

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Doxorubicin Teva 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller doxorubicinhydroklorid 2 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 3,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Röd och klar lösning med pH 3.

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, neoroblastom. Wilms tumör.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Doseringen skiljer sig mellan konventionellt formulerad doxorubicin som i Doxorubicin Teva och liposomalt doxorubicin. De två beredningarna är inte utbytbara.

Doxorubicin Teva ges endast intravenöst och intravesikalt och ska inte ges oralt, subkutant, intramuskulärt eller intratekalt. 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 Teva 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 Teva ges i kombination med andra cytostatika med potentiellt överlappande toxicitet är den rekommenderade dosen 30-60 mg/m² kroppsytta.

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

Immunosupprimerade patienter

Patienter som inte kan ges full dos (t.ex. på grund av immunsuppression eller hög ålder) kan som alternativ dos få 15–20 mg/m² kroppsytta per vecka.

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
20–50 mikromol/l	½ av normaldosen
> 50 mikromol/l	¼ av normaldosen

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

Med tanke på den väsentliga risken för doxorubicininducerad hjärttoxicitet under barndomen ska vissa maximala kumulativa doser tillämpas som beror på hur unga patienterna är. För barn (under 12 år) anses den maximala kumulativa dosen vara 300 mg/m², medan den för ungdomar (över 12 år) har fastställts till 450 mg/m². För spädbarn är den maximala kumulativa dosen fortfarande inte fastställd, men man antar att tolerabiliteten är lägre.

Dosen till barn bör minskas, eftersom de har en ökad risk för hjärttoxicitet, särskilt sen toxicitet. Myelotoxicitet bör förväntas, med nadirvärden 10 till 14 dagar efter behandlingsstarten.

Var god kontrollera nationella behandlingsprogram och specialistlitteratur.

Överviktiga patienter och äldre

Dessa patienter kan behöva en lägre startdos eller längre intervall mellan behandlingscyklerna (se avsnitt 4.4).

Intravesikal instillation

Doxorubicin Teva 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.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra antracykliner eller antracenedioner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning ska avbrytas under behandling med Doxorubicin Teva, se avsnitt 4.6.

Kontraindikationer vid intravenös administrering är:

- kvarstående myelosuppression och/eller allvarlig stomatit orsakad av tidigare cytostatikabehandling och/eller strålning
- uttalat nedsatt leverfunktion
- påtagligt försämrad hjärtfunktion
- akut och tidigare hjärtinfarkt
- allvarliga arytmier
- akut inflammatorisk hjärtsjukdom
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av Doxorubicin Teva eller andra antracykliner eller antracenedioner (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)
- allmän infektion
- förhöjd risk för blödning

Kontraindikationer vid intravesikal administrering är:

- invasiva tumörer som har penetrerat blåsväggen
- urinvägsinfektioner
- inflammation i urinblåsan
- hematuri
- problem vid insättning av urinkateter (t.ex. vid större tumörer i urinblåsan)

4.4 Varningar och försiktighet

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

Noggrann observation av eventuella kliniska komplikationer krävs, särskilt hos äldre patienter, patienter som tidigare haft hjärtsjukdom, patienter med benmargshämning, patienter som tidigare behandlats med antracykliner eller patienter som fått strålning riktad mot mediastinum.

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 Teva startar.

Systemisk clearance av doxorubicin är reducerad hos överviktiga patienter (d.v.s. >130 % av den ideala kroppsvikten). Se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt, Överviktiga personer och äldre.

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

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

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

Hjärtfunktion

Hjärttoxicitet är en risk vid antracyklinbehandling, som kan manifestera sig med tidiga (d.v.s. akuta) eller sena (d.v.s. fördröjda) effekter. Risk för utveckling av kardiomyopati ökar med högre dos. En kumulativ dos på 450-550 mg/m² skall inte överskridas.

Tidiga (d.v.s. akuta) effekter: Tidig hjärttoxicitet förorsakad av doxorubicin består huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar som icke specifik ST – T vågs-förändring. 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 normalt utgångsvärde för ejektionsfraktionen för vänster kammare (= 50 %) är i regel en minskning på 10 % av det absoluta värdet, eller en minskning till under tröskelvärdet på 50 %, ett tecken på försämrad hjärtfunktion och behandling med doxorubicinhydroklorid bör då endast ske efter noggrann avvägning.

