

18. marts 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Doxorubicin ”Accord”, koncentrat til infusionsvæske, opløsning 2 mg/ml

0. D.SP.NR.

26266

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Doxorubicin ”Accord”

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid.

Et hætteglas med 5 ml indeholder 10 mg doxorubicinhydrochlorid.

Et hætteglas med 10 ml indeholder 20 mg doxorubicinhydrochlorid.

Et hætteglas med 25 ml indeholder 50 mg doxorubicinhydrochlorid.

Et hætteglas med 50 ml indeholder 100 mg doxorubicinhydrochlorid.

Et hætteglas med 100 ml indeholder 200 mg doxorubicinhydrochlorid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Indeholder 3,5 mg/ml (0,15 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, rød opløsning med en pH-værdi på mellem 2,5 og 3,5 og en osmolalitet på mellem 270 mOsm/kg og 320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Doxorubicin er indiceret til behandling af bl.a. følgende neoplastiske tilstande:

- Småcellet lungecancer (SCLC)
- Brystcancer
- Fremskredent ovariekarcinom
- Intravesikalt mod blærecancer
- Neoadjuvant og adjuvant behandling af osteosarkom
- Fremskredent sarkom i bløddele hos voksne
- Ewings sarkom

- Hodgkins lymfom
- Non-Hodgkins lymfom
- Akut lymfatisk leukæmi
- Akut myeloblastisk leukæmi
- Fremskredent multipelt myelom
- Fremskredent eller recidiverende endometriekarcinom
- Wilms tumor
- Fremskreden papillær/follikulær cancer i skjoldbruskkirtlen
- Anaplastisk cancer i skjoldbruskkirtlen
- Fremskredent neuroblastom

Doxorubicin anvendes ofte i kombinationskemoterapi med andre cytotoksiske lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Doxorubicin bør kun administreres under overvågning af en kvalificeret læge med erfaring i anvendelse af cytostatika. Desuden skal patienterne overvåges nøje og hyppigt under behandlingen (se pkt. 4.4.).

På grund af risikoen for dødelig **kardiomyopati** skal risici og fordele for den enkelte patient opvejes før hver behandling.

Doxorubicin skal administreres intravenøst og intravesikalt og må ikke administreres oralt, subkutant, intramuskulært eller intratekalt. Doxorubicin kan administreres intravenøst som en bolus over minutter, som en kort infusion over op til en time eller som en kontinuerlig infusion over op til 96 timer.

Opløsningen gives via slangen til en fritløbende intravenøs natriumchloridopløsning på 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) dextroseopløsning inden for 3-10 minutter. Denne fremgangsmåde mindsker risikoen for tromboflebitis eller perivenøs ekstravasation, som kan føre til alvorlig lokal cellulitis, vesikation og vævsnekrose. Direkte intravenøs injektion anbefales ikke på grund af risikoen for ekstravasation, som kan forekomme selv om en passende blodmængde aspireres.

Intravenøs administration

Doxorubicin-dosen afhænger af dosisregimen, patientens generelle tilstand og af, om patienten tidligere har modtaget behandling. Doseringsplanen for administration af doxorubicinhydrochlorid kan variere afhængig af indikation (faste tumorer eller akut leukæmi) og afhængig af anvendelsen i den specifikke behandlingsplan (som enkeltstof eller i kombination med andre cytostatika eller som et led i tværfaglige procedurer omfattende en kombination af kemoterapi, kirurgi, strålebehandling og hormonbehandling).

Monoterapi

Dosis beregnes som regel på basis af legemsoverflade (mg/m^2). Den anbefalede dosis er $60\text{-}75 \text{ mg}/\text{m}^2$ legemsoverflade hver tredje uge, når doxorubicin bruges som enkeltstof.

