

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Doxorubicin Ebewe 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller doxorubicinhydroklorid 2 mg

Hjälpämne med känd effekt

Natrium: Doxorubicin Ebewe innehåller 0,15 mmol (3,54 mg) natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

pH 2,5-4,0 och är isoton.

Doxorubicin Ebewe injektionsvätska, lösning är klar, blodröd vätska fri från partiklar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer, sarkom, småcellig lungcancer, maligna lymfom av Hodgkin's och non-Hodgkin's typ, myelom, akuta leukemier, embryonalt carcinom, malignt teratom, cancer i thyroidea, uterus, blåsa, testikel, prostata, ovarier, huvud/hals och ventrikel.

Barntumörer av typen rhabdomyosarkom, neuroblastom. Wilms tumör.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doxorubicin ges vanligtvis intravenöst. Intravesikal instillation har visat sig fördelaktigt vid behandling av yttlig blåscancer och för att förhindra återfall efter trans-uretral resektion av blåstumörer (T.U.R.).

Intravenös administrering

Den totala dosen doxorubicin per behandlingscykel kan variera beroende på behandlingsregim (t.ex. om det ges som ensamt läkemedel eller i kombination med andra cytostatika) och beroende på indikation.

Standardstartdos. Om doxorubicin ges ensamt är den rekommenderade standardstartdosen 60-90 mg/m² kroppsytta. Den totala startdosen per cykel kan ges som engångsdos eller uppdelad på 3 på varandra följande dagar eller dag 1 och dag 8. Under förutsättning att patienten återhämtar sig på normalt sätt från den läkemedelsinducerade toxiciteten (speciellt benmärgshämning och stomatit) kan varje behandlingscykel upprepas var tredje till fjärde vecka. Alternativ dosering är 10-20 mg/m² kroppsytta per vecka, vilket också har visat sig vara

effektivt. När doxorubicin ges i kombination med andra cytostatika med potentiell överlappande toxicitet är den rekommenderade dosen 30-60 mg/m².

Nedsatt leverfunktion. Vid nedsatt leverfunktion skall dosen reduceras enligt följande:

<i>Serumbilirubin</i>	<i>Rekommenderad dos</i>
24-50 mikromol/l	50% av normaldos
>50 mikromol/l	25% av normaldos

Doxorubicin skall inte ges till patienter med uttalat nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Andra speciella grupper. En lägre startdos eller längre mellanrum mellan behandlingscyklerna kan behöva övervägas för patienter som tidigare fått mycket höga doser, för barn, äldre, överviktiga patienter eller patienter med neoplastisk benmärgsinfiltration (se avsnitt 4.4).

Intravesikal instillation

Doxorubicin kan ges intravesikalt vid behandling av ytlig blåscancer och för att förhindra återfall efter trans-uretral resektion (T.U.R.). Den rekommenderade dosen är 30-50 mg i 25-50 ml fysiologisk koksaltlösning per instillation. Vid lokal toxicitet (kemisk cystit) skall dosen instilleras i 50-100 ml fysiologisk koksaltlösning. Instillationen kan upprepas med en veckas upp till en månads mellanrum.

Administreringssätt

Intravenös administrering:

Doxorubicin Ebewe skall ges via infusionsslangen samtidigt med pågående infusion av fysiologisk koksaltlösning eller glukos infusionsvätska 50 mg/ml under en tid av inte mindre än 3 minuter och inte mer än 10 minuter för att minska risken för trombos eller perivenös extravasering. Att direkt spruta in injektionen rekommenderas inte på grund av risken för extravasering, som kan uppkomma även om blod går att aspirera genom kanylen. I syfte att minska risken för hjärttoxicitet ges Doxorubicin Ebewe numera ofta som intravenös infusion under 30-60 minuter. Infusion under avsevärt längre tid (upp till 96 timmar) har provats i samma syfte (se avsnitt 4.4).

Intravesikal administrering:

Lösningen, som instilleras med hjälp av en kateter, kvarhålls i blåsan 1 till 2 timmar. Under denna tid vändes patienten med jämna mellanrum för att urinblåsans slemhinna skall få största möjliga kontakt med lösningen. För att undvika oönskad utspädning med urin skall patienten informeras om att inte inta någon vätska under 12 timmar före instillationen. Behandlingen avslutas med blåstömning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot doxorubicin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot andra antracykliner eller antracenedioner.

Doxorubicin ska ej ges till gravida och ammande. Amning skall avbrytas under behandling med doxorubicin (se avsnitt 4.6).

