

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Doxorubicin Ebewe, 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Doksorubicinhydroklorid 2 mg/ml

Hjelpestoff med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystcancer. Osteogent sarkom og Ewings sarkom. Bløtdelssarkom. Småcellet anaplastisk lungekarsinom. Malignt lymfom både av typen mb. Hodgkin og non-Hodgkin. Urogenitale og gynekologiske tumores som blærecancer, testiscancer og uteruscancer. Pediatriske solide tumores som rhabdomyosarkom, neuroblastom, Wilms tumor. Akutte leukemier. Forsøksvis ved: Prostatakarsinom. Thyreoideakarsinom. Ovariecancer, cervixcancer, vaginalcancer, hode- og halscancer, ventrikkcancer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

60-75 mg/m² som engangsdose i.v. med 21 dagers intervall. Den laveste dosen skal gis til pasienter med myelosuppresjon. Alternativt kan 30 mg/m²/dag i 3 dager med 4 ukers mellomrom, eller ved cancer mammae: 20 mg pr. uke i.v. over 3 - 4 minutter, gis hver uke, spesielt ved palliativ behandling av pasienter som ikke tolererer den konvensjonelle behandlingen hver 3. uke.

Dosereduksjon: Når preparatet gis i kombinasjon med andre cytostatika, skal dosen reduseres til 30-60 mg/m². Ytterligere dosereduksjon bør gjøres om pasienten tidligere har fått strålebehandling mot mediastinum eller om andre antracykliner er blitt gitt tidligere. Innen behandlingen starter, anbefales en kontroll av leverfunksjonen v.h.a. konvensjonelle tester som ASAT, ALAT, ALP og bilirubin. Ved nedsatt leverfunksjon skal dosen reduseres etter følgende tabell:

Serumbilirubin

Anbefalt dose

24-50 µmol/l	1/2 normaldose
>50 µmol/l	1/4 normaldose

For å unngå kardiomyopater skal en total dose på 550 mg/ m² ikke overskrides.

Administrasjonsmåte

Preparatet bør gis som intravenøs injeksjon ved pågående drypp med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml. Oppløsningen injiseres i løpet av 2 - 5 minutter.

For å sikre muligheten for å kunne gi intravenøs cytostatikabehandling i lengre tid, kan en arteriovenøs shunt innlegges innen behandlingen påbegynnes.

Intravesikal instillasjon har vært forsøkt i forbindelse med blærecancer, se spesiallitteratur.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre antracykliner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Uttalt myelosuppresjon induisert av tidligere behandling med andre cytostatika eller ved strålebehandling. Alvorlig leversvikt. Tidligere behandling med antracykliner opp til deres maksimale kumulative dose (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hjertesykdom i anamnesen, og hos pasienter som tidligere er behandlet med antracykliner eller har fått strålebehandling mot mediastinum. Tidligere hjertesykdom øker risikoen for utvikling av kronisk kardiomyopati. Kontroll av venstre kammerfunksjon ved bestemmelse av LVEF med ultralyd eller hjertescintiografi bør utføres for å kontrollere pasientens hjertetilstand.

Hjertefunksjon

Kardiotoksisitet er en risiko ved behandling med antracykliner, som kan vise seg som raskt innsettende (dvs. akutte) eller sent innsettende (dvs. forsinkede) hendelser.

Raskt innsettende (dvs. akutte) hendelser:

Tidlig kardiotoksisitet ved behandling med doksorubicin består hovedsakelig av sinustakykardi og/eller unormalt elektrokardiogram (EKG) som f.eks. uspesifikke ST-T-bølgeforandringer. Takyarytmier, inkludert premature ventrikulære kontraksjoner og ventrikkeltakykardi, bradykardi samt atrioventrikulært blokk og grenblokk, er også rapportert. Disse bivirkningene indikerer vanligvis ikke påfølgende utvikling av forsinket kardiotoksisitet, er sjelden av alvorlig klinisk betydning og gir generelt ikke grunnlag for seponering av behandling med doksorubicin.

