

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Adriblastina PFS, 2 mg/ml süste- või infusioonilahus

### **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks 5 ml viaal sisaldab 10 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

Üks 25 ml viaal sisaldab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Doxorubicinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: naatrium 9 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

### **3. RAVIMVORM**

Süste- või infusioonilahus.

Selge ja puhas punane lahus.

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

- äge lümfoidne leukeemia
- äge müeloidne leukeemia
- Hodgkin'i ja mitte-Hodgkin'i lümfoomid
- hulgimüeloom
- luude sarkoomid
- Ewing'i sarkoom
- pehmete kudede sarkoomid
- neuroblastoom
- rabdomüosarkoom
- Wilms'i tuumor
- rinnanäärmevähk
- endomeetriumivähk
- munasarjavähk
- munandivähk
- eesnäärmevähk
- põievähk
- maovähk
- väikerakk-kopsuvähk
- pea ja kaela tuumorid
- kilpnäärmevähk

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Adriblastina (doksoorubitsiin) on tsütotoksiline ravim, mida tavaliselt manustatakse vähihaigetele intravenoosselt ja mõnedel näidustustel ka intravesikaalselt.

## **Intravenoosne manustamine**

Annus arvutatakse tavaliselt kehapiinna alusel ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Adriblastina manustamise režiim võib erineda sõltuvalt ravi näidustustest (nt tihked tuumorid või ägedad leukeemiad), samuti võib ravimi kasutamine sama manustamisrežiimi korral olla erinev (nt monoravina või kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ravimitega või osana multidistsiplinaarsest lähenemisest, mis hõlmavad kombinatsioone kirurgilise ja/või kiiritusravi ja/või hormoonraviga).

Adriblastinat tuleb intravenoosselt (IV) manustada ettevaatusega. Adriblastinat soovitatakse manustada vabalt voolava infusioonilahuse (isotooniline naatriumkloriid või 5% glükoos) süsteemi 3 kuni 5 minuti jooksul. Selle meetodiga väheneb tromboosi ja paravenoosse ekstravasatsiooni oht, mis võib viia raske tselluliidi, villide moodustumise ja koenekroosini. Süstimine ühekordse tõukena ei ole soovitatav ekstravasatsiooni ohu tõttu, mis võib tekkida isegi vaatamata adekvaatsele vere tagasivoolule nõelast aspireerides.

### *Tihkete tuumorite ravi*

Kui Adriblastinat kasutatakse monoravina, on soovitatud annus tsükli kohta  $60\ldots75 \text{ mg}/\text{m}^2$  iga kolme nädala järel. Ravimit manustatakse üldiselt ühe annusena tsükli kohta; kuid on võimalik kogu tsükli annus jagada mitme korra vahel (nt päevadel 1...3 või päevadel 1 ja 8).

Adriblastina manustamine nädalase skeemi järgi on osutunud niisama efektiivseks kui kolmenädalane skeem. Soovitatud nädaladoos on  $10\ldots20 \text{ mg}/\text{m}^2$ , selle skeemi puhul võib toksilisus, eriti südamele olla väiksem.

Kui Adriblastinat kasutatakse kombinatsioonis teiste kasvajavastaste ravimitega, millel on sarnased toksilised toimed, on soovitatud annus  $30\ldots60 \text{ mg}/\text{m}^2$ .

Kuna Adriblastina on müelosupressiivne ravim, võib olla vajalik suurendada intervalli tsüklite vahel või vähendada ravimi annust haigetel, kelle leukotsüütide (eriti neutrofiilide) arv on alla normi piiride juba enne esimest ravitsükli.

## **Annuse kohandamine**

### *Maksafunktsiooni häire*

Annuseid tuleb vähendada patsientidel, kellel esinevad järgmised nihked seerumi biokeemilistes väärtustes:

- bilirubiin  $1,2\ldots3 \text{ mg}/\text{dl}$ :  $\frac{1}{2}$  soovitatavast algannusest
- bilirubiin  $>3 \text{ mg}/\text{dl}$ :  $\frac{1}{4}$  soovitatavast algannusest.

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

### *Teised patsientide erirühmad*

Varem intensiivset ravi saanud patsientidel, lastel, eakatel, rasvunudel ja luuüdi neoplastilise infiltratsiooniga patsientidel tuleb kaaluda väiksemate algannuste või pikemate manustamisvahemike kasutamist (vt lõik 4.4).

### *Ägedate leukeemiate ravi*

Ägedate leukeemiate ravis on luuüdi aplaasia ravi eesmärgiks ja kasutatakse tugevatoimelisi kombineeritud kemoteeraapia skeeme. Selles olukorras on Adriblastina soovitatud annus  $2,4 \text{ mg}/\text{kg}$  kehakaalu kohta (vastab keskmiselt  $75\ldots90 \text{ mg}/\text{m}^2$ ), mida manustatakse jagatuna kolmele järjestikusele päevale (üks ravitsükkel). Teise tsükli aeg ja annus sõltuvad nii luuüdi kui perifeersete rakkude seisundist. Tsüklite vaheline intervall peaks siiski olema vähemalt 10 päeva.

