

1. LEGEMIDLETS NAVN

Doxorubicin Accord 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 2 mg doksorubicinhydroklorid

Ett 5 ml hetteglass inneholder 10 mg doksorubicinhydroklorid.

Ett 10 ml hetteglass inneholder 20 mg doksorubicinhydroklorid.

Ett 25 ml hetteglass inneholder 50 mg doksorubicinhydroklorid.

Ett 50 ml hetteglass inneholder 100 mg doksorubicinhydroklorid.

Ett 100 ml hetteglass inneholder 200 mg doksorubicinhydroklorid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Inneholder natrium 3,5 mg/ml (0,15 mmol)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Produktet er en klar, rød oppløsning med pH mellom 2,5 og 3,5 og osmolalitet mellom 270 mOsm/kg og 320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Doksorubicin er indisert i følgende neoplastiske tilstander,

Eksempler er:

- Småcellet lungekreft (SCLC)
- Brystkreft
- Avansert ovarialkarsinom
- Intravesikalt mot blærekreft
- Neoadjuvant og adjuvant behandling for osteosarkom
- Avansert bløtvevssarkom hos voksne
- Ewings sarkom
- Hodgkins sykdom
- Non-Hodgkins lymfom
- Akutt lymfatisk leukemi
- Akutt myeloblastisk leukemi
- Avansert multipel myelom
- Avansert eller residiv endometriekarsinom
- Wilms tumor
- Avansert papillær/follikulær skjoldkirtelkreft
- Anaplastisk skjoldkirtelkreft
- Avansert nevroblastom

Doksorubicin brukes ofte i kombinasjonsbehandling med andre cytostatika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doksorubicin injeksjonsvæske skal kun administreres under oppsyn av en kvalifisert lege med utstrakt erfaring i behandling med cytostatika. Pasienter må også monitoreres nøye og ofte under behandling (se pkt.4.4).

På grunn av risiko for **kardiomyopati** som ofte kan være dødelig, må nytte-risiko-forholdet for hver enkelt pasient nøye vurderes før hver behandling.

Doksorubicin administreres intravenøst og intravesikalt, og må ikke administreres peroralt, subkutant, intramuskulært eller intratekalt. Doksorubicin kan administreres intravenøst som bolus over noen minutter, som en kort infusjon i opptil én time eller som en kontinuerlig infusjon i opptil 96 timer.

Oppløsningen gis via en slange med frittløpende intravenøs infusjon av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjeksjonsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glukoseinjeksjonsvæske i løpet av 3–10 minutter. Denne teknikken minimerer risikoen for tromboflebitt eller perivenøs ekstravasering, som kan føre til alvorlig lokal cellulitt, vesikkeldannelse og vevsnekrose. Direkte intravenøs injeksjon anbefales ikke på grunn av risiko for ekstravasering, som kan forekomme selv ved adekvat tilbaketrekning av blodet etter nåleaspirasjon.

Intravenøs administrering:

Dosen av doksorubicin avhenger av doseringsregime, allmenntilstand og pasientens tidligere behandling. Doseringsregimet for doksorubicinhydroklorid kan være avhengig av indikasjon (f.eks. solid tumor eller akutt leukemi), og avhengig av dens bruk i et spesifikt behandlingsregime (brukt som eneste middel eller i kombinasjon med andre cytostatika som en del av en multidisiplinær prosedyre som inkluderer kombinasjon av kjemoterapi, kirurgisk inngrep og strålebehandling eller hormonbehandling).

Monoterapi

Dosering beregnes vanligvis på grunnlag av kroppsoverflate (mg/m^2).

På dette grunnlaget anbefales en dose på 60–75 mg/m^2 kroppsoverflate hver 3. uke når doksorubicin brukes som eneste middel.

Kombinasjonsregime

Når doksorubicinhydroklorid administreres i kombinasjon med andre anti-tumorlegemidler med overlappende toksisitet, f.eks. høy dose i.v. cyklofosamid eller relaterte antracyklinforbindelser som f.eks. daunorubicin, idarubicin og/eller epirubicin, skal dosen av doksorubicin reduseres til 30–60 mg/m^2 hver 3. eller 4. uke.

Hos pasienter som ikke kan få full dose (f.eks. ved immunsuppresjon, alderdom), er alternativ dosering 15–20 mg/m^2 kroppsoverflate per uke.

Intravesikal administrering:

Doksorubicin kan brukes ved intravesikal instillasjon til behandling av overfladisk blærekarinom eller som profylakse ved tilbakevendende tumor etter transuretral reseksjon (T.U.R) hos pasienter med høy risiko for residiv. Anbefalt dose av doksorubicinhydroklorid for lokal intravesikal behandling av overfladisk blæretumor er en instillasjon på 30–50 mg i 25–50 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjeksjonsvæske. Optimal konsentrasjon er ca. 1 mg/ml. Oppløsningen skal som regel holdes intravesikalt i 1–2 timer. I løpet av denne perioden skal pasienten vendes 90° hvert kvarter. Pasienten må ikke innta væske i 12 timer før behandlingen for å unngå uønsket fortykning med urin (dette reduserer urinproduksjon til ca. 50 ml/t). Instillasjonen kan gjentas med et mellomrom på 1 uke til 1 måned, avhengig av om behandlingen er terapeutisk eller profylaktisk.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Fordi doksorubicinhydroklorid hovedsakelig skilles ut via lever og galle, kan eliminering av legemidlet reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller obstruksjon i galleganger, og dette kan resultere i alvorlige sekundære virkninger.

Generelt er anbefalinger for dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon basert på konsentrasjonen av bilirubin i serum:

Serum bilirubin	Anbefalt dose
1,2–3,0 mg/100 ml	50 %
3,1–5,0 mg/100 ml	25 %

Doksorubicin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leverfunksjonsforstyrrelse (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 10 ml/min), skal kun 75 % av planlagt dose gis.