Kontraindikationer vid intravenös administrering är:

- kvarstående myelosuppression
- uttalat nedsatt leverfunktion
- påtagligt försämrad hjärtfunktion
- tidigare hjärtinfarkt

- allvarliga arytmier
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av doxorubicin eller andra antracykliner eller antracenedioner (se avsnitt 4.4)

Kontraindikationer vid intravesikal administrering är:

- invasiva tumörer som har penetrerat blåsväggen
- urinvägsinfektioner
- inflammation i urinblåsan
- svårigheter med katetrisering

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med doxorubicin bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Patienterna skall ha återhämtat sig från akuta toxiska symptom, som uppkommit under tidigare behandling med cytostatika (som stomatit, neutropeni, trombocytopeni och allmän infektion), innan behandling med doxorubicin startar.

Systemisk clearance av doxorubicin är reducerad hos överviktiga patienter (d.v.s. >130 % av den ideala kroppsvikten). Se avsnitt 4.2.

Hjärtfunktion

Hjärttoxicitet är en risk vid antracyklinbehandling, som kan manifestera sig med 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 förutsäger vanligtvis inte en efterföljande utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, är sällan av klinisk betydelse och är vanligen inte en anledning att avbryta behandlingen med doxorubicin.

Sena (d.v.s. fördröjda) effekter: Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligen sent under behandlingskuren med doxorubicin eller inom 2 till 3 månader efter att behandlingen upphört, men kan också uppkomma senare, åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken eller symptom på kronisk hjärtinsufficiens, som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm. Subakuta effekter som perikardit/myokardit har också rapporterats. Livshotande kronisk hjärtinsufficiens är den allvarligaste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegränsande 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 behandlingen med doxorubicin vid första tecken på försämrad hjärtfunktion. Den lämpligaste kvantitativa metoden för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) inkluderar hjärtscintigrafi eller ekokardiografi. En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen hjärtscintigrafi eller ekokardiografi rekommenderas före behandling, speciellt

hos patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Bestämning av LVEF med hjärtscintigrafi eller ekokardiografi bör upprepas, speciellt vid högre, kumulativa doser. Den teknik som används för utvärdering skall vara densamma under hela uppföljningen.

Sannolikheten att utveckla kronisk hjärtinsufficiens, uppskattad till omkring 1% till 2% vid en kumulativ dos på 300 mg/m², ökar långsamt upp till en total kumulativ dos på 450-550 mg/m². Därefter ökar risken starkt för att utveckla kronisk hjärtinsufficiens och det rekommenderas att en maximal, kumulativ dos på 550 mg/m² inte skall överskridas.

Riskfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent hjärt-kärl-sjukdom, tidigare eller pågående radioterapi riktad mot det mediastinala perikardiet, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner eller t.ex. 5-fluorouracil, samt samtidig tillförsel av läkemedel med förmåga att hämma hjärtkontraktilitet. Hjärtfunktionen måste noggrant utvärderas hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av doxorubicin kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser antingen hjärtriskfaktorer finns eller inte speciellt hos patienter som tidigare erhållit mediastinal strålning eller hos dem som får samtidig behandling med cyklofosamid.

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

Risken för hjärttoxicitet är större då doxorubicin används i kombination med trastuzumab. Därför bör för närvarande doxorubicin och trastuzumab ej användas i kombination förutom i välkontrollerade kliniska prövningar med övervakning av hjärtfunktionen. Patienter som tidigare har erhållit antracykliner löper också risk att drabbas av hjärttoxicitet vid behandling med trastuzumab, även om denna risk är lägre än den man ser då doxorubicin ges i kombination med trastuzumab.

Eftersom halveringstiden för trastuzumab är ca 28,5 dagar, så kan trastuzumab kvarstå i cirkulationen i upp till 24 veckor efter avslutad behandling med Herceptin. Om möjligt bör doxorubicin terapi undvikas upp till 24 veckor efter avslutad behandling med trastuzumab. Om doxorubicin används efter avslutad behandling med trastuzumab skall patientens hjärtfunktion noga övervakas.