## **Intravesikaalne manustamine**

Intravesikaalselt manustatuna võib Adriblastinat kasutada pindmiste põievähkide ravis või profülaktikas, et vähendada retsidiivide riski pärast transuretraalset resektsiooni (TUR). Intravesikaalne manustamisviis ei sobi põie lihaskesta läbivate invasiivsete tuumorite raviks.

Adriblastina soovitatud annus on 30...50 mg 25...50 ml NaCl lahuses instillatsiooni kohta. Paikse toksilisuse (keemilise tsüstiidi) puhul tuleb annus tilkhaaval valada 50...100 ml NaCl lahusesse. Patsientidele võib tilguti abil manustada ravimit nädalase kuni kuuajalise intervalliga (vt lõik 4.4).

Doksorubitsiini tuleb tilgutada kateetri abil ja hoida põies 1...2 tundi. Tilgutamise ajal tuleb patsienti pöörata, et tagada põie limaskestast võimalikult ulatuslik kokkupuude lahusega. Et vältida ravimi lahjenemist uriiniga, peaks patsiendil paluma mitte juua 12 tunni vältel enne instillatsiooni (see peaks piirama uriini produktsiooni keskmiselt 50 ml-ni tunnis). Instillatsioone võib korrata intervallidega ühest nädalast ühe kuuni, sõltuvalt sellest, kas ravi on profülaktiline või terapeutiline. Adriblastina absorptsioon intravesikaalse manustamise korral on väga madal. Patsienti tuleb informeerida põie tühjendamisest pärast instillatsiooni lõppu.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine doksorubitsiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes, ülitundlikkus antratsükliinidele või antratseendioonidele.

Intravenoosne kasutamine:

- püsiv müelosupressioon
- raske maksakahjustus
- raske südamelihase puudulikkus
- hiljutine müokardi infarkt
- rasked arütmiaid
- varasem ravi maksimaalsetes kumulatiivsetes annustes doksorubitsiini, daunorubitsiini, epirubitsiini, idarubitsiini ja/või teiste antratsükliinide ja antratseendioonidega (vt lõik 4.4)

Intravesikaalne kasutamine:

- invasiivsed tuumorid, mis on penetreerunud põie seina
- kuseteede infektsioonid
- põiepõletik
- hematuuria

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### ***Üldine***

Adriblastinat tohib manustada ainult kvalifitseeritud, tsütotoksilises ravis kogenud arsti järelevalve all.

Enne Adriblastina ravi alustamist peavad patsiendid taastuma varasemast tsütotoksilisest ravist tingitud ägedast toksilisusest (nagu stomatiidist, neutropeeniast, trombotsütopeeniast ja generaliseerunud infektsioonidest).

Ülekaalulistel patsientidel (ehk >130% ideaalsest kehakaalust) on doksorubitsiini süsteemne kliirens vähenenud (vt lõik 4.2).

#### ***Südamefunktsioon***

Kardiotoksilisus on antratsükliinraviga kaasnev oht, mis võib ilmned a varase (ägeda) või hilise (kroonilise) kardiotoksilisusena.

#### ***Varane (äge) kardiotoksilisus***

Adriblastina kasutamisel tekkiva varase kardiotoksilisuse peamised väljendused on siinustahhükardia ja/või EKG muutused, näiteks mittespetsiifilised ST-T saki muutused. Samuti on täheldatud tahhüarütmiaid, sealhulgas enneaegset vatsakeste kontraktsiooni ja ventrikulaarset tahhükardiat, bradükardiat, samuti atrioventrikulaarset ja Hisi kimbu blokaadi. Nimetatud toimed ei tähenda

tavaliselt hilise kardiotoksilisuse kujunemist ja on harva kliiniliselt olulised. Tavaliselt ei pea seetõttu Adriblastina ravi katkestama.

#### *Hiline (krooniline) kardiotoksilisus*

Hiline kardiotoksilisus areneb tavaliselt Adriblastina ravi hilises järgus või 2...3 kuud pärast ravi lõppu, kuid on kirjeldatud ka hiliseid toimeid, mis avalduvad mitu kuud kuni aastaid pärast ravi lõppu. Hiline kardiomüopaatia avaldub vähenenud ventrikulaarse väljutusfraktsioonina (LVEF, *Left ventricular ejection fraction*) ja/või südame paispuudulikkuse (CHF, *congestive heart failure*) sümptomitena, nagu hingeldus, kopsuturse, sõltuv turse, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguuria, astsiit, pleuraefusioon ja galopprütm. On kirjeldatud ka selliseid alaägedaid kardiotoksilisuse väljendusi, nagu perikardiit/müokardiit. Eluohtlik südame paispuudulikkus on antratsükliinide põhjustatud kardiomüopaatia kõige raskem avaldumisvorm ja see on ka ravimi kumulatiivset annust limiteeriv toksilisus.

