upptag av doxorubicin. Doxorubicin i kombination med verapamil ger svåra hjärttoxiska effekter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av doxorubicin som kontinuerlig intravenös infusion (över 48 till 96 timmar eller 21 dagar) minskar maximala plasmanivåer vanligtvis i förhållande till infusionens varaktighet.

Vid intravesikal instillation tränger doxorubicin in i de ytliga lagren av urinblåsans slemhinna. Plasmanivåerna håller sig vanligtvis under 2 ng/ml.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras doxorubicin mycket snabbt ut i ett stort omfång vävnader, bl.a. lungor, lever, hjärta, mjälte, lymfkörtlar, benmärg och njurar. Distributionsvolymen är ca 25 liter och proteinbindningsgraden är 60–70 %.

Doxorubicin passerar inte blod-hjärnbarriären, men högre halter kan vid hjärnmetastaser eller leukemisk spridning i hjärnan uppnås i likvor. Doxorubicin distribueras snabbt till ascites och uppnår där högre koncentrationer än i plasma. Doxorubicin utsöndras i modersmjölk.

Metabolism och eliminering

Elimineringen från blodet är trifasisk med genomsnittliga halveringstider på 12 minuter (distribution), 3,3 timmar och ca 30 timmar. Doxorubicin metaboliseras snabbt i levern. Huvudsaklig metabolit är farmakologiskt aktivt doxorubicinol. Andra metaboliter är deoxyrubicin aglykon, glukuronid och sulfatkonjugat. Ungefär 40–50 % av en dos utsöndras inom 7 dagar i gallan, ca hälften som oförändrat läkemedel och resten som metaboliter. Endast 5–15 % av administrerad dos elimineras i urinen.

Särskilda populationer

Eftersom doxorubicinelimineringen huvudsakligen är hepatisk ger nedsatt leverfunktion upphov till långsammare utsöndring och därmed ökad retention och ackumulering i plasma och vävnader. Dosreduktion rekommenderas i allmänhet.

Även om doxorubicin i mindre utsträckning elimineras genom utsöndring i njurarna kan en allvarlig nedsättning av njurfunktionen påverka den totala elimineringen och kräva att dosen minskas.

I en studie rörande överviktiga patienter (>130 % av den ideala kroppsvikten) var clearance av doxorubicin lägre och halveringstiden längre jämfört med den normalviktiga kontrollgruppen. Dosen kan behöva anpassas för överviktiga.

Hos cancerpatienter reduceras doxorubicin till adriamycinol som är en aktiv cytotoxisk substans. Denna reduktion verkar katalyseras av cytoplasmatiska NADPH-beroende aldo-keto-reduktaser som finns i alla vävnader och spelar en viktig roll för att bestämma den totala farmakokinetiken av doxorubicin.

Mikrosomala glykosidaser som förekommer i de flesta vävnader delar doxorubicin och adriamycinol till inaktiva aglykoner. Aglykonerna kan sedan genomgå 0-demetylering följt av konjugering till sulfat eller glukuronidestrar och utsöndring i gallan.

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

Natriumklorid
Saltsyra (för att justera pH-värdet)
Vatten för injektionsvätskor

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 medför hydrolys av läkemedlet.

Det är inte lämpligt att blanda doxorubicin med andra läkemedel än de som nämns under 6.6 så länge det inte finns detaljerade blandbarhetsuppgifter.

6.3 Hållbarhet

Öppnade injektionsflaskor: 18 månader

Öppnade injektionsflaskor: Produkten bör användas omedelbart efter att flaskan har öppnats.

Beredd lösning:

Kemisk och fysisk stabilitet efter beredning har för 0,9 % natriumkloridinjektion och 5 % glukosinjektion påvisats i upp till 28 dagar vid 2–8°C och i upp till 7 dagar vid 25°C när lösningen har beretts i glasbehållare som skyddas från ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om det beredda läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning. Normalt bör läkemedlet inte förvaras under längre tid än 24 timmar vid 2–8°, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För 5 ml:

Koncentrat för infusionsvätska, lösning fylls i 5ml klar flaska i rördraget typ I glas med klorbutylgummiprop och aluminiumförsegling med rosa snäpplock.

För 10 ml:

Koncentrat för infusionsvätska, lösning fylls i 10 ml klar flaska i rördraget typ I glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsigling med rosa snäpplock.

För 25 ml:

Koncentrat för infusionsvätska, lösning fylls i 30 ml klar injektionsflaska i gjutet typ I glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsigling med rosa snäpplock.

För 50 ml:

Koncentrat för infusionsvätska, lösning fylls i 50 ml klar injektionsflaska i gjutet typ I glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsigling med rosa snäpplock.

För 100 ml:

Koncentrat för infusionsvätska, lösning fylls i 100 ml klar injektionsflaska i gjutet typ I glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsigling med rosa snäpplock.

Förpackningsstorlekar:

- 1 × 5 ml injektionsflaska
- 1 × 10 ml injektionsflaska
- 1 × 25 ml injektionsflaska
- 1 × 50 ml injektionsflaska
- 1 × 100 ml injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Doxorubicin är ett starkt cytotoxiskt läkemedel och ska endast ordineras, beredas och administreras av yrkeskunnig personal med utbildning i säker hantering av lösningen. Följande riktlinjer ska följas vid hantering, beredning och kassering av doxorubicin.

Beredning

1. Personalen bör vara utbildad i hanteringsteknik för cytostatika.
2. Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
3. Personal som hanterar doxorubicin bör använda skyddskläder: skyddsglasögon, rock samt engångshandskar och engångsmask.
4. All utrustning som används för administrering eller rengöring (även handskar) ska placeras i högriskavfallspåsar för förbränning (700°C).
5. Allt rengöringsmaterial bör kasseras som ovan.
6. Tvätta alltid händer efter att ha tagit av handskar.

Kontaminering

1. Om medlet kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska det utsatta området noga tvättas med tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Skada dock inte skinnet genom att skrubba huden. Övergående svidande hud kan behandlas med skonsam kräm.
2. Om medlet kommer i kontakt med ögonen, dra tillbaka ögonlocket/ögonlocken och skölj ögat/ögonen med rikliga mängder vatten under minst 15 minuter eller vanlig saltlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektioner. Kontakta därefter allmänläkare eller ögonläkare.
3. Inaktivering av läkemedel som läckt eller spillts ut kan göras med 1 % natriumhypokloritlösning eller enklast med fosfatbuffert (pH>8) till avfärgning av lösningen. Använd trasa/svamp som förvaras i det särskilda området. Skölj med vatten två gånger. Lägg alla tygföremål i avfallpåse med förslutning för förbränning.

Administrering

Intravenös administrering av doxorubicin måste ske försiktigt och det rekommenderas att läkemedlet ges genom en fritt rinnande intravenös infusion av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) på 2–15 minuter. Denna metod minimerar risken för att utveckla trombos och perivenös extravasering som orsakar allvarlig cellulit, blåsbildning och vävnadsnekros. Den försäkrar också att venen sköljs med infusionslösningen efter administrering av läkemedlet.

Läkemedelsrester och allt material som har använts till beredning, spädning och administrering måste kasseras i enlighet med sjukhusets vanliga rutiner för cytotoxiska substanser och i enlighet med lokala föreskrifter om omhändertagande av farligt avfall.

Destruktion

Endast för engångsbruk. Oanvänd produkt och avfall ska kasseras enligt lokala bestämmelser. Följ riktlinjer för hantering av cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25588

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.05.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.01.2024