Kombinationsbehandling

Når doxorubicinhydrochlorid administreres i kombination med andre antitumorstoffer med overlappende toksicitet, såsom høje intravenøse doser af cyklofosamid eller beslægtede antracyklinske stoffer såsom daunorubicin, idarubicin og/eller epirubicin, skal doxorubicin-dosen reduceres til $30\text{-}60 \text{ mg}/\text{m}^2$ hver 3-4 uge.

Ved patienter, der ikke kan modtage fuld dosis (f.eks. patienter med immunosuppression og ældre patienter), kan man i stedet anvende en dosis på 15-20 mg/m² legemsoverflade pr. uge.

Intravesikal administration

Doxorubicin kan gives via intravesikal instillation til behandling af overfladisk blæretumor eller gives som profylakse for at forhindre tilbagefald efter transuretral resektion ved patienter med høj risiko for tilbagefald. Den anbefalede doxorubicinhydrochlorid-dosis til lokal intravesikal behandling af overfladiske blæretumorer er instillation af 30-50 mg i 25-50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion. Den optimale koncentration er ca. 1 mg/ml. Generelt bør opløsningen forblive i blæren i 1 til 2 timer. I dette tidsrum bør patienten vendes 90° hvert 15. minut. Patienten skal undgå væskeindtagelse i 12 timer før behandlingen for at undgå fortynding med urin (dette bør reducere urinproduktionen til ca. 50 ml/t). Instillationen kan gentages med et interval på mellem en uge og en måned, afhængig af om behandlingen er terapeutisk eller profylaktisk.

Patienter med nedsat leverfunktion

Eftersom doxorubicinhydrochlorid primært udskilles via lever og galde, kan elimineringen af lægemidlet være nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion eller galdevejsobstruktion, og dette kan have alvorlige sekundære virkninger.

Generelle anbefalinger for dosisjustering ved patienter med nedsat leverfunktion baseret på serumbilirubinverdier:

Serumbilirubin	Anbefalet dosis
1,2–3,0 mg/100 ml	50 %
3,1–5,0 mg/100 ml	25 %

Doxorubicin er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ved patienter med nedsat nyrefunktion (GFR <10 ml/min) bør der kun gives 75 % af den beregnede dosis.

For at undgå kardiomyopati anbefales det, at den kumulative totale livstidsdosis af doxorubicin (inklusive beslægtede stoffer såsom daunorubicin) ikke overstiger 450-550 mg/m² legemsoverflade. Ved patienter med ledsagende hjertesygdom, som modtager stråling af mediastinum og/eller hjerte, og patienter, som tidligere er blevet behandlet med alkylende stoffer, samt høj-risikopatienter (patienter med arteriel hypertension i 5 år eller mere, patienter med tidligere koronar, valvulær eller myokardiel skade og patienter over 70 år) bør den maksimale totale dosis på 400 mg/m² legemsoverflade ikke overskrides, og patienternes hjertefunktion skal monitoreres (se pkt. 4.4).

Pædiatriske patienter

Ved pædiatriske patienter kan dosisreduktion være nødvendig. Der henvises til behandlingsprotokoller og speciallitteraturen.

Overvægtige patienter og patienter med neoplastisk knoglemarvsinfiltration

Det kan være nødvendigt at reducere startdosis eller forlænge dosisintervallerne ved overvægtige patienter og patienter med neoplastisk knoglemarvsinfiltration (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof doxorubicinhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer for intravenøs administration:

- Overfølsomhed over for antracenedioner eller andre antracykliner
- Vedvarende myelosuppression og/eller alvorlig stomatitis opstået under tidligere behandling med andre cytotoxiske stoffer og/eller stråling
- Tidligere behandling med maksimale kumulative doser af doxorubicin og/eller andre antracykliner (f.eks. daunorubicin, epirubicin, idarubicin) og antracenedioner (se pkt. 4.4).
- Generelle infektioner
- Alvorligt nedsat leverfunktion
- Alvorlig arythmi, hjertesvigt, tidligere myokardieinfarkt, akut inflammatorisk hjertesygdom
- Amning (se pkt. 4.6)