Sent innsettende (dvs. forsinkede) hendelser:

Forsinket kardiotoksisitet utvikles vanligvis sent i behandlingsforløpet med doksorubicin eller i løpet av 2 til 3 måneder etter avsluttet behandling, men senere hendelser, flere måneder til år etter fullført behandling, er også rapportert. Forsinket kardiomyopati vises ved redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt (CHF) som dyspné, lungeødem, deklivt ødem, kardiomegali og hepatomegali, oliguri, ascites, pleuraeffusjon og galopperende hjerterytme. Subakutte effekter som perikarditt/myokarditt er også rapportert. Livstruende CHF er den mest alvorlige formen for antracyklin-indusert kardiomyopati og representerer den kumulative

dosebegrensende toksisiteten til legemidlet.

Pasientens hjertefunksjon bør vurderes før oppstart av behandling med doksorubicin, og denne skal overvåkes gjennom hele behandlingen for å minimere risikoen for alvorlig nedsatt hjertefunksjon. Risikoen kan reduseres gjennom regelmessig overvåking av LVEF under behandlingsforløpet, med øyeblikkelig seponering av doksorubicin ved første tegn på nedsatt funksjon. Relevant kvantitativ metode for gjentatt vurdering av hjertefunksjon (evaluering av LVEF) inkluderer hjertescintigrafi (MUGA) eller ekkokardiografiundersøkelse (EKKO). Det anbefales å foreta en baseline-undersøkelse av hjertet med EKG og enten MUGA-scanning eller EKKO, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for økt kardiotoxiskitet. Gjentatte MUGA- eller EKKO-undersøkelser av LVEF bør utføres, særlig ved høyere, kumulative antracyklindoser. Teknikken som brukes ved slik evaluering bør være konsekvent gjennom hele oppfølgingen.

Sannsynligheten for utvikling av CHF, anslått til rundt 1–2 % ved en kumulativ dose på 300 mg/m², øker langsomt opp til den totale kumulative dosen på 450–550 mg/m². Deretter øker risikoen for utvikling av CHF sterkt, og det frarådes å overskride den maksimale kumulative dosen på 550 mg/m².

Risikofaktorer for kardiotoxiskitet inkluderer aktiv eller latent hjerte- og karsykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling av mediastinal/perikardialområdet, tidligere behandling med andre antracykliner eller antracendioner, og samtidig bruk av legemidler med hemmende virkning på hjertekontraktiliteten, eller kardiotoxiske legemidler (f.eks. trastuzumab). Antracykliner inkludert doksorubicin bør ikke administreres i kombinasjon med andre kardiotoxiske midler, med mindre pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye (se pkt. 4.5). Pasienter som får antracykliner etter å ha avsluttet behandlingen med andre kardiotoxiske midler, særlig de legemidlene som har lang halveringstid som trastuzumab, kan også ha økt risiko for å utvikle kardiotoxiskitet. Rapportert halveringstid for trastuzumab varierer. Trastuzumab kan forbli i blodomløpet i opptil 7 måneder etter avsluttet behandling. Hvis mulig, bør derfor antracyklinbasert behandling ikke gis før det er gått 7 måneder etter avsluttet behandling med trastuzumab. Dersom dette ikke er mulig, anbefales nøye overvåking av hjertefunksjonen.

Hjertefunksjonen må overvåkes nøye hos pasienter som får høye kumulative doser og hos pasienter med risikofaktorer. Kardiotoxiskitet ved behandling med doksorubicin kan imidlertid inntreffe ved lavere kumulative doser uavhengig av om det foreligger hjerterisikofaktorer.

Barn og ungdom har en økt risiko for utvikling av sent innsettende kardiotoxiskitet etter administrering av doksorubicin. Kvinner kan ha en større risiko enn menn. Periodiske oppfølgende evalueringer av hjertefunksjonen anbefales for å overvåke denne effekten.

Det er sannsynlig at toksisiteten ved behandling med doksorubicin og andre antracykliner eller antracendioner er additiv.

Doksorubicin kan potensere toksisiteten av andre cytotoxiske medikamenter, og dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Forverring av syklofosamid-indusert hemoragisk cystitt og forsterket levertoksiskitet av 6-mercaptopurin er rapportert. Strålingsindusert toksiskitet (myokard, mukosa, hud og lever) er også rapportert.