For å unngå kardiomyopati, anbefales det at total kumulativ livslang dose av doksorubicin (inkludert relaterte legemidler som f.eks. daunorubicin) ikke skal overskride 450–550 mg/m² kroppsoverflate. For pasienter med samtidig hjertesykdom som får strålebehandling mot mediastinum og/eller strålebehandling mot hjertet, pasienter som har fått tidligere behandling med alkylende stoffer, og høyrisikopasienter (med arteriell hypertensjon i > 5 år, med tidligere hjerte-, kar- eller myokardskade, eller som er over 70 år), skal en maksimal dose på totalt 400 mg/m² kroppsoverflate ikke overskrides, og hjertefunksjonen til slike pasienter skal monitoreres (se pkt. 4.4).

Dosering hos barn

Dosering hos barn kan behøve å reduseres. Henvis til behandlingsprotokoller og spesialistlitteratur.

Pasienter med sykelig overvekt og pasienter med neoplastisk benmargsinfiltrasjon

Det kan være nødvendig å overveie en redusert startdose eller forlenget doseringsintervall hos sykelig overvektige pasienter og hos pasienter med neoplastisk benmargsinfiltrasjon (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet doksorubicinhydroklorid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner for intravenøs administrering:

- Overfølsomhet overfor antrakinoner eller andre antracykliner
- Uttalt vedvarende myelosuppresjon og/eller alvorlig stomatitt induisert av tidligere behandling med andre cytostatika og/eller strålebehandling
- Tidligere behandling med maksimale kumulative doser med doksorubicin og/eller andre antracykliner (for eksempel daunorubicin, epirubicin, idarubicin) og antracenedioner (se pkt. 4.4).
- Generell infeksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig arytmi, hjertesvikt, tidligere myokardinfarkt, akutt inflammatorisk hjertesykdom
- Amming (se pkt. 4.6)

Kontraindikasjoner for intravesikal administrering:

- Invasive tumorer som har penetrert blæren (utover T1)
- Blæreinfeksjon
- Hematuri
- Vanskelig innføring av urinkateter (f.eks. ved store intravesikale tumorer)
- Amming (se pkt. 4.6)
- Overfølsomhet overfor andre antracykliner eller antracendioner (se pkt. 4.4)
- Urinveisinfeksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Doksorubicin skal kun administreres under oppsyn av en kvalifisert lege med erfaring i i.v. eller intravesikal cytostatisk behandling. Doksorubicinhydroklorid kan potensielt øke toksisiteten av annen antineoplastisk behandling. Det skal utføres en grundig kontroll av mulige kliniske komplikasjoner, spesielt hos eldre pasienter, pasienter med hjertesykdom i anamnesen, pasienter med benmargssuppresjon, eller pasienter som tidligere har fått behandling med antracykliner eller har fått strålebehandling mot mediastinum.

Initial behandling med doksorubicin krever nøye overvåkning av pasienten og utstrakt monitorering ved laboratorieprøver. Det kan derfor anbefales at pasienten legges inn på sykehus, i det minste i første fase av behandlingen. Doksorubicin kan forårsake infertilitet i den perioden legemidlet administreres.

Pasienter bør komme seg igjen etter akutt toksisitet fra tidligere behandling med cytostatika (for eksempel stomatitt, trombocytopeni og generelle infeksjoner) før initiering av behandling med doksorubicin.

Det anbefales at følgende kontroller utføres enten før eller under behandling (hvor ofte undersøkelsene gjøres avhenger av allmenntilstand, dosering og samtidig behandling med andre legemidler):

- røntgenbilder av lunger og brystkasse og EKG
- regelmessig monitorering av hjertefunksjon (LVEF ved f.eks. EKG, ekkokardiografi og MUGA-skann)
- daglig undersøkelse av munnhule og svelg for endringer i mukosa
- blodprøver: hematokritt, blodplater, differensialtelling av hvite blodceller, ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, urinsyre.

Behandlingskontroll

Før behandlingsstart anbefales kontroll av leverfunksjon ved konvensjonelle prøver som ASAT, ALAT, ALP og bilirubin, samt kontroll av nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Kontroll av venstre ventrikkelfunksjon

Analyse av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ved bruk av ultralyd og hjertescintigrafi vil utføres for å optimere pasientens hjertetilstand. En slik kontroll skal gjøres før behandlingsstart, og etter hver kumulative dose på ca. 100 mg/m² (se pkt. 4.4).

Hjertefunksjon

Kardiotoksisitet er en risiko ved antracyklinbehandling som kan vise seg ved tidlige (dvs. akutte) eller sene (dvs. utsatte) hendelser.

Tidlig (dvs. akutt) hendelse:

Tidlig kardiotoksisitet med doksorubicin består hovedsakelig av sinustakykardi og/eller unormal EKG som f.eks. uspesifikke ST-T-forandringer. Takyarytmier, inkludert premature ventrikulære kontraksjoner og ventrikulær takykardi, bradykardi, samt atrioventrikulær blokk og grenblokk er også rapportert. Disse symptomene tyder som regel på akutt, forbigående toksisitet. Disse effektene kan vanligvis ikke forutsi senere utvikling av forsinket kardiotoksisitet, og er generelt ikke en vurdering for seponering av behandling med doksorubicin. Flating og breddeøkning av QRS-komplekset utover normale grenser kan tyde på doksorubicinhydroklorid-indusert kardiomyopati. Hos pasienter med normal LVEF-baselineverdi (= 50 %), vil en nedgang på 10 % av absolutt verdi eller verdier under 50 % av terskelen som regel tyde på hjertesvikt, og i slike situasjoner bør behandling med doksorubicinhydroklorid grundig overveies.