Hematologisk toxicitet

Liksom andra cytotoxiska ämnen kan doxorubicin ge upphov till benmärgshämning. Blodbilden, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, skall utvärderas före och under varje behandlingscykel med doxorubicin. En dosberoende, reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni) är det sätt den hematologiska toxiciteten huvudsakligen yttrar sig på efter behandling med doxorubicin och är den vanligaste akut dosbegränsande toxiciteten hos detta läkemedel. Leukopenien och neutropenien är mest uttalad 10 till 14 dagar efter behandling och har i de flesta fall återgått till normalvärden dag 21. Trombocytopeni och anemi kan också uppkomma. Kliniska följder av allvarlig benmärgshämning är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, hypoxi eller dödsfall.

Sekundär leukemi

Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner. 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 eskalerats. Dessa fall kan ha en latensperiod på 1-3 år.

Karcinogenes och mutagenes, fertilitet

Hos kvinnor kan doxorubicin ge upphov till infertilitet under behandling med läkemedlet. Doxorubicin kan orsaka amenorré. Ägglossning och menstruation verkar återkomma efter avslutad behandling, även om för tidig menopaus kan inträffa.

Doxorubicin är mutagent och kan inducera kromosomskada hos spermatozoer hos människa. Oligospermi eller azospermi kan bli permanent; dock har antalet spermier rapporterats återgå till normala nivåer i några fall. Detta kan ske flera år efter avslutad behandling. Män som behandlas med doxorubicin skall använda preventivmedel.

Gastrointestinal påverkan

Doxorubicin ger upphov till kräkningar. Mukosit/stomatit uppträder vanligtvis tidigt efter administrering och kan i allvarliga fall utvecklas på några dagar till ulceration av slemhinnor. De flesta patienter återhämtar sig från dessa biverkningar under den tredje behandlingsveckan.

Sekundära orala neoplasier

Mycket sällsynta fall av sekundär oral cancer har rapporterats hos patienter med långvarig (mer än ett år) exponering för doxorubicin, eller hos de som fått en kumulativ doxorubicin dos större än 720 mg/m². Fall av sekundär oral cancer diagnostiserades både vid behandling med doxorubicin och upp till 6 år efter den sista dosen. Patienter bör regelbundet undersökas för förekomst av sårbildning i munnen eller något obehag i munnen som kan tyda på sekundär oral cancer.

Leverfunktion

Doxorubicin elimineras huvudsakligen via det hepato-biliära systemet. Totalt serumbilirubin skall bedömas innan och under behandlingen med doxorubicin. Vid förhöjda bilirubinvärden kan eliminationen av läkemedlet förlängas med därav följande ökning av allmän toxicitet. Lägre doser rekommenderas hos dessa patienter (se 4.2 Dosering och administreringssätt). Patienter med uttalat nedsatt leverfunktion skall inte behandlas med doxorubicin. (se avsnitt 4.3).

Effekter vid injektionsstället

Injektioner i små blodkärl och upprepade injektioner i samma kärl kan orsaka fleboskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället minskar om de rekommenderade anvisningarna följs (se avsnitt 4.2 och 6.6).

Extravasering

Extravasering av doxorubicin kan ge upphov till lokal smärta, svår vävnadsskada (vesication, allvarlig cellulit) och nekros. Skulle tecken eller symptom på extravasering uppkomma under intravenös administrering av doxorubicin skall tillförseln omedelbart avbrytas. Vid extravasering kan dexrazoxan användas för att undvika eller minska risken för vävnadsskada.

Övrigt

Doxorubicin kan potentiella toxiciteten hos andra anticancer-terapi. Förvärring av cyklofosamid-inducerad hemorragisk cystit och förhöjd levertoxicitet, orsakad av 6-merkaptopurin, har rapporterats. Strålningsinducerade skador (myokardium, mukosa, hud och lever) har också rapporterats.

Liksom med andra cytostatika, har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska företeelser, inklusive lungemboli (i några fall med dödlig utgång), rapporterats efter användning av doxorubicin.

Doxorubicin kan inducera hyperurikemi som en konsekvens av den omfattande purinkatabolismen som följer på den läkemedelsinducerade snabba lymfen av neoplastiska celler (tumor-lys-syndromet). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blod skall utvärderas efter den inledande behandlingen. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumor-lys-syndromet.

Intravesikal administrering

Intravesikal administrering av doxorubicin kan ge upphov till symptom på kemisk cystit (såsom dysuri, polyuri, nocturi, stranguri, hematuri, obehagssymptom från blåsan, nekros i urinblåseväggen) och sammandragning av urinblåsan. Speciell uppmärksamhet är nödvändig vid kateteriseringsproblem (t.ex. vid uretärobstruktion på grund av massiva intravesikala tumörer).