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 450-550 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, 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.

Barn och ungdomar har ökad risk för att utveckla fördröjd hjärttoxicitet till följd av doxorubicin-behandling. Kvinnor kan löpa större risk än män. Uppföljning av hjärtfunktionen rekommenderas därför efter höga kumulativa doser.

Hjärtsymtom kan även manifestera under graviditet hos kvinnor som tidigare behandlats med doxorubicin (från flera år till 20 år tidigare), även om de inte uppvisat tecken på hjärtbiverkningar tidigare. Kvinnor som tidigare har behandlats med doxorubicin och som blir gravida skall övervakas med avseende på hjärtbiverkningar.

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

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 (inklusive doxorubicin). Sekundär leukemi är vanligare när sådana läkemedel ges i kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, i kombination med strålbehandling, 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 Teva 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 bör använda effektiv preventivmetod och avråds från att göra någon kvinna gravid under behandlingstiden och 6 månader därefter. 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.

Gastrointestinal påverkan

Doxorubicin Teva 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.

Leverfunktion

Doxorubicin Teva elimineras huvudsakligen via det hepato-biliära systemet. Totalt serumbilirubin skall bedömas innan och under behandlingen med Doxorubicin Teva. Vid förhöjda bilirubinvärden kan eliminationen av läkemedlet förlängas med påföljande ökning av allmän toxicitet. Lägre doser rekommenderas hos dessa patienter (se avsnitt 4.2). Patienter med uttalat nedsatt leverfunktion skall inte behandlas med Doxorubicin Teva (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 Dosering och administreringssätt och avsnitt 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering).

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. Nålen ska lämnas på plats under en kort tid och sedan tas bort efter kort aspiration. Starta intravenös infusion av dexrazoxan senast 6 timmar efter extravasering (se produktresumén för dexrazoxan 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 debridering 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.

Vacciner

Läkemedlet rekommenderas normalt inte i kombination med levande, försvagade vacciner. Patienten bör undvika kontakt med personer som nyligen vaccinerats mot polio.

Övrigt

Doxorubicin Teva 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 Teva.

Doxorubicin Teva kan inducera hyperurikemi som en konsekvens av den omfattande purin-katabolismen som följer på den läkemedelsinducerade snabba lymen av neoplastiska celler (tumor-lym-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-lym-syndromet.

Intravesikal administrering

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

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller 18 mg natrium per 5 ml vial, 35 mg natrium per 10 ml vial, 89 mg natrium per 25 ml vial och 354 mg natrium per 100 ml vial, vilket motsvarar 0,9%, 2%, 4% respektive 18% av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium 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 följas noga.

Trastuzumab i kombination med andra antracykliner (som t.ex. doxorubicin) kan öka risken för hjärttoxicitet. (se produktresumén för trastuzumab) Patienter som ges antracykliner efter avslutad behandling med trastuzumab löper ökad risk att utveckla hjärttoxicitet. Om det är möjligt bör det gå tillräckligt lång tid efter avslutad behandling med trastuzumab (upp till 27 veckor) innan patienten ges antracykliner. Det är mycket viktigt att noga övervaka hjärtfunktionen.

(För-) behandling med läkemedel som påverkar benmärgsfunktionen (t.ex. cytostatika, sulfonamider, kloramfenikol, fenytoin, amidopyrinderivat, antiretrovirala läkemedel) kan leda till svåra hematopoetiska störningar. Doxorubicindosen måste justeras vid behov. De toxiska effekterna av doxorubicinbehandling kan öka om det används i kombination med andra cytostatika (t.ex. cytarabin, cisplatin, cyklofosfamid).

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 plasmakoncentrationer av doxorubicin och därigenom ökad toxicitet. I motsats till detta kan samtidig administrering av CYP450-inducerare, som rifampicin och barbiturater, 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. 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.

Absorptionen av antikonvulsiva medel (t.ex. karbamazepin, fenytoin, valproat) är minskad när de administreras i kombination med doxorubicin.