Sen (dvs. forsinket) hendelse:

Forsinket utvikling av kardiotoksisitet skjer vanligvis sent i behandlingsregimet med doksorubicin, eller innen 2–3 måneder etter avsluttet behandling, men senere hendelser, flere måneder eller år etter avsluttet behandling, er også rapportert. Forsinket utvikling av kardiomyopati manifesteres ved redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt (CHF), som f.eks. dyspné, lungeødem, perifert ødem, kardiomegali og hepatomegali, oliguri, ascites, pleuraeffusjon og galopperende hjerterytme. Subakutte effekter som for eksempel perikarditt/myokarditt er også rapportert. Livstruende CHF er den alvorligste form for antracyklinindusert kardiomyopati, og representerer legemidlets kumulative dosebegrensende toksisitet.

Før initiering av behandling med doksorubicin skal pasientenes hjertefunksjon undersøkes, og denne skal monitoreres gjennom hele behandlingen for å minimere risiko for alvorlig nedsatt hjertefunksjon. Risikoen kan reduseres ved regelmessig monitorering av LVEF under behandling, med umiddelbar seponering av doksorubicin ved første tegn på nedsatt funksjon. Relevant kvantitativ metode for gjentatt evaluering av hjertefunksjon (evaluering av LVEF) inkluderer såkalt ”multi-gated” radionuklid-angiografi (MUGA) eller ekkokardiografi (ECHO). En baselineevaluering av hjertet med EKG og enten MUGA-skanning eller ECHO anbefales, særlig hos pasienter med risikofaktorer for økt kardiotoksisitet. Gjentatt MUGA eller ECHO for fastsettelse av LVEF bør utføres, særlig ved høyere, kumulative antracyklindoser. Teknikken som brukes ved slik evaluering, bør være konsekvent gjennom hele oppfølgingen.

Sannsynligheten for å utvikle CHF, anslått til rundt 1–2% ved en kumulativ dose på 300 mg/m², øker langsamt opptil total kumulativ dose på 450–550 mg/ m². Risikoen for å utvikle CHF øker deretter kraftig, og det anbefales ikke å overskride en maksimal kumulativ dose på 550 mg/m².

Risikofaktorer for kardiotoksisitet inkluderer aktiv eller latent kardiovaskulær sykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling til mediastinalt/perikardialt område, tidligere behandling med andre antracykliner eller antracendioner og samtidig bruk av legemidler med evnen til å hemme hjertets evne til å kontrahere eller kardiotoksiske stoffer (f.eks. trastuzumab) og en alder over 70 år. Antracykliner, inkludert doksorubicin, skal ikke administreres i kombinasjon med andre kardiotoksiske stoffer med mindre pasientens

hjerterfunksjon monitoreres nøye (se pkt. 4.5). Pasienter som får antracykliner etter avsluttet behandling med andre kardiotoxiske stoffer, spesielt de med lang halveringstid som trastuzumab, kan også ha en økt risiko for å utvikle kardiotoksisitet. Den rapporterte halveringstiden til trastuzumab varierer. Trastuzumab kan vedvare i sirkulasjonen i opptil 7 måneder. Leger bør derfor når det er mulig, unngå behandling basert på antracykliner i opptil 7 måneder etter seponering av trastuzumab. Hvis dette ikke er mulig, bør pasientenes hjerterfunksjon monitoreres nøye.

Hjerterfunksjon bør bli nøye monitorert hos pasienter som får høye kumulative doser og hos de med risikofaktorer. Kardiotoksisitet med doksorubicin kan derimot forekomme ved lavere kumulative doser enten det foreligger kardiale risikofaktorer eller ikke.

Hos pasienter med svekket hjerterfunksjon, bør fordelene av ytterligere behandling nøye overveies mot den potensielle risikoen.

Pediatrisk populasjon

Det er en økt risiko for at barn og unge skal utvikle forsinket kardiotoksisitet etter administrering av doksorubicin. Risikoen kan være større hos kvinner enn menn. Oppfølgende, regelmessige kardiale evalueringer anbefales for å monitorere denne effekten.

Det er sannsynlig at doksorubicin og andre antracykliner eller antrakinoner kan gi additiv toksisk effekt.

Leverfunksjon

Hovedveien for utskilling av doksorubicin er via lever og galle. Total serumbilirubin skal kontrolleres både før og under behandling med doksorubicin og dosen må reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med forhøyet bilirubin kan oppleve langsommere clearance av legemidlet, med en økning av generell toksisitet. Det anbefales lavere doser for slike pasienter (se pkt. 4.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal ikke bruke doksorubicin (se pkt. 4.3).

Hematologisk toksisitet og benmargstoksisitet

Som andre cytotoxiske stoffer, kan doksorubicin forårsake myelosuppresjon. Hematologisk profil skal evalueres før og under hver behandlingssyklus med doksorubicin, inkludert total- og differensialtelling av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater. Doseavhengig, reversibel leukopeni og/eller granulocytopeni (nøytropeni) er hovedmanifestasjonen på hematologisk toksisitet ved doksorubicin, og er dette legemidlets vanligste, akutte, dosebegrensende toksisitet. Leukopeni og nøytropeni kan være alvorlig (og er vanligvis mer alvorlig med høye doseringsregimer). Leukopeni og nøytropeni når vanligvis bunnpunktet mellom dag 10 og dag 14 etter administrering av legemidlet; antallet hvite blodceller/nøytrofiler går i de fleste tilfeller tilbake til normale verdier innen dag 21 hos pasienter med normal evne til benmargsregenerasjon. Hvis alvorlig benmargssuppresjon forekommer, kan det være nødvendig med egnet stamcellestøtte (perifere stamceller og/eller kolonistimulerende faktorer [CSF]). Trombocytopeni og anemi kan også forekomme. Kliniske konsekvenser av alvorlig myelosuppresjon er blant annet feber, infeksjoner, sepsis/septikemi, septisk sjokk, blødning, vevshypoksi eller dødsfall. Intravenøs antibiotika bør administreres umiddelbart dersom febril nøytropeni forekommer.