Kontraindikationer for intravesikal administration:

- Invasive tumorer, der har penetreret blæren (senere stadier end T1)
- Blæreinflammation
- Hæmaturi
- Problemer med kateteranlæggelse (f.eks. ved store intravesikale tumorer)
- Amning (se pkt. 4.6)
- Overfølsomhed over for andre antracykliner eller antracenedioner (se pkt. 4.4)
- Urinvejsinfektioner

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Doxorubicin bør kun administreres under overvågning af en kvalificeret læge med erfaring i anvendelse af cytostatika til intravenøs eller intravesikal brug. Doxorubicinhydrochlorid kan forstærke toksiciteten af andre anticancerbehandlinger.

Der skal udføres nøje kontrol af mulige kliniske komplikationer, særligt hos ældre patienter, patienter med hjertesygdom eller knoglemarvssuppression i anamnesen eller patienter, der tidligere er blevet behandlet med antracykliner eller har fået strålebehandling af mediastinum.

Den initiale behandling med doxorubicin kræver nøje monitorering af patienten og omfattende kontrol. Det kan derfor anbefales, at patienterne indlægges på hospital i det mindste under den første del af behandlingen. Doxorubicin kan medføre infertilitet under behandlingen.

Patienter bør komme sig helt efter akut toksicitet fra forudgående cytotoxisk behandling (såsom stomatitis, neutropeni, trombocytopeni og generelle infektioner), før de påbegynder behandling med doxorubicin.

Før og under behandling med doxorubicin anbefales det at foretage følgende undersøgelser (hvor ofte undersøgelserne skal foretages, afhænger af patientens generelle tilstand, dosis og hvilke lægemidler der anvendes samtidig):

- røntgen af lungerne og brystkassen og EKG

- regelmæssig monitorering af hjertefunktion (LVEF ved f.eks. EKG, UKG og MUGA-scanning)
- daglig undersøgelse af mundhule og svælg for ændringer i slimhinderne
- blodprøver: hæmatokrit, blodplader, differentialtælling af hvide blodceller, SGPT, SGOT, LDH, bilirubin, urinsyre.

Behandlingskontrol

Før behandlingsstart anbefales det at måle leverfunktionen ved brug af konventionelle testmetoder såsom AST, ALT, ALP og bilirubin såvel som nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Kontrol af venstre ventrikel-funktion

LVEF-analyser ved hjælp af ultralyd eller hjerteskindtografi bør udføres for at optimere patientens hjertetilstand. Denne kontrol bør finde sted før behandlingens påbegyndelse og efter hver akkumuleret dosis på ca. 100 mg/m² (se pkt. 4.4).

Hjertefunktion

Kardiotoksicitet er en risiko ved behandling med antracykliner, som kan manifestere sig som tidlige (dvs. akutte) eller sene (dvs. forsinkede) hændelser.

Tidlige (dvs. akutte) hændelser: Tidlig kardiotoksicitet ved behandling med doxorubicin består primært i sinustakykardi og/eller EKG-ændringer såsom ikke-specifikke ST-T-ændringer. Der er blevet rapporteret om takyarytmi, inklusive præmature ventrikulære kontraktioner og ventrikulær takykardi, bradykardi og atrioventrikulær blok og grenblok. Disse symptomer indikerer generelt akut forbigående toksicitet. Disse bivirkninger er som regel ikke forvarsel om efterfølgende udvikling af forsinket kardiotoksicitet, og anses generelt ikke for at være en grund til at seponere behandling med doxorubicin. Udfladning og udvidelse af QRS-komplekset ud over de normale grænser kan indikere doxorubicinhydrochlorid-induceret kardiomyopati. Som regel vil et absolut fald på $\geq 10\%$ eller en sænkning til under 50 % hos patienter med normale LVEF-udgangsværdier være et tegn på hjertedysfunktion, og i sådanne tilfælde bør behandling med doxorubicinhydrochlorid overvejes nøje.