Enne ravi alustamist Adriblastinaga ja perioodiliselt kogu ravi vältel tuleb hinnata patsiendi südamefunktsiooni, et südame raskete kõrvaltoimete tekkerisk oleks väiksem. Antud riski saab vähendada südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) regulaarse jälgimisega ravi ajal ja Adriblastina viivitamatu katkestamisega esimeste funktsioonihäirete ilmnemisel. Sobivad kvantitatiivsed meetodid südamefunktsiooni (südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni) korduvas hindamiseks on mitmevärviline radionukleiidangiograafia (MUGA, *Multiple gated acquisition bloodpool imaging*) ja ehokardiograafia (EHHO). Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata lähtetasandi südamefunktsiooni EKG ja MUGA skaneerimise või EHHO abil, eriti patsientidel, kellel esinevad riskitegurid suurema kardiotoksilisuse suhtes. Südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) hindamist MUGA skaneerimise või ehokardiograafia abil tuleb teha korduvalt, eriti antratsükliinide suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel. Patsiendi jälgimiseks tuleb ravi ajal eelistatavalt kasutada ühte ja sama meetodit.

Südamepuudulikkuse (CHF) tekke tõenäosus, mis kumulatiivse annuse juures 300 mg/m<sup>2</sup> on umbes 1...2%, suureneb aeglaselt kumulatiivse annuseni 450...550 mg/m<sup>2</sup>. Seejärel suureneb südame paispuudulikkuse tekke risk järsult ja ei ole soovitatav ületada kumulatiivset annust 550 mg/m<sup>2</sup>.

Kardiotoksilisuse riskifaktoriteks on äge või krooniline südame-veresoonkonna haigus, varasem või kaasuv mediastiinumi/perikardi piirkonna kiiritusravi, varasem ravi teiste antratsükliinidega või antratseendioonidega ja samaaegne ravi südamelihase kontraktiilsust pärssivate või kardiotoksiliste ravimitega (näiteks trastusumab). Antratsükliin, sealhulgas doksorubitsiini, ei tohi manustada koos teiste kardiotoksiliste ravimitega, kui samal ajal ei jälgita hoolikalt patsiendi südamefunktsiooni (vt lõik 4.5). Patsientidel, kes saavad antratsükliini pärast ravi lõpetamist teiste kardiotoksiliste ravimitega, eelkõige selliste ravimitega, millel on pikk poolväärtusaeg (nagu näiteks trastusumab), võib olla ka suurem risk kardiotoksilisuse tekkeks. Trastusumabi poolväärtusaeg on umbes 28...38 päeva ja see võib püsida vereringes veel kuni 27 nädalat pärast ravi lõpetamist. Seetõttu tuleb võimaluse korral antratsükliinide kasutamisel põhinevat ravi vältida kuni 27 nädala vältel pärast trastusumabi kasutamise lõpetamist. Kui antratsükliini kasutatakse enne seda tähtaega, siis on soovitatav hoolikalt jälgida patsiendi südamefunktsiooni.

Südamefunktsiooni tuleb eriti hoolikalt jälgida patsientidel, kes saavad ravi suurtes kumulatiivsetes annustes või kellel esineb mõni riskiteguritest. Samas võib kardiotoksilisus areneda ka Adriblastina väiksemate kumulatiivsete annuste kasutamisel nii riskitegurite esinemisel kui ka ilma nendeta.

Pärast Adriblastina kasutamist ohustab hiline kardiotoksilisus eriti lapsi ja noorukeid. Naised võivad olla enam ohustatud kui mehed. Seetõttu on soovitatav ka jälgimisperioodil perioodiliselt hinnata südamefunktsiooni.

On võimalik, et Adriblastina ja teiste antratsükliinide või antratseendioonide toksilisus on aditiivne.

#### *Hematoloogiline toksilisus*

Nagu teiste tsütotoksiliste ainete puhul, võib ka Adriblastina põhjustada müelosupressiooni. Enne igat Adriblastina ravitsükli ja tsükli ajal tuleb hinnata hematoloogilist profiili, sealhulgas diferentseeritud leukotsüütide valemit. Peamine Adriblastina hematoloogiline toksilisus on annusest sõltuv pöörduv leukopeenia ja/või granulotsütopeenia ja see on ka Adriblastina kõige sagedasem akuutne annust limiteeriv toksilisus. Leukopeenia ja neutropeenia alampiir saavutatakse tavaliselt 10...14 päeva pärast ravimi manustamist; leukotsüütide/neutrofiilide väärtused taastuvad normtasemele enamasti 21. päevaks. Samuti võivad tekkida trombotsütopeenia ja aneemia. Raske müelosupressiooni kliiniliseks väljenduseks võivad olla palavik, infektsioonid, sepsis/septitseemia, septiline šokk, hemorraagia, koehüpoksia või surm.