Vacciner

Administration av levande, försvagade vacciner hos patienter vars immunförsvar är nedsatt på grund av behandling med cytostatika inklusive doxorubicin, kan leda till infektioner med allvarlig eller dödlig utgång. Vaccination med levande vacciner bör undvikas hos patienter som får doxorubicin. Inaktiverade vacciner kan administreras, de kan dock ha försvagad verkan.

Viktig information om något innehållsämne

Detta läkemedel innehåller 0,15 mmol (3,54 mg) natrium per ml.

Injektionsflaska:

Med 5 ml innehåller 0,75 mmol (17,7 mg) natrium.

Med 10 ml innehåller 1,50 mmol (35,4 mg) natrium.

Med 25 ml innehåller 3,75 mmol (88,5 mg) natrium.

Med 100 ml innehåller 15,0 mmol (354 mg) natrium.

Detta motsvarar för 5 ml 0,89%, för 10 ml 1,77%, för 25 ml 4,43% och för 100 ml 17,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska iakttas när doxorubicin administreras tillsammans eller efter andra kardiotoxiska läkemedel eller cytostatika (speciellt myelotoxisk) läkemedel eftersom kardiotoxiciteten är förstärkt.

Doxorubicins maximala plasmanivåer, halveringstid och distributionsvolym kan påverkas av samtidig administrering av verapamil.

Doxorubicin kan ge förvärrad hemorragisk cystit som orsakats av tidigare cyklofosfamidbehandling.

Eftersom doxorubicin snabbt metaboliseras och till största delen elimineras via gallan kan samtidig administrering av kända levertoxiska substanser (t.ex. metotrexat) potentiellt öka toxiciteten av doxorubicin på grund av minskad hepatisk elimination av läkemedlet.

Höga doser av ciklosporin och doxorubicin ökar serumnivåerna av bägge substanserna. Samtidig behandling med ciklosporin och doxorubicin kan orsaka djupare och mer långvarig myelotoxicitet och svår immunsuppression.

Hämmare av cytokrom P-450 (t ex cimetidin och ranitidin) kan minska metabolismen av doxorubicin med möjlig ökad risk för toxiska effekter. Inducerare av cytokrom P-450 (t.ex. rifampicin och barbiturater) kan öka metabolismen av doxorubicin med möjlig risk för minskad effekt.

Ciklosporin, en CYP3A4- och Pgp-hämmare, ökade AUC för doxorubicin och doxorubicinol med 55% respektive 350%. Vid en kombination kan dosen behöva justeras.

Doxorubicin potentierar effekten av strålningsterapi och kan även om det administreras långt efter strålningsterapi orsaka svåra symtom i det berörda området.

Doxorubicin i kombination med docetaxel ger ökad incidens av neutropeni.

Kombinationsbehandling med cyklofosfamid, paklitaxel, docetaxel, rituximab, trastuzumab och zosuquidar kan öka toxiciteten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Doxorubicin är en potentiell teratogen och misstänks orsaka missfall, embryotoxicitet och fosterdöd om det ges till gravida kvinnor. Under graviditet, speciellt under den första trimestern, skall cytostatika ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägs mot riskerna för fostret.

Preventivmetoder för män och kvinnor: Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med Doxorubicin Ebewe och i 7 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas använda effektiv preventionsmetod och se till att deras partner inte blir gravid under behandling med Doxorubicin Ebewe och i 4 månader efter behandling.

Amning

Doxorubicin passerar över i modersmjölk. Risk för påverkan på barnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med Doxorubicin Ebewe (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Doxorubicin kan orsaka bestående infertilitet. Män bör informeras om möjligheten för förvaring av spermier innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doxorubicin Ebewe har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är mycket vanliga (>10%). Dosberoende toxicitet av behandlingen är myelohämmande effekter (>10%) och kardiotoxicitet (1-10%).

Behandling med doxorubicin medför en hög frekvens av allvarliga biverkningar. Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna påverkas av dos, infusionshastighet och doseringsintervallet. Benmärgshämning är den akut dosbegränsande biverkan men mestadels av övergående natur.

Doxorubicin kan potentiera toxiciteten av strålningsterapi och andra cytostatika (streptozocin, metotrexat, cyklofosamid).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mindre vanliga: Ökad risk för pediatrika patienter att senare drabbas av neoplasier, särskilt akut myeloid leukemi (AML)

Sällsynta: Sällsynta rapporter av sekundär akut myeloid leukemi, med och utan preleukemisk fas har rapporterats för patienter som har behandlats med doxorubicin i kombination med DNA skadande cytostatika. Dessa fall kan också ha en kort latensperiod på 1-3 år.