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

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.

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.

Doxorubicin binder till heparin och 5-fluorouracil. Utfällningar och förlorad aktivitet är därför möjlig för båda substanserna. Se avsnitt 6.2 för närmare detaljer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Doxorubicin är en potentiell teratogen och kan 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 vägts mot riskerna för fostret.
Försiktighetsåtgärder för män och kvinnor: Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling med doxorubicin och i sex månader efter behandling. Män som behandlas med doxorubicin ska se till att deras partner inte blir gravid under och upp till 6 månader efter behandling.

Amning: Doxorubicin passerar över i modersmjölk. Risk för påverkan på barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Doxorubicin Teva.

Fertilitet: Doxorubicin kan orsaka bestående infertilitet. För säkerhets skull ska män som vill ha barn förvara sperma som inte exponerats 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. Benmärgsdepression 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 håravfall ses hos nästan alla patienter.

Vid framför allt långtidsbehandling utgör kardiotoxiciteten en allvarlig dosbegränsande biverkning. Intravesikal administrering kan orsaka följande biverkningar: hematuri, irritation i urinblåsan och urinröret, stranguri och pollakisuri. Dessa reaktioner är i allmänhet av måttlig svårighetsgrad och har kort durationstid. Intravesikal administrering av doxorubicin kan ibland ge upphov till hemorragisk cystit, vilket kan minska urinblåsans kapacitet.

Extravasering kan leda till svår cellulit, blåsbildning, tromboflebit, lymfangit och lokal vävnadsnekros som kan kräva kirurgiska åtgärder (inklusive hudtransplantationer).

Följande biverkningar har rapporterats i samband med doxorubicinbehandling:

Förekomsten har definierats med hjälp av följande konventioner:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Sepsis, septikemi			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) *			Akut lymfatisk leukemi. Akut myeloisk leukemi.			
Blodet och lymfsystemet	Myelo-suppression inkluderande leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, anaemi*					
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner		
Metabolism och nutrition					Hyperurikemi	
Ögon					Konjunktivit	Keratit, ökat tårflöde
Hjärtat	Hjärt-toxicitet*	Livshotande dilaterande kardiomyopati, (efter kumulativ dos på 550 mg/m ²), sinus-takykardi, kammartakykardi, takyarytmi, supraventrikulär och ventrikulär extrasystole, bradykardi, arytmier, asymptomatisk minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion			Ospecifika EKG-förändringar (ST-förändringar, låg spänning, långa QT-intervall); enskilda fall av livshotande arytmier, akut vänsterkammersvikt, perikardit, dödlig perikardit-myokardit-syndrom; atrio-ventrikulär block, grenblock	
Blodkärn		Blödning			Tromboembolism	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum						Bronkospasmer, strål-pneumonit
Magtarmkanalen	Gastro-intestinal störning*), diarré, illamående och kräkningar, mukosit, stomatit, esofagit.	Anorexia	Blödning i magtarmkanalen, buksmärta, nekros i tjocktarmen med massiv blödning och allvarliga infektioner		Erosion av magslemhinnan/magsår. Sårbildning i slemhinnor (mun, svalg, matstrupe, magtarmkanal), hyperpigmentering av slemhinnan i munnen	
Lever och gallvägar						Hepatotoxicitet (framskrider ibland till cirros), övergående ökning av leverenzzymer
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (dosberoende och i de flesta fall reversibelt), rodnad. Ljusöverkänslighet	Lokala överkänslighetsreaktioner i det bestrålade området (strålningsdermatit), klåda		Urtikaria, exantem, hyperpigmentering av hud och naglar, onykolys; extravasering (kan leda till svår cellulit, blåsbildning, tromboflebit, lymfangit och lokal vävnadsnekros)	Akralt erytem, blåsbildning; palmar-plantar erytrodysestesi	Aktinisk keratos
Muskuloskeletala systemet och bindväv						Artralgi
Njurar och urinvägar	Rödfärgad urin	Dysuri, kemisk cystit efter intravesikal administrering (med symtom som irritation i urinblåsa och urinrör, dysuri, stranguri,			Akut njursvikt, (enstaka fall); hyper-urikemi och efterföljande urinsyra-nefropati som en följd av omfattande tumörlys	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		pollakisuri, hematuri, vesikulära spasmer, blödande cystit)				
Reproduktion sorgan och bröstkörtel					Amenorré, värme- vallningar, oligospermi, azoospermi	
Allmänna symtom och/eller symtom från vid administrerin gsstället	Feber		Uttorkning	Fross- brytningar, yrsel; reaktioner vid injektions- stället (lokala erytematösa reaktioner längs venen, smärta, flebit, fleboskleros)		Svaghet
Kirurgiska och medicinska åtgärder						Strålsador (hud, lungor, matstrupe, slemhinnan i magtarm- kanalen) som läker kan återkomma efter admini- strering av doxorubicin