### ***Sekundaarne leukeemia***

Antratsükliinide (sealhulgas Adriblastinaga) ravitud patsientidel on täheldatud sekundaarset leukeemiat nii koos preleukeemilise faasiga kui ka ilma selleta. Sekundaarset leukeemiat on täheldatud sagedamini juhtudel, kui antratsükliin on kasutatud kombinatsioonis DNA-d kahjustavate kasvajaavastaste ainete, kombinatsioonis kiiritusraviga, samuti siis, kui patsienti on varem intensiivselt ravitud tsütotoksiliste ravimitega või kui antratsükliinide annust on suurendatud. Nendel leukeemiatel võib olla 1...3-aastane peiteaeg.

### ***Gastrointestinaalsed toimed***

Adriblastina on emeetilise toimega. Mukosiit/stomatiit tekib tavaliselt juba üsna varsti pärast ravimi manustamist ja rasketel juhtudel võib mõne päeva jooksul süveneda limaskesta haavandumiseni. Enamik patsiente paraneb nimetatud kõrvaltoimetest kolmandaks ravinädalaks.

### ***Maksafunktsioon***

Adriblastina peamiseks eritusteks on hepatobiliaarne süsteem. Enne Adriblastina ravi ja ravi ajal tuleb kontrollida seerumi bilirubiinisaldust. Suurenenud bilirubiinisaldusega patsientidel on ravimi kliirens aeglasem ja seega suurem risk üldise toksilisuse avaldumiseks. Nendele patsientidele on soovitatav manustada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2). Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele ei tohi Adriblastinat manustada (vt lõik 4.3).

### ***Manustamiskoha reaktsioonid***

Süstimisel liiga väikesesse veeni või korduval süstimisel ühte ja samasse veeni võib tekkida fleboskleroos. Manustamiskoha flebiidi/tromboflebiidi riski on võimalik vähendada, kui järgitakse soovituslikke manustamisjuhiseid (vt lõik 4.2).

### ***Ekstrasatsioon***

Adriblastina ekstrasatsioon intravenoosse süste manustamise ajal võib põhjustada paikset valu, raskeid koekahjustusi (vesikulatsioon, raskekujuline tselluliit) ja nekroosi. Kui Adriblastina intravenoosse manustamise ajal tekivad ekstrasatsiooni nähud või sümptomid, tuleb ravimi manustamine kohe katkestada.

### ***Tuumori lüüsi sündroom***

Adriblastina võib ulatusliku puriinide katabolismi tõttu indutseerida hüperurikeemia teket. Puriinide katabolism kaasneb kasvajakude kiire lagunemisega (tuumori lüüsi sündroom), mille ravim on esile kutsunud. Esmase ravi järel tuleb kontrollida vereplasma kusihappe-, kaaliumi-, kaltsiumfosfaadi- ja kreatiniinisaldust. Hüperurikeemia vältimise eesmärgil rohke vedeliku manustamine, uriini alkaliseerimine ja profülaktiline allopurinooli manustamine võivad vähendada tuumori lüüsi sündroomi võimalike tüsistuste tekkeriski.

### ***Immunosupressiivsed toimed / suurenenud tundlikkus infektsioonide suhtes***

Elus vaktsiinide (sh nõrgestatud) manustamine kemoterapeutiliste ravimitega, sh doksorubitsiiniga, immuunkomprimeeritud patsientidele võib põhjustada raskeid või fataalseid infektsioone. Doksorubitsiinravi saavaid patsiente ei tohi vaktsineerida elusvaktsiiniga. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus sellistele vaktsiinidele võib olla vähenenud.

### ***Muud toimed***

Adriblastina võib potentseerida teiste vähivastaste raviviiside toksilisust. On teateid tsüklofosfamiidist tingitud hemorraagilise tsüstiidi ägenemistest ja 6-merkaptopuriini suurenenud hepatotoksilisusest. Kiiritusravist tingitud toksilisused (müokard, limaskestad, nahk ja maks) võivad samuti suurened.

Nagu kõigi tsütotoksiliste ainete puhul, on ka Adriblastina kasutamise ajal täheldatud tromboflebiiti ja trombemboolilisi tüsistusi, sealhulgas kopsuembooliat (mõnedel juhtudel fataalne).