Sekundær leukemi

Sekundær leukemi, med eller uten en såkalt preleukemisk fase, er rapportert hos pasienter behandlet med antracykliner (inkludert doksorubicin). Sekundær leukemi er vanligere når slike legemidler gis i kombinasjon med andre DNA-skadelige antineoplastiske midler, når pasienter har blitt omfattende behandlet i forkant med cytostatika eller ved økte antracyklindoser. Slike leukemier kan ha en latensperiode på 1–3 år.

Intravesikal administrering

Intravesikal administrering av doksorubicin kan gi opphav til symptomer på kjemisk cystitt (dvs. dysuri, hyppig urinering, nokturni, stranguri, hematuri, nekrose på blæreveggen). En skal være spesielt oppmerksom på eventuelle problemer ved innsetting av kateteret (f.eks. ved obstruksjon i urinrøret forårsaket av omfattende intravesikale tumorer). Intravesikal administrering er kontraindisert for tumorer som har penetrert blæren (utover T1).

Intravesikal administrering skal ikke gjøres hos pasienter med invasive tumorer som har penetrert blæreveggen, pasienter med urinveisinfeksjoner eller inflammatoriske blæresykdommer.

Ekstravasering

Perivenøs feilinjeksjon fører til lokal nekrose og tromboflebitt. En brennende, stikkende følelse rundt infusjonskanylen er en indikasjon på perivenøs administrering. Ved eventuell ekstravasering må infusjonen eller injeksjonen umiddelbart stanses; nålen skal bli sittende på plass en kort stund og deretter fjernes etter kort aspirasjon. Ved eventuell ekstravasering skal en intravenøs infusjon av deksrazoksan settes i gang senest 6 timer etter ekstravasering (henvis til preparatomtalen for deksrazoksan for dosering og ytterligere informasjon). Hvis deksrazoksan er kontraindisert, anbefales lokal applikasjon av 99 % dimetylsulfoksid (DMSO) på et område dobbelt så stort som området det gjelder (4 dråper per 10 cm² hudoverflate), og å gjenta dette tre ganger om dagen i en periode på minst 14 dager. Om nødvendig bør débridement overveies. På grunn av antagonistaktivitet skal området nedkjøles etter applikasjon av DMSO (vasokonstriksjon eller vasodilatasjon), for å redusere eventuell smerte. DMSO må ikke brukes hos pasienter som får deksrazoksan til behandling av antracyklinindusert ekstravasering. Ifølge litteraturen er andre tiltak kontroversielle, og uten noen definerbar verdi.

Strålebehandling

Toksisitet induert av strålebehandling (myokard, mukosa, hud og lever) er også rapportert. Spesiell forsiktighet må utvises for pasienter som har hatt strålebehandling tidligere, som får samtidig strålebehandling eller som planlegger fremtidig strålebehandling. Slike pasienter er utsatt for spesiell risiko for lokale reaksjoner i strålefeltet (såkalt "recall phenomenon") ved eventuell bruk av doksorubicinhydroklorid. Alvorlig, noen ganger fatal, hepatotoksisitet (leverskade) er rapportert i denne forbindelse. Tidligere strålebehandling mot mediastinum økte kardiotoxiskitet av doksorubicin. En kumulativ dose på 400 mg/m² må i slike tilfeller ikke overskrides.

Karsinogenese og mutagenese, nedsatt ifertilitet (se pkt. 4.6)

Doksorubicin kan ha gentoksisk effekt. Doksorubicin kan forårsake infertilitet mens behandling med legemidlet pågår. Hos kvinner kan doksorubicin forårsake amenoré. Selv om eggøsning og menstruasjon later til å komme tilbake etter avsluttet behandling, kan prematur menopause oppstå.

Doksorubicin var skadelig på mannlige forplantningsorganer i dyrestudier, og førte til testikulær atrofi, diffus degenerering av semniferøst tubuli og hypospermi.

Doksorubicin er mutagen and kan indusere kromosomskade i humane sædceller. Oligospermi eller azospermi kan være permanent; antallet sædceller er imidlertid i noen tilfeller rapportert å gå tilbake til normalt nivå. Dette kan forekomme flere år etter avsluttet behandling. Menn som får behandling med doksorubicin må bruke effektiv prevensjon.

Embryoføtal toksisitet:

Doksorubicin kan forårsake gentoksisitet. Sikker prevensjon er nødvendig for både mannlige og kvinnelige pasienter i løpet av og i en periode etter behandling med doksorubicin.

Pasienter som ønsker å få barn etter avsluttet behandling, bør om nødvendig rådes til å oppsøke genetisk veiledning dersom det er tilgjengelig (se pkt. 4.6 og 5.3).

Gastrointestinal toksisitet:

Mucositt (hovedsakelig stomatitt, mindre vanlig øsofagitt) kan forekomme hos pasienter under behandling med doksorubicin. Kliniske tegn og symptomer på mucositt inkluderer smerter eller en følelse av irritasjon, erytem, erosjon/ulcerasjon (ofte langs hele siden av tungen og på slimhinnen under tungen), blødning og infeksjoner. Stomatitt oppstår vanligvis kort tid etter administrering av legemidlet og i alvorlige tilfeller kan det i løpet av få dager utvikle seg til slimhinnesår, men det løser seg vanligvis i rundt tredje uke av behandling. Kvalme, oppkast og av og til diaré og magesmerter kan forekomme. Alvorlige tilfeller av oppkast og diaré kan forårsake dehydrering.

Kvalme og oppkast kan unngås eller lindres ved å administrere en egnet antiemetisk behandling.

Ulcerasjon og nekrose i tykktarmen, og spesielt i blindtarmen, har vært beskrevet hos pasienter med akutt ikke-lymfoblastisk leukemi som er behandlet med en 3-dagers syklus av doksorubicin i kombinasjon med cytarabin. Disse kan forårsake blødninger eller alvorlige, noen ganger dødelige, infeksjoner.