Sene (dvs. forsinkede) hændelser: Forsinket kardiotoksicitet udvikler sig som regel sent i behandlingsforløbet eller inden for 2 til 3 måneder efter ophør af behandlingen med doxorubicin, men der er også blevet rapporteret om hændelser askellige måneder eller flere år efter behandlingens ophør. Forsinket kardiomyopati manifesterer sig som nedsat venstre ventrikel-uddrivningsfraktion (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens såsom dyspnø, pulmonært ødem, deklivt ødem, kardiomegali og hepatomegali, oliguri, ascites, pleural effusion og galloprytme. Subakutte virkninger som pericarditis/myocarditis er også blevet rapporteret. Livstruende CHF er den mest alvorlige antracyklin-inducerede kardiomyopati og er et udtryk for lægemidlets kumulative dosisbegrænsende toksicitet.

Patientens hjertefunktion bør evalueres før påbegyndelse af behandling med doxorubicin og monitoreres under behandlingen for at minimere risikoen for alvorlig hjerteinsufficiens. Risikoen kan nedbringes ved regelmæssig overvågning af LVEF under behandlingsforløbet og øjeblikkelig seponering af doxorubicin ved det første tegn på nedsat funktion. De mest velegnede kvantitative metoder til gentagen bestemmelse af hjertefunktion (evaluering af LVEF) er angiokardioscintigrafi (MUGA) eller ekkokardiografi (ECHO). Det anbefales, at der ved baseline foretages en hjerte-evaluering vha. EKG og enten MUGA eller EKKO, særligt ved patienter med risikofaktorer for øget

kardiotoksicitet. Gentagen MUGA- eller EKKO-bestemmelse af LVEF bør foretages, især ved højere, kumulative antracyclin-doser. Den anvendte evalueringsteknik bør fastholdes under opfølgningen.

Sandsynligheden for udvikling af kongestivt hjertesvigt anslås at være 1-2 % ved en kumulativ dosis på 300 mg/m² og øges langsomt op til den totale kumulative dosis på 450-550 mg/m². Derefter øges risikoen for udvikling af kongestivt hjertesvigt stærkt, og det frarådes at overskride den maksimale kumulative dosis på 550 mg/m².

Risikofaktorer for kardiotoksicitet omfatter aktiv eller latent kardiovaskulær sygdom, tidligere eller samtidig mediastinal og perikardial strålebehandling, ældre (>70 år), tidligere behandling med andre antracycliner eller antracenedioner, og samtidig brug af lægemidler med hæmmende virkning på hjertekontraktiliteten eller kardiotoksiske lægemidler (f.eks. trastuzumab). Antracycliner herunder doxorubicin bør ikke administreres i kombination med andre kardiotoksiske lægemidler, medmindre patientens hjertefunktion monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5). Patienter, som bliver behandlet med antracycliner efter afsluttet behandling med andre kardiotoksiske lægemidler, især dem med lang halveringstid, såsom trastuzumab, kan også have forøget risiko for udvikling af kardiotoksicitet. Den rapporterede halveringstid for trastuzumab er variabel. Trastuzumab kan forblive i kredsløbet i op til 7 måneder. Derfor bør antracyclin-baseret terapi undgås i op til 7 måneder efter ophør med behandling med trastuzumab, hvis muligt. Hvis dette ikke er muligt, anbefales det at monitorere hjertefunktionen omhyggeligt.

Hjertefunktionen skal monitoreres omhyggeligt, hos patienter som får høje kumulative doser og hos patienter med risikofaktorer. Kardiotoksicitet pga. doxorubicin kan dog opstå ved lavere kumulative doser med eller uden tilstedeværelse af risikofaktorer.

Hos patienter med nedsat hjertefunktion skal fordelene ved yderligere behandling nøje afvejes over for den potentielle risiko.