### **Lisahoiatused ja ettevaatusabinõud teiste manustamisviiside puhul**

#### ***Intravesikaalne manustamine***

Adriblastina manustamine kusepõie võib tekitada keemilise tsüstiidi sümptomeid (düsuuria, polüuuria, noktuuria, stranguuria, hematuuria, ebamugavus põies, põieseina nekroos) ja põie konstriksiooni. Kateteriseerimisprobleemidele (näiteks ureetra obstruktsioon massiivsete intravesikaalsete tuumorite korral) tuleb pöörata erilist tähelepanu.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Doksorubitsiin on tsütokroom P450 CYP3A4 ja CYP2D6 ning P glükoproteiini (P-gp) peamine substraat. Kliiniliselt olulisi koostoimeid on kirjeldatud CYP3A4, CYP2D6 ja/või P-gp (nt verapamiil) inhibiitoritega, mis on põhjustanud doksorubitsiini kontsentratsiooni suurenemist ning kliinilise toime tugevnemist. CYP3A4 indutseerijad (nt fenobarbitaal, fenütoiin, naistepuna) ja P-gp indutseerijad võivad vähendada doksorubitsiini kontsentratsiooni.

Tsüklosporiini lisamine doksorubitsiinile võib suurendada nii doksorubitsiini kui ka doksorubitsinooli kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC), võimalik põhjus on lähteravimi kliirensi vähenemine ja doksorubitsinooli metabolismi vähenemine. Kirjanduse ülevaated viitavad, et tsüklosporiini lisamine doksorubitsiinile põhjustab tugevamat ja pikemaajalist hematoloogilist toksilisust, kui on täheldatud ainult doksorubitsiini puhul. Tsüklosporiini ja doksorubitsiini koosmanustamise puhul on kirjeldatud ka kooma ning krampide teket.

Adriblastinat kasutatakse peamiselt kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ravimitega. Tekkida võib aditiivne toksilisus eriti luuüdi või hematoloogiliste ja gastrointestinaalsete toimete osas (vt lõik 4.4). Adriblastina kasutamisel kombineeritud keemiaravis teiste potentsiaalselt kardiotoksiliste ainete ja kardioaktiivsete ainete (näiteks kaltsiumikanali blokaatorite) samaaegsel kasutamisel tuleb kogu ravi vältel jälgida südamefunktsiooni. Samal ajal kasutatavate ravimite põhjustatud muutused maksatalitluses võivad mõjutada Adriblastina metabolismi, farmakokineetikat ja ravitõhusust ja/või toksilisust.

Kui paklitakseeli manustatakse enne doksorubitsiini, võib see põhjustada doksorubitsiini ja/või selle metaboliitide plasmakontsentratsioonide suurenemist. Teatud andmed kinnitavad, et see toime on minimaalne, kui antratsükliini manustatakse enne paklitakseeli.

Kliinilistes uuringutes, kui samal ajal manustati sorafeniibi annuses 400 mg kaks korda ööpäevas, täheldati ühes uuringus nii doksorubitsiini AUC suurenemist (47%) kui AUC mittemuutumist, teises uuringus doksorubitsiini AUC suurenemist (21%). Nende leidude kliiniline olulisus ei ole teada.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

(vt ka lõik 5.3)

## Fertiilsus

Naistel võib Adriblastina põhjustada ravi ajal viljatust. Adriblastina võib põhjustada amenorröad. Ovulatsioon ja menstruatsioon taastuvad tavaliselt pärast ravi lõppu, kuid võib tekkida ka enneaegne menopaus.

Meestel on Adriblastina mutageense toimega ja võib indutseerida spermatoosoidide kromosomaalseid kahjustusi. Oligospermia või azoospermia võivad olla püsivad, kuid osadel juhtudel on täheldatud spermatoosoidide arvu normaliseerumist ravi lõppedes. See võib juhtuda alles mitu aastat pärast ravi lõppu. Adriblastina ravi saavad mehed peavad kasutama tõhusaid kontratseptiivseid meetodeid.

## Rasedus

Adriblastina embrüotoksilisust on kinnitatud nii *in vivo* kui ka *in vitro* uuringutes. Adriblastina oli toksiline nii emasloomadele kui ka loodetele, kui seda manustati enne paaritumist ja paaritumise ajal, tiinuse ning imetamise ajal.

Adriblastina võib rasedatele manustamisel põhjustada lootekahjustusi. Kui naine saab Adriblastina ravi raseduse ajal või rasestub ravi ajal, tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

## Imetamine

Adriblastina eritub rinnapiima (vt lõik 5.2). Naised ei tohi Adriblastina ravi ajal last rinnaga toita.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Adriblastina toimet autojuhtimisele või masinatega töötamisele ei ole süstemaatiliselt uuritud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Adriblastina raviga seostatud kõrvaltoimed on toodud alljärgnevas tabelis MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduste järgi. Esinemissagedused on määraletud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