*För mer information se under Beskrivning av utvalda biverkningar nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Sekundär malignitet

Sekundär leukemi (ibland) med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner (inklusive doxorubicin). Sekundär leukemi är vanligare när sådana läkemedel ges i kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA (t.ex. alkylerande läkemedel, platinaderivat), i kombination med strålbehandling, om patienterna tidigare har behandlats med höga doser cytotoxiska läkemedel eller när antracyklindoserna eskalerats.

Benmärghämning

Myelosuppression är en av de dosbegränsande biverkningarna och kan vara allvarlig. Den visar sig huvudsakligen som en minskning av antalet leukocyter. Leukopeni observerades hos nästan 75 % av patienterna med tillräcklig benmärgsreserv som behandlades med 60 mg/m² BSA var 21:e dag. Även

trombocytopeni, neutropeni och anemi rapporterades, även om dessa inte var lika vanliga. Superinfektioner (mycket vanliga) och blödningar observerades på samma sätt i samband med uppträdandet av benmärgssuppression. Myelosuppression når vanligtvis sin topp 10 till 14 dagar efter administrering av doxorubicin och avklingar i de flesta fall mellan dag 21 och 28. Om trombocytopeni eller anemi förekommer, uppträder de under samma period, men är vanligtvis inte lika allvarliga (se avsnitt 4.4).

Hjärttoxicitet

Doxorubicin är hjärttoxiskt. Risken för att hjärttoxiska biverkningar uppkommer är förhöjd under och efter strålning av mediastinum, efter förbehandling med potentiellt hjärttoxiska medel (t.ex. antracykliner, cyklofosfamid) samt hos äldre patienter (över 60 år) och patienter med manifest arteriell hypertoni (se avsnitt 4.4).

Doxorubicins hjärttoxiska effekter är av två typer:

Akuta effekter

De akuta biverkningarna visar sig oftast inom de första 24 till 48 timmarna efter behandlingsstarten, är inte dosberoende och kännetecknas av följande symtom: tillfällig arytm (vanlig), i synnerhet sinustakykardi (vanlig) och supraventrikulär och ventrikulär extrasystole. De kännetecknas (mycket sällsynt) av ospecifika EKG-förändringar (ST-förändringar, låg spänning och långa QT-intervall). Dessa förändringar är i allmänhet reversibla och de är inte kontraindikationer för upprepad användning av doxorubicin. Livshotande arytmier kan emellertid uppträda under eller några få timmar efter doxorubicinadministrering; i enstaka fall har akut vänsterkammarsvikt, perikardit eller dödlig perikardit rapporterats.

Fördröjda effekter

De fördröjda effekterna är uttryck för dosberoende kumulativ organtoxicitet, vilken i allmänhet är irreversibel och ofta livshotande. De tar sig ofta uttryck som dilaterande kardiomyopati med tecken på vänsterkammarsvikt inom ett fåtal månader efter avslutad behandling. Hjärttoxicitet kan emellertid uppträda för första gången så sent som flera år efter avslutad behandling; incidensen ökar med den totala kumulativa dosen (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinala biverkningar

Doxorubicins emetogena potential är hög; relativt svårt illamående och kräkningar uppträder hos omkring 80 % av patienterna på behandlingens första dag, men även senare (se avsnitt 4.4).

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 (se detaljer nedan).