Pædiatrisk population

Børn og unge har en øget risiko for udvikling af forsinket kardiotoksicitet efter administration af doxorubicin. Kvinder har muligvis større risiko end mænd. Periodiske opfølgende evalueringer af hjertefunktionen anbefales for at monitorere denne effekt.

Det er sandsynligt, at toksiciteten ved behandling med doxorubicin og andre antracycliner eller antracenedioner er additiv.

Leverfunktion

Doxorubicin udskilles primært via det hepatobiliære system. Total serumbilirubin bør evalueres før og under behandlingen med doxorubicin, og dosis skal reduceres hos patienter med nedsat leverfunktion. Ved patienter med forhøjede bilirubinværdier kan lægemidlets clearance være langsommere med deraf følgende forøget samlet toksicitet. Lavere doser anbefales til disse patienter (se pkt. 4.2). Patienter med alvorligt nedsat leverfunktion bør ikke behandles med doxorubicin (se pkt. 4.3).

Hæmatologisk toksicitet og knoglemarvstoksicitet

Som ved andre cytostatika, kan doxorubicin forårsage myelosuppression. Den hæmatologiske profil bør undersøges før og efter hver behandlingscyklus, inklusive total- og differentieltælling af hvide blodlegemer, røde blodlegemer og trombocytter. Dosisafhængig, reversibel leukopeni og/eller granulocytopeni (neutropeni) er de primære

manifestationer af doxorubicins hæmatologiske toksicitet og er den mest almindelige akutte dosisbegrænsende toksicitet ved dette lægemiddel. Leukopeni og neutropeni kan være alvorlig (og generelt mere alvorligt med høje dosisregimer). Leukopeni og neutropeni når generelt nadir mellem 10 og 14 dage efter administration. Antallet af hvide blodlegemer/neutrofiler vender i de fleste tilfælde tilbage til normalværdier senest ved dag 21 hos patienter med normal knoglemarvsregenerationsevne. Hvis der opstår alvorlig knoglemarvs suppression, kan det være påkrævet med passende knoglemarvsstøtte (perifere stamceller og/eller kolonistimulerende faktorer [CSF]). Trombocytopeni og anæmi kan også forekomme. De kliniske konsekvenser af alvorlig myelosuppression omfatter feber, infektioner, sepsis/septikæmi, septisk shock, hæmoragi, vævshypoksi eller død. Der skal straks administreres intravenøse antibiotika, hvis der opstår febril neutropeni.

Sekundær leukæmi

Sekundær leukæmi med eller uden en præleukæmisk fase er rapporteret hos patienter behandlet med antracykliner (inklusive doxorubicin). Sekundær leukæmi er mere almindelig, når antracykliner gives i kombination med andre antineoplastiske midler med dna-skadelig virkning, når patienterne er blevet kraftigt præmediceret med cytostatika, eller ved dosiseskalering af antracyklin. Disse typer leukæmi kan have en latenstid på 1-3 år.

Intravesikal administration

Intravesikal administration af doxorubicin kan give symptomer på kemisk cystitis (f.eks. dysuri, øget miktionsfrekvens, nykturi, stranguri, hæmaturi, nekrose i urinblærevæggen). Det er nødvendigt med særlig opmærksomhed ved kateteriseringsproblemer (f.eks. urethral obstruktion forårsaget af invasion af intravesikal tumor). Intravesikal administration er kontraindiceret ved tumorer, der har penetreret blæren (senere stadier end T1).

Den intravesikale administrationsvej bør ikke anvendes ved patienter med invasive tumorer, der har penetreret urinblærevæggen, urinvejsinfektioner og inflammatoriske tilstande i blæren.