### Kõrvaltoimete tabel

| Infektsioonid ja infestatsioonid                                              |                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Väga sage                                                                     | Infektsioon                                             |
| Sage                                                                          | Sepsis                                                  |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                                         |
| Teadmata                                                                      | Äge lümfotsütaarne leukeemia, äge müelogeenne leukeemia |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                                                  |                                                         |
| Väga sage                                                                     | Leukopeenia, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia   |
| Immuunsüsteemi häired                                                         |                                                         |
| Teadmata                                                                      | Anafülaksia                                             |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                                                |                                                         |
| Väga sage                                                                     | Söögiisu langus                                         |
| Teadmata                                                                      | Dehüdratsioon, hüperurikeemia                           |
| Silma kahjustused                                                             |                                                         |

|                                                                                                                                 |                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sage                                                                                                                            | Konjunktiviit                                                                                                   |
| Teadmata                                                                                                                        | Keratiit, suurenenud pisaravool                                                                                 |
| <b>Südame häired</b>                                                                                                            |                                                                                                                 |
| Sage                                                                                                                            | Südame paispuudulikkus, siinustahhükardia                                                                       |
| Teadmata                                                                                                                        | Atrioventrikulaarne blokaad, tahhüarütmia, Hisi kimbu blokaad                                                   |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                                                                                                      |                                                                                                                 |
| Aeg-ajalt                                                                                                                       | Emboolia                                                                                                        |
| Teadmata                                                                                                                        | Šokk, verejooks, tromboflebiit, flebiit, kuumahood                                                              |
| <b>Seedetrakti häired</b>                                                                                                       |                                                                                                                 |
| Väga sage                                                                                                                       | Limaskesta põletik/stomatiit, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus                                               |
| Sage                                                                                                                            | Ösofagiit, kõhuvalu                                                                                             |
| Teadmata                                                                                                                        | Seedetrakti verejooks, mao erosioonid, koliit, limaskesta värvuse muutus                                        |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                                                                                          |                                                                                                                 |
| Väga sage                                                                                                                       | Palmaarne ja plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, alopeetsia                                                  |
| Sage                                                                                                                            | Urtikaaria, lööve, naha hüperpigmentatsioon, küünte hüperpigmentatsioon                                         |
| Teadmata                                                                                                                        | Fotosensitiivne reaktsioon, tagasilöögifenomen, sügelus, nahamuutused                                           |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                                                                                              |                                                                                                                 |
| Teadmata                                                                                                                        | Kromatuuria <sup>a</sup>                                                                                        |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>                                                                            |                                                                                                                 |
| Teadmata                                                                                                                        | Amenorröa, azoospermia, oligospermia                                                                            |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>                                                                            |                                                                                                                 |
| Väga sage                                                                                                                       | Palavik, astenia, külmavärinad                                                                                  |
| Sage                                                                                                                            | Süstekoha reaktsioon                                                                                            |
| Teadmata                                                                                                                        | Halb enesetunne                                                                                                 |
| <b>Uuringud</b>                                                                                                                 |                                                                                                                 |
| Väga sage                                                                                                                       | Väljutusfraktsiooni vähenemine, EKG muutused, muutused transaminaaside aktiivsuses, kehakaalu tõus <sup>b</sup> |
| <sup>a</sup> Üks kuni kaks päeva pärast manustamist                                                                             |                                                                                                                 |
| <sup>b</sup> Teatatud varajase rinnavähiga patsientidel, kellele manustatakse doksorubiini sisaldavat adjuvantravi (NSABP B-15) |                                                                                                                 |

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Adriblastina ägeda üledoseerimise tulemusena tekib raske luuüdi supressioon (peamiselt leukopeenia ja trombotsütopeenia), seedetrakti toksilisuse nähud (peamiselt mukosiit) ja ägedad südametegevuse muutused. Ägeda üledoseerimise ravi hõlmab hospitaliseerimist, intravenooset antibakteriaalset ravi, granulotsüütide ja trombotsüütide ülekandeid ning seedetrakti sümptomite ja kardiotoksilisuse nähtude ravi. Võib kaaluda hematopoeetiliste kasvufaktorite kasutamist. Krooniline üleannustamine,



mille puhul kogu kumulatiivne annus ületab 550 mg/m<sup>2</sup> suurendab kardiomiopaatia riski ja võib viia südame paispuudulikkuse tekkimiseni.

Ravi on sellisel juhul südame paispuudulikkuse ravi, mis koosneb digitaalse preparaatidest, diureetikumidest, perifeersetest vasodilataatoritest ja AKE inhibiitoritest.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antratsükliinid ja nende sarnased ained, ATC-kood: L01DB01

Doksorubitsiin on tsütotoksiline antratsükliinantibiootikum, mida isoleeritakse *Streptomyces peucetius* var. *caesius*'e kultuuridest.