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 10–14 dagar efter överdosering. Överdoser kan även ge gastrointestinala toxiska effekter (huvudsakligen mukositis) och akut hjärtpåverkan, vilka kan uppkomma inom 24 timmar. Behandlingen består av intravenös antibiotikabehandling, transfusion av granulocyter och trombocyter samt behandling av de gastrointestinala symtomen och hjärtpåverkan. Förflyttning av patienten till sterilrum och användning av hematopoetisk tillväxtfaktor bör övervägas.

Engångsdoser på 250 och 500 mg doxorubicin har visat sig vara dödliga.

Kronisk överdosering, när den kumulativa dosen överstiger 550 mg/m², ökar risken för kardiomyopati och kan ge upphov till hjärtsvikt, för vilket patienterna ska behandlas på konventionellt sätt. Fördröjd hjärtsvikt kan förekomma upp till sex månader efter överdosering.

Hemodialys är troligen inte användbart vid doxorubicinförgiftning, eftersom doxorubicin har en mycket stor distributionsvolym och endast 5 % av dosen elimineras via njurarna.

Vid säkerställd extravasering bör behandling med dexrazoxan övervägas (se avsnitt 4.4).

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*. Framställningen sker semisyntetiskt ur daunorubicin. Doxorubicin är starkt vävnadsretande och kan ge upphov till allvarlig vävnadsnekros.

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. Doxorubicins blockering av cellcykeln tycks vara maximal under S-fas och mitos, men också i andra cykelfaser har en inhibering observerats.

Doxorubicin kan ges som enskilt preparat eller i kombination med andra cytostatika. Korsresistens har påvisats mellan doxorubicin och daunorubicin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Proteinbindningen i plasma är cirka 70%. Doxorubicin passerar inte blod-hjärnbarriären och distributionsvolymen är cirka 25 l/kg.

Doxorubicin metaboliseras snabbt och huvudmetabolit är den mindre aktiva 13-dihydroderivatet duxorubicinol.

Efter intravenös tillförsel av doxorubicin sker en trifasisk elimination från plasma med en terminal halveringstid på cirka 30 timmar. Utsöndringen av doxorubicin, oförändrat eller metaboliserat, sker huvudsakligen via levern och gallvägarna. Cirka 40-50 % av given engångsdos utsöndras via gallan inom sju dagar, och cirka 5 % utsöndras via urinen inom fem dagar. Nedsatt leverfunktion leder till en långsammare elimination av substansen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Doxorubicin Teva får inte blandas med heparin eller 5-fluorouracil eftersom detta medför utfällning. Tills detaljerade uppgifter om blandbarheten föreligger är det inte lämpligt att blanda Doxorubicin Teva med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år för 100 ml injektionsflaska.

3 år för 5 ml, 10 ml och 25 ml injektionsflaska.

Öppnad förpackning är hållbar i 12 timmar vid högst 25 °C eller 24 timmar vid 2 °C-8 °C (i kylskåp). 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 °C-8 °C om inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska i glas.

1×5 ml, 10×5 ml, 1×10 ml, 10×10 ml, 1×25 ml, 10×25 ml, 1×100 ml, 5×100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Intravenös administrering: Doxorubicin Teva bör ges genom venkanyl under 2-5 minuter under pågående vätskeinfusion (fysiologisk koksaltlösning). Detta tillvägagångssätt minskar risken för extravasal injektion med vävnadsskada som följd. Doxorubicin Teva kan även ges som intravenös infusion och kan spädas med natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml eller glukos infusionsvätska 50 mg/ml.

Intravesikal administrering: Lösningen, som instilleras med hjälp av en kateter, kvarhålls i blåsan 1 till 2 timmar. Under denna tid vänds 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.

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till Arbetsmiljöverkets gällande föreskrifter om cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt.

Färdigberedd lösning får inte komma i kontakt med huden. Använd skyddshandskar!

Om Doxorubicin Teva i fast eller upplöst form kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, skall det utsatta området noga tvättas med tvål och vatten. Om substansen kommer i ögonen, skölj genast med vatten eller steril koksaltlösning, varefter ögonläkare kontaktas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB

Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11312

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1991-02-22/2006-02-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-07-03