Mycket sällsynta: Sekundära orala neoplasier (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Myelosuppresion som kan inkludera transient leukopeni, neutropeni, feber, ökad risk för infektion, anemi och trombocytopeni. Myelosuppresionen är som svårast 10-14 dagar efter behandling

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Barns tillväxt prepubertal kan försämrats och endokrina dysfunktioner kan uppstå av intensiv kemoterapi.

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Hyperurikemi

Ögon

Sällsynta: Konjunktivit, lakrimation

Hjärtat

Mycket vanliga: Kardiotoxicitet kan uppträda direkt efter administrering som EKG störningar, inkluderande hjärtblock, T-vågsavflackning och S-T sänkning, som kan vara upp till två veckor efter administrering. Pericardit och myocardit kan uppträda.

Risken att få kardiomyopati ökar gradvis med ökande dos. En kumulativ dos om 450-550mg/m² bör inte överskridas. Irreversibel hjärtsvikt kan uppstå vid så låg dos som 240 mg/m²

Ålder över 70 och under 15 bör ses som riskfaktor. Samtidig eller tidigare medicinering med mitomycin, cyklofosamid, och dacarbazine har rapporterats potentiera doxorubicins kardiomyopati effekt (se avsnitt 4.4).

Kardiotoxiciteten kan vara fördröjd flera veckor, månader eller år efter avslutad behandling. Risken att drabbas av hjärtsvikt kvarstår genom hela livet.

Blodkär

Mycket sällsynta: tromboflebit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Enskilda fall av lungtoxicitet har rapporterats (takypnea, dyspnoe/pleurautgjutning, bronkiolitis obliterans med organiserande pneumoni, bronchocentrisk granulomatos/livshotande andningsdepression, post pneumonektomi likt syndrom, interstitiell pneumoni, strålningspneumonit, lungemboli). I fall med kombinerad cellgiftsbehandling (speciellt med gemcitabin, bleomycin, taxaner eller rituximab) med och utan mediastinal strålning samt predisponerade patienter ska risken för pulmonär toxicitet övervägas.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående, kräkningar, mukosit (som stomatit, oesophagit och proktit) och diarré kan uppkomma 5-10 dagar efter administrering.

Vanliga: Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, munsår.

Sällsynta: Skador på magtarmkanalen som kan leda till ulceration, nekrosblödningar och perforation.

Lever och gallvägar

Vanliga: Övergående, svagt förhöjda levervärden.

Samtidig strålbehandling av levern kan orsaka svår levertoxicitet som ibland vidareutvecklas till cirros.

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Reversibel alopeci för majoriteten av patienterna, hyperpigmentering av nagelbäddar, hudförändringar, onykolys.

Ingen känd frekvens: Palmar-plantar erytrodysestesi Doxorubicin är mycket retande.

Extravasering vid infusionsstället kan orsaka lokal smärta, irritation, inflammation, tromboflebit, svåra sår och hudnekros.

Överkänslighetsreaktioner såsom hudreaktioner (rodnad, klåda, urtikaria, angioödem, feber och anafylaxi) har rapporterats.

Doxorubicin potentierar normala strålningsskador på huden. Sena reaktioner kan ske om doxorubicin ges en tid efter strålning.

Njurar och urinvägar

Vanliga: Intravesikal instillation kan orsaka följande biverkningar: hematuri, vesikal och uretal irritation, stranguri och polyuri. Dessa reaktioner är vanligtvis av moderat svårighetsgrad och snabbt övergående. Intravesikal instillation av doxorubicin kan orsaka hemorragisk cystit, detta kan ge minskad urinblåsekapacitet.

Doxorubicin rödfärgar urinen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: Rodnad i ansiktet kan ske om infusion sker för snabbt.

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 (se detaljer nedan).
Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akut överdosering av Doxorubicin Ebewe kan ge upphov till myelosuppression (huvudsakligen leukopeni och trombocytopeni), gastrointestinala toxiska effekter (huvudsakligen mukosit) och akut hjärtpåverkan.

Behandlingen består av intravenös antibiotikabehandling, transfusion av granulocyter och trombocyter samt behandling av de gastrointestinala symptomen och hjärtpåverkan.

Användningen av hematopoetisk tillväxtfaktor bör övervägas.