Den systemiske clearance av doksorubicin kan være redusert hos overvektige pasienter, og disse må følges nøye under behandling med full dose.

Ekstravasal injeksjon:

For å minske risikoen for ekstravasal injeksjon som resulterer i vevsskader, bør doksorubicin gis under pågående væskeinfusjon.

Unnvik å sette drypp på håndryggen, nær ledd, sener eller store blodkar og nervestrenger, da skader grunnet ekstravasal tilførsel av cytostatika som regel blir vanskeligere å mestre her.

Doksorubicin er ytterst vevstoksisk og kan gi meget vanskeligbehandlede nekroser med stor infeksjonsrisiko. Hvis pasienten angir mer enn en lett smerte ved injeksjonsstedet, avbrytes injeksjonen. Man har forsøkt å lindre pasientens vansker gjennom å nedkjøle området og holde det nedkjølt i 24 timer. Man bør overveie akutt eksisjon av det doksorubicin-infiltrerte området - kontakt umiddelbart kirurg for sammen å bedømme en eventuell kirurgisk forholdsregel. Følg pasienten nøye etterpå, da nekroser kan opptre flere uker senere. Nekrotiske sår eksideres.

Doksorubicin er sterkt vevstoksisk og kan gi skader på ubeskyttet hud. Hvis preparatet kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det utsatte området vaskes omhyggelig med såpe og vann.

Hvis løsningen kommer i øynene - skyll med vann eller steril natriumkloridoppløsning. Deretter kontaktes lege. Hvis irritasjonen ikke har gitt seg etter 30 minutter skal en øyelegespesialist foreta undersøkelse.

Pasienten bør informeres om at urinen kan bli farget rød.

Embryo-føtal toksisitet:

Doksorubicin kan forårsake gentoksisitet. Det kreves en sikker prevensjonsmetode for både mannlige og kvinnelige pasienter under og i en periode etter behandling med doksorubicin. Pasienter som ønsker å få barn etter avsluttet behandling, bør oppfordres til å få genetisk veiledning dersom det er relevant og tilgjengelig (se pkt. 4.6 og 5.3).

Doxorubicin Ebewe inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 0,15 mmol (3,54 mg) natrium per ml.

Hetteglass:

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

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

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

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

Dette tilsvarer 0,89% for 5 ml, 1,77% for 10 ml, 4,43% for 25 ml og 17,7% for 100 ml av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Doksorubicin er et betydelig substrat til cytokrom P450 CYP3A4, CYP2D6 og P-glykoprotein (P-gp). Klinisk signifikante interaksjoner med hemmere av CYP3A4, CYP2D6, og/eller P-gp (eks. verapamil) er rapportert. Interaksjoner har resultert i økt konsentrasjon og klinisk effekt av doksorubicin. CYP 3A4-indusere (f. eks. fenobarbital, fenytoin, Johannesurt) og P-gp-indusere kan redusere doksorubicinkonsentrasjonen.

Tillegget av ciklosporin til doksorubicin kan føre til økning i AUC (arealet under blodkonsentrasjonstidskurven) for både doksorubicin og doksorubicinol, muligens på grunn av en reduksjon i clearance av modersubstansen og en reduksjon i metabolismen av doksorubicinol. Litteraturredvisjoner antyder at tillegget av ciklosporin til doksorubicin resulterer i mer dyptgående og langvarig hematologisk toksisitet enn det som er observert med doksorubicin alene. Koma og kramper har også blitt beskrevet når ciklosporin gis samtidig med doksorubicin.

Doksorubicin brukes hovedsakelig i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler. Bruk av doksorubicin i kombinasjonsterapi med andre potensielt kardiotoxiske legemidler (f.eks. 5-fluorouracil, cyklofosfamid, cisplatin, taxaner, trastuzumab), samt samtidig bruk av andre kardiokaraktive forbindelser (f.eks. kalsiumkanalblokkere), krever overvåking av hjertefunksjon gjennom hele behandlingen (se pkt. 4.4)..