Ekstravasation

Perivenøs injektion resulterer i lokal nekrose og tromboflebitis. En brændende følelse i området omkring infusionsstedet kan være tegn på perivenøs administration. Hvis der forekommer ekstravasation, skal infusionen eller injektionen standses øjeblikkeligt. Nålen skal blive siddende et kort stykke tid og derefter fjernes efter kortvarig sugning. I tilfælde af ekstravasation skal intravenøs infusion af dexrazoxan påbegyndes inden for 6 timer efter ekstravasationen (se produktresuméet for dexrazoxan mht. dosering og yderligere oplysninger). Hvis dexrazoxan er kontraindiceret, anbefales det at anvende 99 % dimethylsulfoxid lokalt i et område, der er dobbelt så stort som det berørte område (4 dråber til 10 cm² hudoverflade) og gentage dette tre gange om dagen i en periode på mindst 14 dage. Om nødvendigt bør débridement overvejes. Pga. den antagonistiske mekanisme bør området nedkøles efter anvendelse af dimethylsulfoxid (vasokonstriktion versus vasodilatation), bl.a. for at nedbringe smerten. Brug ikke dimethylsulfoxid ved patienter, der får dexrazoxan som behandling af antracyklin-induceret ekstravasation. Der har været eksempler på kontroversielle behandlingsformer, men værdien af disse er ikke påvist.

Strålebehandling

Der er rapporteret om strålingsinduceret toksicitet (myokardium, slimhinder, hud og lever). Der skal udvises særlig forsigtighed ved patienter, der tidligere har fået strålebehandling,

får strålebehandling eller står over for at skulle have strålebehandling. Disse patienter har særlig risiko for lokale reaktioner i strålingsområdet (recall-fænomen), hvis der anvendes doxorubicinhydrochlorid. Der er i denne forbindelse rapporteret om alvorlig, nogle gange fatal, hepatotoksicitet (leverskade). Tidligere strålebehandling af mediastinum forøger doxorubicins kardiotoxicitet. Den kumulative dosis på 400 mg/m² må ikke overskrides, særligt ikke i dette tilfælde.

Carcinogenese og mutagenese, nedsat fertilitet (se pkt.4.6)

Doxorubicin kan have genotoksiske virkninger. Doxorubicin kan medføre infertilitet under behandlingen. Doxorubicin kan medføre amenorré hos kvinder. Selv om ovulation og menstruation oftest vender tilbage efter behandlingens ophør, kan præmatur menopause forekomme.

Doxorubicin var skadeligt for de mandlige reproduktionsorganer i dyreforsøg, hvilket førte til testikelatrofi, diffus degeneration af sædrørene og hypospermi.

Doxorubicin er mutagent og kan medføre kromosomskader i humane spermatozoer. Oligospermi eller azospermi kan være permanent. Der er dog rapporteret om tilfælde, hvor antallet af sædceller er vendt tilbage til det normale. Dette kan forekomme adskillige år efter endt behandling. Mænd i doxorubicin-behandling bør anvende sikker prævention.

Embryoføtal toksicitet

Doxorubicin kan forårsage genotoksicitet. Både mandlige og kvindelige patienter skal anvende sikker kontraception under og i en periode efter behandling med doxorubicin. Patienter, der ønsker at få børn efter fuldførelse af behandlingen, skal rådes til at få genetisk rådgivning, i det omfang dette er passende og tilgængeligt (se pkt. 4.6 og 5.3).

Gastrointestinal toksicitet

Der kan forekomme mucositis (hovedsageligt stomatitis, mindre almindeligt øsofagitis) hos patienter under behandling med doxorubicin. Kliniske symptomer på mucositis omfatter smerte eller en følelse af irritation, erytem, erosioner/sår (ofte over hele det laterale aspekt af tungen og på den sublinguale slimhinde), blødninger og infektioner. Stomatitis opstår generelt kort tid efter administration af lægemidlet og kan i alvorlige tilfælde udvikle sig inden for få dage til slimhindsår, men er normalt gået i sig selv omkring den tredje uges behandling. Der kan forekomme kvalme, opkastning og lejlighedsvis diarré og mavesmerter. Alvorlige tilfælde af opkastning og diarré kan forårsage dehydrering.

Kvalme og opkastning kan forebygges eller lindres ved administration af passende antiemetisk behandling.