Kronisk överdosering, när den kumulativa dosen överstiger 550 mg/m², ökar risken för kardiomyopati och kan ge upphov till hjärtsvikt, för vilket patienterna skall behandlas på konventionellt sätt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika

ATC-kod: L01DB01

Doxorubicin tillhör gruppen antracykliner och är ett cytotoxiskt antibiotikum som isolerats från kulturer av *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Det framställs nu semisyntetiskt ur daunorubicin. Doxorubicin är starkt vävnadsretande.

Den biologiska aktiviteten hos doxorubicin hänför sig till dess förmåga att bindas till DNA. Denna egenskap resulterar i en inhibering av enzymsystemen som är nödvändiga för DNA-replikationen och DNA-transkriptionen. Blockeringen av cellcykeln tycks vara maximal under S-fas och mitos, men också i andra cykelfaser har en inhibering observerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös tillförsel sker en trifasisk elimination från plasma med en terminal halveringstid på ca 30 timmar. Distributionsvolymen är ca 25 l/kg. Proteinbindningsgraden i plasma är ca 70%.

Doxorubicin metaboliseras snabbt och huvudmetabolit är det mindre aktiva 13-dihydroderivatet doxorubicinol. Inom fem dagar återfinnes cirka 5% i urinen, medan 40-50% utsöndras via gallan inom sju dagar. Nedsatt leverfunktion leder till en långsammare elimination av substansen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Publicerade djurstudier visar att doxorubicin, liksom andra cytotoxiska substanser, påverkar fertiliteten, är embryo- och fetotoxiskt samt teratogent. Vidare har effekter på hanliga reproduktionsorgan i djurstudier (bl.a. testikelatrofi och oligospermi) rapporterats. Andra publicerade studier har visat att doxorubicin är mutagent och att substansen gav en ökad frekvens av mammatumörer hos råttor.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid 9 mg, saltsyra, vatten för injektionsvätskor till 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Kontakt med alkaliska lösningar måste undvikas eftersom det orsakar hydrolys av läkemedlet. Doxorubicin Ebewe får ej blandas med heparin eftersom detta medför utfällning. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 2 år.

Bruten förpackning: Förvaras vid högst 25 °C och skall användas inom 12 timmar. Vid förvaring i kylskåp (2-8 °C) skall bruten förpackning användas inom 24 timmar. 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)
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska 5 ml, 5 x 5 ml, 10 ml, 5 x 10 ml, 25 ml och 100 ml.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Injektionsflaskorna är förpackade med eller utan plastskydd ("Onco-Safe" eller skyddsfolie). "Onco-Safe" och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet under transport, vilket ökar säkerheten för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

6.6 Särskilda anvisningar destruktion och övrig hantering

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling gällande föreskrift om "Cytostatika".

Endast för engångsbruk

Beredning av injektions- och infusionsvätska

Spädning av injektionsvätskan eller beredning av infusionsvätska skall ske under aseptiska förhållanden.

Doxorubicin Ebewe är blandbart med fysiologisk koksaltlösning och glukos infusionsvätska 50 mg/ml.

Hantering:

Följande skyddsinstruktioner ges på grund av substansens toxiska egenskaper:

- Personal skall tränas i god teknik för hantering.
- Gravid personal skall inte arbeta med detta läkemedel.
- Personal som hanterar Doxorubicin Ebewe skall använda skyddsutrustning: skyddsglasögon, skyddsrock, engångshandskar och operationsmunskydd.
- En speciell yta skall avsättas för beredning (helst i dragskåp). Arbetsytan skall täckas av plastklätt absorberande papper för engångsbruk.
- Alla föremål, inklusive handskar, som har använts för beredning, administrering eller rengöring, skall placeras i avfallspåsar för högriskändamål för att brännas vid hög temperatur.
- Spill eller läckage skall behandlas med utspädd natriumhypokloritlösning (1% tillgängligt klor), helst genom blötläggning, och sedan med vatten.
- Allt rengöringsmaterial skall förstöras som beskrivits ovan.
- Om Doxorubicin Ebewe kommer i kontakt med huden skall det utsatta området noga tvättas med tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Skada dock inte skinnet genom att skrubba huden.
- Om substansen kommer i ögonen, dra tillbaka ögonlocket/ögonlocken och skölj det drabbade ögat/de drabbade ögonen med rikliga mängder vatten varefter ögonläkare kontaktas.
- Tvätta alltid händerna efter att ha tagit av handskarna.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Österrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14321

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-04-23

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-04-23

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-15