Doksorubitsiini tsütotoksiline toime maliigsetele rakkudele ja selle toksilised toimed erinevatele organitele on tõenäoliselt seotud nukleotiidaluste interkalatsiooniga ja doksorubitsiini rakumembraani lipiidide sidumisvõimega. Interkalatsioon inhibeerib nukleotiidide replikatsiooni ning DNA ja RNA polümeraaside tööd. Doksorubitsiini tsütotsidalse aktiivsuse tähtsaks mehhanismiks on interaktsioon topoisomeraas II-ga DNA-lõhustavate komplekside moodustamiseks.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### *Imendumine*

Adriblastina ei imendu seedetraktist. Kuna ravim on äärmiselt kudesid ärritav, tuleb teda manustada intravaskulaarselt (intravenoosselt). Adriblastinat võib ka manustada intravesikaalselt, ravimi imendumine vereringesse on sellisel juhul minimaalne.

#### *Jaotumine*

Esmane jaotuvuse poolväärtusaeg on ligikaudu 5 minutit, mis viitab doksorubitsiini kiirele omastamisele kudede poolt. Samas peegeldab terminaalne poolväärtusaeg 20...48 tundi aeglast eliminatsiooni kudetest. Tasakaaluoleku jaotusruumala varieerub 809...1214 l/m<sup>2</sup> ja see viitab laialdasele ravimi omastamisele kudede poolt. Doksorubitsiin ja selle peamine metaboliit doksorubitsinool seonduvad plasmavalkudega umbes 74...76% ja kuni doksorubitsiini plasmakontsentratsioonini 1,1 µg/ml on see kontsentratsioonist sõltumatu.

Doksorubitsiin eritus rinnapiima ühel imetaval patsiendil, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon 24 tundi pärast ravimi manustamist rinnapiimas oli ligikaudu 4,4 korda suurem kui vastav plasmakontsentratsioon. Doksorubitsiin oli rinnapiimast määratav kuni 72 tundi pärast manustamist, kusjuures manustatav annus oli 70 mg/m<sup>2</sup> 15 minuti jooksul intravenoosse süstena ja 100 mg/m<sup>2</sup> tsisplatiini 26 tunni jooksul intravenoosse infusioonina. Doksorubitsinooli maksimaalne kontsentratsioon piimas 24 tundi pärast manustamist oli 0,11 µg/ml ja AUC kuni 24 h oli 9,0 µgh/ml, kusjuures doksorubitsiini AUC oli 5,4 µgh/ml.

Doksorubitsiin ei läbi hematoentsefaalbarjääri.

#### *Biotransformatsioon*

Ensümaatilisel redutseerimisel asendis 7 ja sahhariid daunosamiini eemaldamisel saadakse aglükoonid. Selle protsessiga kaasneb vabade radikaalide moodustumine, mille lokaalne teke võib avalduda doksorubitsiini kardiotoksilise toimena. Doksorubitsinooli dispositsioon (DOX-OL) patsientidel on limiteeritud moodustumise kiirusega, kusjuures DOX-OL-i terminaalne poolväärtusaeg on sarnane doksorubitsiiniga. DOX-OL-i suhteline ekspositsioon ehk DOX-OL-i ja doksorubitsiini AUC väärtuste suhe võrreldes doksorubitsiiniga varieerub vahemikus 0,4...0,6.

### *Eritumine*

Plasma kliirens jääb vahemikku 324...809 ml/min/m<sup>2</sup> ning ravim eritatakse peamiselt metabolismi ja sapi vahendusel. Ligikaudu 40% annusest eritub sapiga viie päeva jooksul, samas vaid 5...12% ravimist ja selle metaboliitidest esineb samal ajal uriinis. Uriinis leitud <3% annusest DOX-OL-i kujul seitsme päeva jooksul.

Doksorubitsiini süsteemne kliirens väheneb oluliselt ülekaaluliste naiste puhul, kelle kehakaal on >130% ideaalsest kehakaalust. Kui võrreldi ülekaalulisi patsiente kehakaaluga 115% ja normaalse kehakaaluga patsientide doksorubitsiini kliirensit, ei sedastatud olulist aeglustumist ega jaotusruumala muutust (vt lõik 4.2).

### **Farmakokineetika patsientide erirühmades**

#### *Lapsed*

Doksorubitsiini manustamisel annuses 10...75 mg/m<sup>2</sup> 60-le lapsele ja noorukile vanuses 2 kuud kuni 20 aastat, oli keskmine doksorubitsiini kliirens 1443±114 ml/min/m<sup>2</sup>. Edasine analüüs näitas, et 52 lapsel vanuses >2 aasta oli kliirens suurem (1540 ml/min/m<sup>2</sup>) kui täiskasvanutel. Samas oli <2-aastastel lastel kliirens aeglasem (813 ml/min/m<sup>2</sup>) võrreldes vanemate lastega ja ligikaudu võrdsed täiskasvanutel sedastatud kliirensi väärtustega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Eakad*

Eakate (≥65-aastastel) patsientide farmakokineetilised uuringud ei anna põhjust annuste kohandamiseks vanuse tõttu.