Kreftbehandling:

Doksorubicin kan potensere toksisiteten av annen kreftbehandling. Det er rapportert en forverring av cyklofosfamidindusert hemoragisk cystitt, og forhøyd hepatotoksisitet av 6-merkaptopurin. Som med andre cytostatika er tromboflebitt og tromboembolisk sykdom inkludert lungeembolisme (i noen tilfeller dødelig) rapportert i forbindelse med bruk av doksorubicin (se pkt. 4.8).

Vaksiner:

Dette legemidlet anbefales generelt ikke i kombinasjon med levende, svekkede vaksiner. Kontakt med personer som nylig er vaksinert mot polio må unngås. Administrering av levende eller levende svekkede vaksiner hos pasienter med nedsatt immunforsvar på grunn av cytostatika inkludert doksorubicin, kan føre til alvorlige eller fatale infeksjoner. Drepte eller inaktiverte vaksiner kan administreres, men responsen på slike vaksiner kan bli redusert.

Annet:

Systemisk clearance av doksorubicin er redusert hos sykkelig overvektige pasienter (dvs. > 130 % ideell kroppsvekt). Disse pasientene bør overvåkes nøye ved behandling med full dose (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom:

Doksorubicin kan indusere hyperurikemi som følge av den utstrakte katabolismen av puriner som medfølger legemiddelindusert hurtig henfall av neoplastiske celler (tumorlysesyndrom) (se pkt. 4.8). Blodets nivå av urinsyre, kalium, kalsiumfosfat og kreatinin skal evalueres etter initial behandling. Væsketilførsel, alkalisering av urin og profylakse med allopurinol for å forebygge hyperurikemi kan minimere mulige komplikasjoner ved tumorlysesyndrom.

Doksorubicinhydroklorid kan gjøre urinen rødfarget. Pasienter skal informeres om at dette ikke utgjør noen helsefare.

Dosering skal ikke gjentas ved eventuell tilstedeværelse av benmargsdepresjon eller sår på bukkale slimhinner. Før sistnevnte kan en oppleve en advarende sviende følelse i kinnet, og ved tilstedeværelse av dette symptomet frarådes repetisjon av dosen.

Hudreaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner

Alopeci og stans i skjeggvekst er vanlig. Denne bivirkningen er vanligvis reversibel, med fullstendig ny hårvekst innen to til tre måneder av endt behandling.

Rødme, hyperpigmentering av hår og negler, fotosensitivitet og overfølsomhet i strålebehandlet hud (reaksjoner etter strålebehandling) kan også forekomme.

Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme i sjeldne tilfeller. Urticaria og anafylakse har vært rapportert hos pasienter som behandles med doksorubicin: tegn eller symptomer på disse reaksjonene kan variere fra hudutslett og pruritt til feber, frysninger og sjokk, «hånd-fot-syndrom» (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom eller akralt erytem) har også være rapportert.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 0,15 mmol (3,5 mg) natrium per ml. Dette skal vurderes av pasienter som følger et kosthold med kontrollert natrium. De ulike pakningsstørrelsene av dette legemidlet inneholder følgende mengde av natrium:

5 ml hetteglass	Denne pakningsstørrelsen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som “natriumfritt”.
10 ml hetteglass	Denne pakningsstørrelsen inneholder 35,42 mg natrium, tilsvarende 1,77 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen person.
25 ml hetteglass	Denne pakningsstørrelsen inneholder 88,55 mg natrium, tilsvarende 4,43 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen person.
50 ml hetteglass	Denne pakningsstørrelsen inneholder 177,10 mg natrium, tilsvarende 8,85 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen person.
100 ml hetteglass	Denne pakningsstørrelsen inneholder 354,20 mg natrium, tilsvarende 17,71 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kardiotoksisiteten til doksorubicin potenseres av tidligere eller nåværende bruk av andre antracykliner eller andre potensielt kardiotoksiske legemidler (f.eks. 5-fluorouracil, cyklofosamid eller paklitaksel) eller ved produkter som påvirker hjertefunksjonen (f.eks. kalsiumantagonister). Når doksorubicin brukes sammen med ovennevnte stoffer, skal hjertefunksjonen monitoreres nøye.

Bruk av trastuzumab i kombinasjon med antracykliner (som doksorubicin) er forbundet med høy risiko for kardiotoksisitet. Trastuzumab og antracykliner skal foreløpig ikke brukes samtidig, unntatt i velkontrollerte kliniske studier med monitorering av hjertefunksjon (se pkt. 4.4).

Hepatotoksisiteten til doksorubicin kan potenseres av andre hepatotoksiske midler (f.eks. 6-merkaptopurin).

Doksorubicin metaboliseres via cytokrom P-450 (CYP450) og er et substrat for Pgp-transportøren. Samtidig administrering av hemmere av CYP450 og/eller Pgp kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av doksorubicin, og derved økt toksisitet. I omvendt fall kan samtidig administrering av stoffer som induserer CYP450, f.eks. rifampicin, barbiturater og johannesurt, redusere plasmakonsentrasjoner av doksorubicin og derved redusere dens effekt.

Ciklosporin, en hemmer av CYP3A4 og Pgp, økte AUC av doksorubicin og doksorubicinol med henholdsvis 55 % og 350 %. Denne kombinasjonen kan kreve dosejustering. Publisert litteratur antyder at tillegg av ciklosporin til doksorubicin resulterer i alvorligere og mer langvarig toksisitet enn toksisiteten til doksorubicin alene. Koma og/eller epileptiske anfall har også vært beskrevet.

Cimetidin har også vist seg å redusere plasmaclearance samt øke AUC av doksorubicin.

Paklitaksel kan redusere clearance og øke plasmakonsentrasjonen av doksorubicin når det administreres kort tid før doksorubicin. Enkelte data tyder på at en slik interaksjon er mindre markert når doksorubicin administreres før paklitaksel.

Barbiturater kan føre til hurtigere plasmaclearance av doksorubicin, mens samtidig administrering av fenytoin kan resultere i lavere nivåer av fenytoin i plasma.

