

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. LÄKEMEDELFORM

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 administreringssätt

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

På grund av risken för **kardiomyopati**, ofta med dödlig utgång, måste riskerna för den enskilda patienten nogga 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 dextroslösning 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 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

För att förebygga kardiomyopati ska den rekommenderade kumulativa totala livstidsdosen doxorubicin (jämfte liknande läkemedel som daunorubicin) inte vara högre än 450–550 mg/m² kroppsyta. För patienter med samtidig hjärtsjukdom som får strålningsbehandling riktad mot mediastinum **och/eller hjärta, som tidigare behandlats med alkyliserande 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 kroppsyta. Dessa patienters hjärtfunktion ska kontrolleras (se 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 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) 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 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 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 potentiera toxiciteten hos annan behandling mot cancer (se 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 bröstkorg, 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 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 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 doxorubicinbehandlingen. 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 antracyklininducerad 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 hjärttoxicitet 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 antracyklinbaserade 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. Serumbilirubinvärderna 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 4.2).

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

Leukopenien och neutropenien 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 symtom 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 cyklofosamidinducerad 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 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 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 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

Det är vanligt att alopeci och hämmad skäggväxt uppkommer. 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 (stråldermaatit) kan också uppkomma.

Överkänslighetsreaktioner kan uppkomma 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, frossningar och chock. "Hand-fotsyndrom" (palmopantalar erytrodysese 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 cyklofosamid.

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 misstänks doxorubicin orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditet. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 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 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 sista dosen (se 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. Benmärghämning 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 leverenzymmer
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni
Immunsystem	
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
Hjärtat	
Mycket vanliga	Kardiotoxicitet
Vanliga	Hjärtsvikt, sinustakykardi
Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block, takyarytmi, skänkelblock
Blodkär	
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	Palmopantar erytrodysestesi, alopeci
Vanliga	Urtikaria, utslag, hyperpigmentering av hud, hyperpigmentering av naglar
Ingen känd frekvens	Ljuskänslighetsreaktion, överkänslighet hos strålad hud (stråldermatit), pruritus, hudsjukdom

Njurar och urinvägar	
Vanliga	Lokala reaktioner (kemisk cystit) kan uppkomma vid intravesikal behandling
Ingen känd frekvens	Kromaturi ^a , akut njursvikt
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens	Bronkospasm
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Ingen känd frekvens	Amenorré, azoospermi, oligospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe	
Mycket vanliga	Pyrex, asteni, frossningar
Vanliga	Reaktioner på administreringsstället
Ingen känd frekvens	Allmän sjukdomskänsla
Undersökningar	
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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 digitalisbaserade 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 arvsmassans 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 celldelningen 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

Eliminationen 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 cytoplasmatiske 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

Litteratordata 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 % dextrosinjektion 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 rödraget glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsegling med rosa snäpplock.

För 10 ml:

Koncentrat för infusionsvätska, lösning fylls i 10 ml klar flaska i rödraget glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsegling med rosa snäpplock.

För 25 ml:

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

För 50 ml:

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

För 100 ml:

Koncentrat för infusionsvätska, lösning fylls i 100 ml klar injektionsflaska i gjutet glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsegling 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. Lägga 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 dextroslösning 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 AV FÖRSÄLJNING

28126

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-06-18/2015-02-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-04