#### *Sugu*

Avaldatud kliiniline uuring, milles osales 6 meest ja 21 naist, kes ei olnud enne saanud antratsükliinravi, näitas, et meestel oli doksorubitsiini kliirens suurem kui naistel (1088 ml/min/m<sup>2</sup> võrreldes 433 ml/min/m<sup>2</sup>). Siiski oli meestel doksorubitsiini terminaalne poolväärtusaeg pikem võrreldes naistega (54 versus 35 tundi).

#### *Rass*

Rassi mõju doksorubitsiini farmakokineetikale ei ole hinnatud.

#### *Maksakahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on doksorubitsiini ja doksorubitsinooli kliirens vähenenud (vt lõik 4.2).

#### *Neerupuudulikkus*

Neerupuudulikkuse mõju doksorubitsiini farmakokineetikale ei ole hinnatud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### *Kartsinogeensus ja mutageensus*

- Doksorubitsiin oli *in vivo* ja *in vitro* testides genotoksiline. Rottidel täheldati rinnanäärme kasvaja sagenemist ja emastel koortel suundumust hilinenud või peetunud follikulaarsele küpsemisele.

#### *Viljakushäired*

Loomuuringutes oli doksorubitsiin toksilise toimega isasreproduktiivorganitele, tekitades munandite atroofiat, seemnejuhakeste difuusset degeneratsiooni ja hüpospermiat.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Vesinikkloriidhape  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi teiste ravimitega segada. Vältida tuleb kokkupuudet aluseliste lahustega, sest see võib põhjustada doksorubitsiini hüdrolüüsi. Doksorubitsiini ei tohi segada hepariiniga, tingituna keemilisest sobimatuses kahe aine vahel, mille tõttu võib tekkida sade.

Doksorubitsiini ei tohi segada fluorouratsiiliga (nt samas IV infusioonikotis või IV infusiooniliini Y-ühenduse kohas), sest sobimatuse tõttu võib tekkida sade. Kui samaaegne ravi doksorubitsiini ja fluorouratsiiliga on vajalik, soovitatakse IV liin nende ravimite manustamise vahepeal läbi loputada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Kõlblikkusaeg müügipakendile: 2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast esmast müügipakendi avamist:

Kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Süste- või infusioonilahuse hoidmine külmikus võib põhjustada geelistunud toote tekkimist. See geelistunud toode muutub tagasi kergelt viskoosseks kuni mobiilseks lahuseks pärast kahe- kuni kõige enam neljatunnist hoidmist kontrollitud toatemperatuuril (15°C...25°C).

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi värvitud klaasviaalid, mis on suletud teflonkatttega hallist klorobutüülkummist korgiga ja alumiiniumist rõnga ja polüpropüleenist kettaga klõpsatava korgiga. 1 viaal 5 ml või 1 viaal 25 ml pakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Adriblastina PFS tuleb kasutada valmis kujul.

*Ettevaatusabinõud*

Ravimi toksilisuse tõttu tuleks järgida järgmisi ohutusreegleid:

- Personal peab saama väljaõppe ravimi lahustamiseks ja käsitlemiseks.
- Raseded ei tohi ravimiga tegeleda.

- Adriblastinat käsitlev personal peab kandma kaitseriietust: kaitseprille, kitlit, ühekordseid kindaid ja maske.
- Tööpind peab olema kaitstud ühekordselt kasutatava, plastikkihiga absorbentpaberiga.
- Kõik ravimi lahustamisel, manustamisel või puhastamisel kasutatud abivahendid, k.a kindad, tuleb asetada spetsiaalsesse jäätmekotti ja hävitada kõrgel temperatuuril.
- Mahaloksunud või lekkinud ravimi puhul tuleb pindu töödelda lahjendatud naatriumhüpokloriti lahusega (1% aktiivset kloori), eelistatult esmalt leotada ja seejärel pesta veega.
- Kõik puhastamisel kasutatud materjalid tuleb hävitada eelpool kirjeldatud viisil.
- Kokkupuutel nahaga tuleb kahjustatud pind hoolikalt loputada vee ja seebi või naatriumbikarbonaadi lahusega. Siiski ei tohi kasutada nahka kriipivat harja.
- Kui ainet satub silma(desse), hoidke silmalaugu(sid) üleval ja loputage silma(i) ohtra veega vähemalt 15 minutit. Seejärel pöörduge arsti poole.
- Peske alati pärast kinnaste eemaldamist käsi.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Enterprises SARL  
Rond-Point du Kirchberg  
51, Avenue J.F. Kennedy  
L-1855 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

302000

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

25.02.2000/27.06.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud Juulis 2014