Det ble rapportert forhøyde konsentrasjoner av doksorubicin i serum etter samtidig administrering av doksorubicin og ritonavir.

Den toksiske effekten av doksorubicinbehandling kan økes i kombinasjon med andre cytostatika (f.eks. cytarabin, cisplatin, cyklofosfamid). Det kan oppstå nekroser på tykktarmen med kraftig blødning og alvorlige infeksjoner i forbindelse med kombinasjonsterapi med cytarabin.

Clozapin kan øke risikoen og intensiteten av hematologisk toksisitet i forbindelse med doksorubicin.

Uttalt nefrotoksitet ved samtidig behandling med Amfotericin B kan forekomme under doksorubicinbehandling.

Ettersom doksorubicin raskt metaboliseres og hovedsakelig skilles ut via galleveiene, kan samtidig administrering av kjente hepatotoksiske cytostatika (for eksempel merkaptopurin, metotreksat, streptozocin) potensielt øke toksisiteten av doksorubicin på grunn av redusert hepatisk clearance av legemidlet. Dosering av doksorubicin bør justeres dersom samtidig behandling med hepatotoksiske legemidler er nødvendig.

Doksorubicin er et potent radiosensibiliserende middel (såkalt “radiosensitizer”), og kan indusere en oppblussing av tidligere strålingsreaksjoner som kan være livstruende. All tidligere, samtidig eller etterfølgende strålebehandling kan øke kardiotoxisitet eller hepatotoxisitet av doksorubicin. Dette gjelder også samtidig terapi med kardiotoxiske eller hepatotoksiske legemidler.

Doksorubicin kan forverre hemoragisk cystitt forårsaket av tidligere behandling med cyklofosfamid.

Doksorubicinbehandling kan føre til økt urinsyre i serum og dosejustering av legemidler som reduserer urinsyre kan derfor være nødvendig.

Doksorubicin kan redusere oral biotilgjengelighet av digoksin.

Pasienter som får behandling med doksorubicin, skal ikke vaksineres med levende vaksiner. De skal også unngå kontakt med personer som nylig er vaksinert mot polio.

I en klinisk studie ble det observert en økning i doksorubicin AUC på 21 % når det ble gitt sammen med 400 mg sorafenib to ganger daglig. Den kliniske betydningen av dette funnet er ukjent.

Samtidig bruk av doksorubicin og warfarin kan ledsages av en økt risiko for høy INR-verdi og påfølgende blødning. En reduksjon i dose av warfarin kan være nødvendig, med nøye monitorering av INR-verdien.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Basert på cytostatisk virkningsmekanisme mistenkes det at doksorubicin forårsaker medfødte misdannelser når administrert under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Doxorubicin Accord bør ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med doksorubicin.

Kvinner i fertil alder/prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør rådes til å ikke bli gravid under behandling og bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 7 måneder etter den siste dosen. Menn med kvinnelige partnere i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med doksorubicin og i minst 4 måneder etter den siste dosen (se pkt. 4.4).

Amming

Det er rapportert at doksorubicin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Bruk av doksorubicinhydroklorid er kontraindisert under amming, og amming skal derfor opphøre ved behandling med doksorubicin og i minst to uker etter den siste dosen (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fordi doksorubicin er gentoksisk kan det ha en skadelig effekt på fruktbarhet. Menn som behandles med doksorubicin, bør rådes til å oppsøke veiledning angående nedfrysning (kryokonservering) av sæd før behandling, på grunn av muligheten for irreversibel ufruktbarhet ved behandling med doksorubicin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av hyppig forekomst av kvalme og brekninger, skal kjøring og bruk av maskiner frarådes.

4.8 Bivirkninger

Behandling med doksorubicin kan ofte forårsake bivirkninger, og noen av disse er alvorlige nok til å kreve grundig monitorering av pasienten. Bivirkningenes hyppighet og type påvirkes av hvor hurtig legemidlet administreres, og dosering. Benmargssuppresjon er en akutt dosebegrensende bivirkning, men er for det meste forbigående. Kliniske konsekvenser av benmargs-/hematologisk toksisitet ved doksorubicin kan være feber, infeksjoner, sepsis/septikemi, septisk sjokk, blødninger, vevshypoksi eller dødsfall. Kvalme og brekninger så vel som alopesi observeres hos nesten alle pasienter.

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med doksorubicinterapi:

Frekvenskonvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/100$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Bivirkningstabell	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Infeksjon
Vanlige	Sepsis
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Sjeldne	Sekundær akutt myeloid leukemi ved eventuell kombinasjon med antineoplastiske legemidler som skader DNA (se pkt. 4.4), tumorlysesyndrom
Ikke kjent	Akutt lymfatisk leukemi og akutt myelogen leukemi.
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Hepatotoksisitet, forbigående økning i leverenzymmer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Leukopeni, nøyтроpeni, anemi, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt
Ikke kjent	Dehydrering, Hyperurikemi
Øyesykdommer	
Vanlige	Konjunktivitt
Ikke kjent	Keratitt, økt lakrimasjon
Hjertesykdommer	
Svært vanlige	Kardiotoksisitet
Vanlige	Kongestiv hjertesvikt, sinus takykardi
Ikke kjent	Atrioventrikulær blokk, takyarytmi, grenblokk
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Embolisme
Ikke kjent	Sjokk, blødning, tromboflebitt, flebitt, rødming
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Slimhinnebetennelse/stomatitt, diaré, oppkast, kvalme