Kombinasjon av doksorubicin og cytarabin har gitt tilfeller av blødninger, sårdannelse og nekrose i colonmucosa hos pasienter med akutt myelogen leukemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Kvinner: Hos kvinner kan doksorubicin føre til infertilitet under behandlingen. Doksorubicin kan forårsake amenoré. Eggløsning og menstruasjon kan returnere når behandlingen avsluttes. Prematur menopause kan forekomme.

Menn: Doksorubicin er potensielt mutagent, og kan indusere kromosomskader i spermene.

Både menn og kvinner bør rådføre seg om bevaring av fertilitet før behandling.

Graviditet

Doksorubicin passerer placenta og substansen er påvist i fostervev (høyest konsentrasjon i lever, nyre og lunger), men ikke i fostervann. Doksorubicin kan forårsake skade på fosteret hvis det administreres til gravide kvinner. Hvis doksorubicin brukes under graviditet eller pasienten blir gravid mens hun bruker legemidlet bør hun informeres om den mulige risikoen for fosteret.

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder skal informeres om å unngå å bli gravid under behandling og til å bruke effektive prevensjonsmetoder under behandling og i minst 6 måneder og 10 dager etter siste dose. Menn med kvinnelige partnere i fertil alder skal informeres om å bruke effektiv prevensjon under behandling med doksorubicin og i minst 3 måneder og 10 dager etter den siste dosen (se pkt. 4.4).

Amming

Både doksorubicin og dets hovedmetabolitt doksorubicinol går over i morsmelk. Høyest konsentrasjon i morsmelk ble målt 24 timer etter administrering. Forholdet melk:plasma (AUC) ble målt til henholdsvis 1,2 og 9,7 for doksorubicin og doksorubicinol. Det er mulig barn som ammes kan skades.

På grunn av potensialet for alvorlige reaksjoner på doksorubicin hos spedbarn som ammes, skal ikke kvinner amme under behandling med doksorubicin og minst 10 dager etter siste dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger har blitt observert og rapportert under behandling med dokсорubicin med følgende frekvenser: 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 $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkningstabell

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Infeksjon
Vanlige	Sepsis
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Ikke kjent	Akutt lymfocytisk leukemi, akutt myelogen leukemi (AML)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Redusert appetitt
Ikke kjent	Dehydrering, hyperurikemi
Øyesykdommer	
Vanlige	Øyekatarr
Ikke kjent	Hornhinnebetennelse, lakrimasjon
Hjertesykdommer	
Vanlige	Kongestiv hjertesvikt, sinus takykardi
Ikke kjent	Atrioventrikulær blokk, takyarytmi, grenblokk
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Embolisme
Ikke kjent	Sjokk, blødninger, tromboflebitt, flebitt, hetetokter
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Mukosal inflammasjon/ stomatitt, diaré, oppkast, kvalme
Vanlige	Øsofagitt, magesmerter
Ikke kjent	Gastrointestinal blødning, erosiv gastritt, kolitt, mukosal misfarging
Hud og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom, håravfall
Vanlige	Urtikaria, utslett, hud hyperpigmentering, negl hyperpigmentering
Ikke kjent	Fotosensitivitetsreaksjon, hypersensitivitet av bestrålt hud ("radiation recall" reaksjon), kløe, hudlidelser
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Kromaturi ^a
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Ikke kjent	Amenoré, azospermi, oligospermi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	

Svært vanlige	Feber, asteni, frysninger
Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Ikke kjent	Illebefinnende
Undersøkelser	
Svært vanlige	Redusert ejsjonsfraksjon, unormal EKG, unormale transaminaser, vektøkning ^b

^a Én til to dager etter administrering.

^b Rapportert hos pasienter med tidlig brystkreft som får adjuvant behandling med doksorubicin. (NSABP B-15 studie)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

En nøye kontroll av leukocytter, erytrocytter og trombocytter kreves. Maks. myelosuppresjon inntreffer etter ca. 2 uker. Blodbildet normaliseres oftest etter 21 dager. Dosereduksjon eller forlengelse av doseintervallet skal foretas om blodbildet ikke normaliseres. Sekundær akutt myelogen leukemi (AML) med eller uten preleukemisk fase er rapportert i enkeltpasienter behandlet med doksorubicin sammen med DNA-skadende antineoplastiske preparater. Slike tilfeller kan ha en kort latensperiode (1 - 3 år).