Vanlige	Øsofagitt, magesmerter
Ikke kjent	Gastrointestinal blødning, gastriske erosjoner, kolitt, misfarging av slimhinne
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, alopesi
Vanlige	Urtikaria, utslett, hyperpigmentering av hud, hyperpigmentering av negler
Ikke kjent	Fotosensitivitetsreaksjon, overfølsom strålebehandlet hud (reaksjoner etter strålebehandling), pruritt, hudsykdom
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Lokale reaksjoner (kjemisk cystitt) kan forekomme ved intravesikal behandling
Ikke kjent	Kromaturi ^a , akutt nyresvikt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Ikke kjent	Bronkospasmer
Sykdommer i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Ikke kjent	Amenoré, azospermi, oligospermi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Pyreksi, asteni, frysninger
Vanlige	Reaksjon på infusjonsstedet
Ikke kjent	Malaise
Undersøkelser	
Svært vanlige	Redusert ejeksjonsfraksjon, unormal elektrokardiogram, unormale transaminaser, vektøkning ^b
^a I én til to dager etter administrering	
^b Rapportert hos pasienter med tidlig brystkreft som får tilleggsbehandling med doksorubicin (NSABP B-15-studie)	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9

Overdosering

Akutt overdosering av doksorubicin kan føre til myelosuppresjon (hovedsakelig leukopeni og trombocytopeni), vanligvis 10–15 dager etter overdosering, og akutte hjerteforandringer, som kan oppstå innen 24 timer. Behandling er intravenøs antibiotika, transfusjon av granulocytter og trombocytter og beskyttende isolasjon (reverse barrier nursing), og symptomatisk behandling av hjerteproblemer. Det bør overveies å flytte pasienten til et sterilt rom, samt bruke hematopoietiske vekstfaktorer.

Akutt overdosering av doksorubicin vil også føre til gastrointestinale toksiske effekter (hovedsakelig mukositt). Dette forekommer generelt sett tidlig etter administrering av legemidlet, men de fleste pasientene kommer seg igjen etter dette innen tre uker.

Kronisk overdosering med en kumulativ dose på over 550 mg/m² øker risikoen for kardiomyopati og kan føre til kongestiv hjertesvikt (CHF) og skal behandles på konvensjonell måte.

Forsinket hjertesvikt kan forekomme med andre antracykliner opptil seks måneder etter overdosering. Pasienter skal observeres nøye, og hvis det oppstår tegn på hjertesvikt, behandles konvensjonelt med digitalis, diuretika, perifere vasodilatorer og ACE-hemmere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antracykliner og lignende substanser

ATC-kode: L01DB01

Doksorubicin er et antibiotikum av antracyklintypen. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt. Det antas at doksorubicinhydroklorid utøver sin antineoplastiske effekt via cytotoksiske handlingsmekanismer, særlig interkalering i DNA, hemming av enzymet topoisomerase II, og dannelse av reaktive oksygenforbindelser (ROS). Alle disse har en skadelig virkning på DNA-syntese: Interkalering av doksorubicinmolekylet fører til hemming av RNA- og DNA-polymeraser ved forstyrrelser i basegenkjennelse og sekvens-spesifisitet. Hemming av topoisomerase II gir brudd både i enkle og doble strenger i DNA-helixen. Splittelse av DNA stammer også fra den kjemiske reaksjonen med høyreaktive oksygenforbindelser, som hydroksylradikal OH[•]. Konsekvenser av dette er mutagenese og kromosomavvik.

Spesifisiteten ved doksorubicintoksisitet later primært til å være forbundet med proliferativ aktivitet i normalt vev. De vanligst vevskader finnes i benmarg, mage-tarmkanalen og kjønnskjertler.

En viktig årsak til behandlingssvikt med doksorubicin og andre antracykliner er utvikling av resistens. I et forsøk på å forhindre at celler blir resistente overfor doksorubicin har en vurdert bruk av kalsiumantagonister som f.eks. verapamil, ettersom det primære målet er cellemembranen. Verapamil hemmer innstrømming av kalsiumioner gjennom langsomme kalsiumkanaler, og kan øke cellenes opptak av doksorubicin. Kombinasjon av doksorubicin og verapamil er forbundet med alvorlige kardiotoksiske effekter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av doksorubicin som en kontinuerlig IV-infusjon (over 48 til 96 timer eller over 21 dager), reduseres maksimale plasmanivåer vanligvis i forhold til infusjonsvarigheten.

Ved intravesikal instillasjon penetreres doksorubicin inn i de øverste lagene av blæreslimhinnen. Plasmanivåer forblir vanligvis på under 2 ng/ml.

Distribusjon

Etter intravenøs injeksjon transporteres doksorubicin raskt fra blodet og fordeles inn i vev inkludert lunger, lever, hjerte, milt, lymfeknuter, benmarg og nyrer. Distribusjonsvolum er ca. 25 liter. Proteinbinding er 60–70 %.

Doksorubicin passerer ikke blod-hjerne-barrieren, skjønt høye nivåer i alkohol kan passere ved tilstedeværelse av hjernemetastaser eller leukemisk spredning til hjernen. Doksorubicin fordeles raskt inn i ascites, hvor den når høyere konsentrasjoner enn i plasma. Doksorubicin skilles ut i brystmelk.

Biotransformasjon og eliminasjon

Eliminasjon av doksorubicin fra blodet er trefasisk, med en gjennomsnittlig halveringstid på 12 minutter (distribusjon), 3,3 timer og ca. 30 timer. Doksorubicin metaboliseres raskt i leveren. Hovedmetabolitten er den farmakologisk aktive doksorubicinol. Andre metabolitter er deoksyubicin aglykon, glukuronid og sulfatkonjugat. Ca. 40–50 % av en dose skilles ut i galle innen 7 dager. Av denne skilles ca. halvparten ut som uendret legemiddel og resten som metabolitter. Bare 5–15 % av administrert dose elimineres i urin.

Spesielle populasjoner

Ettersom eliminasjon av doksorubicin hovedsakelig skjer i leveren, resulterer nedsatt leverfunksjon i langsommere utskilling og derfor økt retensjon og kumulasjon i plasma og vev. Det anbefales som regel dosereduksjon.

Selv om utskilling via nyrene er en mindre viktig eliminasjonsvei for doksorubicin, kan alvorlig nedsatt nyrefunksjon påvirke total eliminasjon og det kan være nødvendig med dosereduksjon.

I en studie med sykkelig overvektige pasienter (> 130 % av ideell kroppsvekt) var clearance av doksorubicin redusert, og halveringstiden økt sammenlignet med en kontrollgruppe med normal vekt. Dosejustering kan være nødvendig hos mennesker med sykkelig overvekt.

Hos kreftpasienter reduseres doksorubicin til adriamycinol, som er et aktivt cytotoxisk middel. Denne reduksjonen ser ut til å katalyseres av cytoplasmatiske NADPH-avhengige aldo-keto-reduktaser som finnes i alle vev og spiller en viktig rolle i bestemmelsen av total farmakokinetikk for doksorubicin.

Mikrosomale glykosidaser som finnes i de fleste vev spalter doksorubicin og adriamycinol til inaktive aglykoner. Aglykonene kan deretter gjennomgå O-demetylering, etterfulgt av konjugering til sulfat- eller glukuronidestere, og utskillelse i gallen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier fra litteraturen viser at doksorubicin påvirker fertilitet, og er embryo-føtotoksisk og teratogen. Andre data viser at doksorubicin er mutagen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid

Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Doksorubicin må ikke blandes med heparin da det kan medføre utfelling, og heller ikke med 5-fluorouracil da det kan forekomme forringelse. Forlenget kontakt med alkaliske oppløsninger bør unngås da det kan medføre hydrolyse av legemidlet. Doksorubicin skal ikke blandes med andre legemidler enn dem som er nevnt i pkt. 6.6 inntil det foreligger detaljerte kompatibilitetsdata om blandbarhet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass: 18 måneder

Åpnede hetteglass: Produktet skal brukes umiddelbart etter at hetteglasset er åpnet.

Tilberedte infusjonsvæsker:

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er dokumentert for 0,9 % natriumklorid-injeksjonsvæsker og 5 % glukoseinjeksjonsvæsker i opptil 28 dager ved 2–8 °C og opptil 7 dager ved 25 °C når de er tilberedt i glassbeholdere og beskyttet mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk, som vanligvis ikke kan være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortynning ble utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Se pkt. 6.3 for opplysninger om oppbevaring av fortynnet legemiddel.

6.5 Emballasje (type og innhold)

For 5 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er fylt på 5 ml type 1 fargeløse hetteglass lukket med ropp av klorbutylgummi og forseglet med rosa aluminiumshette.

For 10 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er fylt på 10 ml type 1 fargeløse hetteglass lukket med propp av klorbutylgummi og forseglet med rosa aluminiumshette.

For 25 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er fylt på 30 ml type 1 fargeløse hetteglass lukket med propp av klorbutylgummi og forseglet med rosa aluminiumshette.

For 50 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er fylt på 50 ml type 1 fargeløse hetteglass lukket med propp av klorbutylgummi og forseglet med rosa aluminiumshette.

For 100 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er fylt på 100 ml type 1 fargeløse hetteglass lukket med propp av klorbutylgummi og forseglet med rosa aluminiumshette.

Pakningsstørrelser:

- 1 × 5 ml hetteglass
- 1 × 10 ml hetteglass
- 1 × 25 ml hetteglass
- 1 × 50 ml hetteglas
- 1 × 100 ml hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Doksorubicin er et potent cytostatikum som kun skal forskrives og administreres av profesjonelle helsearbeidere med opplæring i sikker bruk av dette stoffet. Retningslinjene nedenfor skal følges ved håndtering, tilberedning og avhending av doksorubicin.

Tilberedning

1. Personell skal læres opp i riktig håndteringsteknikk.
2. Gravid personale skal utelukkes fra å arbeide med dette legemidlet.
3. Personale som håndterer doksorubicin skal bruke følgende verneutstyr: vernebriller, frakk, engangshansker og munnbind.
4. Alle artikler som har vært brukt til administrering eller rengjøring, herunder hansker, skal plasseres i avfallsposer for risikoavfall og brennes ved høy temperatur (700 °C).
5. Alt rengjøringsutstyr skal kastes som beskrevet ovenfor.
6. Husk alltid å vaske hendene etter å ha tatt av hansker.

Kontaminasjon

1. Ved eventuell kontakt med hud eller slimhinner skal gjeldende område vaskes grundig med såpe og vann eller en natriumbikarbonatoppløsning. Huden må imidlertid ikke skrapes opp med en skrubbe. En mild salve kan brukes til å behandle forbigående svie i huden.
2. Ved eventuell kontakt med øynene holdes øyelokket opp og gjeldende område skylles ut med rikelige mengder vann eller en normal 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjeksjonsvæske. Tilstanden bør deretter undersøkes av lege eller øyespesialist.
3. Søl eller lekkasje behandles med 1 % natriumhypoklorittoppløsning, eller med en fosfatbuffer (pH > 8) til flekker er borte. Bruk en klut eller svamp som skal oppbevares på det spesielle tilberedningsstedet. Skyll to ganger med vann. Legg alt tøy i en plastpose og forsegl den før den brennes.

Administrering:

Intravenøs (i.v.) administrering av doksorubicin må gjøres svært forsiktig, og det rådes til å gi legemidlet via slangen av frittløpende intravenøs 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose i løpet av 2 til 15 minutter. Denne metoden minimerer risikoen for trombose og perivenøs ekstravasering som fører til alvorlig cellulitt, blæredannelse og vevsnekrose, og skyller samtidig venen etter administrering.

Rester av legemidlet samt alt materiale brukt til fortynning og administrering skal destrueres i henhold til standard sykehusprosedyrer for cytostatika og i overensstemmelse med gjeldende regler for avhending av farlig avfall.

Avfallshåndtering

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemidlet samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Følg gjeldende forskrifter for håndtering av cytostatika.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 08-6316

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

17.08.2010/24.02.2015

10. OPPDATERINGSDATO

20.12.2023