Kliniske konsekvenser av myelosuppresjonen kan være feber, infeksjoner, sepsis/septikemi, septisk sjokk, blødninger, vevshypoksi eller død. Intravenøs antibiotika bør gis i tilfelle febril nøyotropeni.

Hjertesykdommer:

Hjertet må spesielt overvåkes ved langstidsbehandling. To forskjellige typer av hjertepåvirkning er blitt observert: *Akutte forbigående EKG-forandringer* som inntreffer i direkte forbindelse med eller noen timer etter administrering. Disse er i de fleste tilfeller reversible og har vanligvis ingen klinisk betydning.

Kardiomyopati, som ofte er doseavhengige og av alvorlig natur, kan utvikles selv lang tid etter seponering av behandlingen. De karakteriseres ofte av en minskning av QRS-kurven og raskt innsettende hjertedilatasjon, som ofte ikke svarer på behandling med preparater med inotrop effekt.

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

Høye engangsdoser kan forårsake myokardskader innen 24 timer og alvorlig myelosuppresjon innen ca. 2 uker. Hjertekomplikasjoner har vært sett opp til 6 måneder etter overdosering med antracykliner.

Akutt overdosering med doksorubicin vil resultere i alvorlig myelosuppresjon (hovedsaklig leukopeni og trombocytopeni), gastrointestinale toksiske effekter (særlig mukositt) og akutte hjerteforandringer. Behandling ved akutt overdosering er sykehusinnleggelse, intravenøs antibiotikabehandling, blodplate- og granulocyttransfusjoner, og symptomatisk behandling av de gastrointestinale- og hjertetoksiske manifestasjonene. Bruk av hematopoietiske

vekstfaktorer kan vurderes.

Kronisk overdosering, når den kumulative dosen overstiger 550 mg/m², øker faren for kardiomyopati og kan resultere i hjertesvikt. Behandlingen vil da være digitalis, diuretika, perifere vasodilatorer og ACE-hemmere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske stoffer, antracykliner og beslektede stoffer, ATC-kode: L01D B01

Doksorubicin er et cytotoxisk antibiotikum av tetracyklintype isolert fra *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Virkningsmekanisme:

Ikke fullstendig klarlagt. Interkalerer i DNA, og stabiliserer DNA-topoisomerase II-komplekset med påfølgende hemming av DNA- og RNA-syntesen. Trigger DNA-kløyving. Reagerer med CP450 under dannelse av høyreaktive og toksiske frie radikaler. Interagerer med cellemembraner og påvirker funksjonen til disse.

Doksorubicin er mest aktiv i cellenes S-fase. Ved lave konsentrasjoner av doksorubicin fortsetter cellene gjennom S-fasen og dør i G₂.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Doksorubicin absorberes ikke fra mage-tarmkanalen. Siden substansen er svært vevsirriterende må den gis intravenøst. Administrert intravesikalt er absorpsjonen i den systemiske sirkulasjonen minimal.

Distribusjon: Etter intravenøs tilførsel skjer det en rask fordeling til de ekstravasale kompartments, noe man ser ut fra en kort distribusjons-halveringstid (5 - 10 min.). Steady-state distribusjonsvolum er over 20 - 30 l/kg. Passerer ikke blod-hjerne-barrieren i detekterbare mengder. Proteinbinding: Ca. 75%.

Biotransformasjon: Metaboliseres i lever. Den viktigste metabolitten, 13-OH doksorubicinol har en viss antitumor effekt. Aglykoner av doksorubicin og 13-OH-doksorubicinol dannes også.

Eliminasjon: Hos pasienter med normal lever og nyrefunksjon følger plasmanivåene av doksorubicin etter intravenøs et flerfasisk forløp, med en terminal fase ($t_{1/2\text{Gamma}}$) på 20 - 48 timer. 13-OH-doksorubicinol har samme $t_{1/2}$ som doksorubicin. Plasma clearance er i området 8 - 20 ml/min/kg. Ca. 5 - 10% utskilles via urinen de fem første dagene, mens 40 - 50% utskilles via gallen og feces i løpet av syv dager. Overvekt, nedsatt leverfunksjon og økt plasmabilirubinkonsentrasjon gir en langsommere utskillelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

LD₅₀ for doksorubicin er for mus og rotte henholdsvis 21,9 og 12,5 mg/kg, og ca. 2,0 mg/kg for hunder. Hovedmålorganene etter enkeltadministrasjon var det hemolymfopoietiske system, og særlig for hunder også mage-tarmkanalen. Toksiske effekter etter gjentatt dosering ble undersøkt hos rotte, kanin og hund. Hovedmålorganene var

hemolymfopoietiske system, mage-tarmkanalen, nyrene, lever og reproduksjonsorganene til både hunner og hanner.

Både subakutte og kardiotoxistetsstudier indikerte at doksorubicin var kardiotoxisk i alle dyreartene som ble testet. I likhet med andre antracykliner og cytotoxiske medikamenter har man funnet at doksorubicin er karcinogent hos rotte.

Behandlingen av drektige rotter med doksorubicin før implantering ga økning i antall mikrokjerner i blastocysten og økning i antall postimplantasjontap. Behandlingen av drektige rotter under organogenesen ga misdannelser i indre organer hos avkommet. Behandlingen av drektige kaniner med doksorubicin ga økt antall aborter, men ikke misdannelser.

Doksorubicin er gentoksisk i de fleste *in vitro*- og *in vivo*-testene som er utført.

En lokal sikkerhetsstudie på hunder viste at ekstravasal injeksjon gir vevsnekrose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Saltsyre til pH 3,0, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Skal ikke blandes med heparin eller fluorouracil (for eksempel i samme IV-infusjonspose eller ved Y-setet til samme infusjonslinje), da dette medfører utfelling. Inntil ytterligere data foreligger, anbefales det ikke å gi doksorubicin i samme oppløsning som andre legemidler. Dersom behandling med doksorubicin og fluorouracil er nødvendig, er det anbefalt å skylle IV-linjen mellom de to administrasjonene.

Kontakt med basisk oppløsning bør unngås da det kan medføre hydrolyse av legemidlet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av mørkt Type I-glass med grå teflonbelagte propper av klorbutylgummi og aluminiumhette, pakket i en kartong. Volum: 5 ml, 10 ml, 25 ml og 100 ml.

Hetteglassene er forseglet med eller uten plastbeskyttelse (Onco-Safe eller beskyttelsesfolie). Onco-Safe og beskyttelsesfolie kommer ikke i kontakt med legemidlet, hvilket øker sikkerheten under transport for medisinsk og farmasøytisk personale.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

– Cytostatika bør om mulig håndteres i avtrekksskap. Operasjonshansker og

beskyttelsesfrakk skal anvendes. Finnes det ikke tilgjengelig avtrekk, kompletteres beskyttelsesutrustningen med munnbind og ansiktsmaske eller vernebriller

- Hver injeksjonssprøyte påsettes en etikett der preparatnavn og mengde angis
- Hvis luft og overskuddsoppløsning må trykkes ut av sprøyten før injeksjonen, kan dette gjøres mot en steril kompress
- Må ikke komme i kontakt med huden. (Bruk beskytteshansker!)
- Avfall som har vært i kontakt med cytostatikakonsentrat (ampuller o.l.) skal håndteres i h.h.t. gjeldende rutiner for risikoavfall (gjelder således ikke glassvarer o.l. som har inneholdt fortynnede cytostatikaoppløsninger i minst 500 ml volum)

(Det er viktig å kontrollere at dryppet ikke stanser mens cytostatika injiseres. Kanylen settes på underarmen.)

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

01-6220

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09-02-2004
Dato for siste fornyelse: 12-06-2009

10. OPPDATERINGSDATO

27.04.2023