Der er beskrevet sårdannelse og nekrose i tyktarmen, og specifikt i blindtarmen, hos patienter med akut non-lymfoblastisk leukæmi, behandlet med en cyklus på 3 dage med doxorubicin i kombination med cytarabin. Disse kan forårsage blødninger eller alvorlige, nogle gange dødelige, infektioner.

Anticancerbehandling

Doxorubicin kan forøge andre anticancerbehandlingers toksicitet. Der er rapporteret om forstærket cyklofosamid-induceret hæmorrhagisk cystitis og øget hepatotoksicitet for 6-mercaptopurin. Som ved andre cytotoxiske stoffer er der rapporteret om tilfælde af tromboflebitis og tromboemboliske hændelser, inklusive pulmonær emboli (i nogle tilfælde med dødelig udgang) ved brug af doxorubicin (se pkt. 4.8).

Vacciner

Brug af doxorubicin i kombination med levende, svækkede vacciner frarådes generelt. Patienterne skal under behandlingen undgå kontakt med personer, som for nylig er blevet vaccineret mod polio. Anvendelse af levende eller svækkede levende vacciner hos patienter, som er immunkompromitterede af kemoterapeutiske stoffer, herunder doxorubicin, kan resultere i alvorlige eller fatale infektioner. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres, men patientens respons på denne type vacciner kan være reduceret.

Andet

Doxorubicins systemiske clearance er nedsat hos stærkt overvægtige patienter (dvs. >130 % af den ideelle kropsvægt). Sådanne patienter skal overvåges nøje ved behandling med fuld dosis (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom

Doxorubicin kan inducere hyperurikæmi pga. den omfattende purin-katabolisme, der følger af hurtigt lægemiddelinduceret henfald af neoplastiske celler (tumorlysesyndrom) (se pkt. 4.8). Indholdet af urinsyre i blodet, kalium, calciumfosfat og creatinin bør evalueres efter initialbehandling. Hydrering, alkalisering af urin og profylaktisk behandling med allopurinol for at forebygge hyperurikæmi kan minimere de potentielle komplikationer ved tumorlysesyndrom.

Doxorubicinhydrochlorid kan give urinen en rødlig farve. Patienter bør informeres om, at dette er ufarligt.

Dosis bør ikke gentages, hvis der udvikles knoglemarvsdepression eller bukkal ulceration. Forud for sidstnævnte kan forekomme brændende fornemmelser i kinder, og ved tilstedeværelse af dette symptom frarådes dosisgentagelse.

Hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner:

Alopeci og afbrudt skægvækst er almindeligt forekommende. Denne bivirkning er sædvanligvis reversibel med fuldstændig genvækst af alt hår inden for to til tre måneder efter behandlingens afslutning.

Der kan også forekomme rødmen, hud- og neglehyperpigmentering, lysfølsomhed og overfølsomhed af bestrålet hud (radiation recall reaction).

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde. Der er indberettet nældefeber og anafylaksi hos patienter, der blev behandlet med doxorubicin. Symptomer på disse reaktioner kan variere fra hududslæt og kløe til feber, kulderystelser og chok. Der er også indberettet "hånd- og fodsyndrom" (palmar-plantar erytrodysæstesisyndrom eller akral erytem).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 0,15 mmol (3,5 mg) natrium pr. ml. Dette skal tages i betragtning af patienter på en kontrolleret natriumdiæt. Dette lægemiddels forskellige pakningsstørrelser indeholder følgende mængder natrium:

5 ml hætteglas	Denne pakningsstørrelse indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.
----------------	---

10 ml hætteglas	Denne pakningsstørrelse indeholder 35,42 mg natrium, svarende til 1,77 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.
25 ml hætteglas.	Denne pakningsstørrelse indeholder 88,55 mg natrium, svarende til 4,43 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.
50 ml hætteglas	Denne pakningsstørrelse indeholder 177,10 mg natrium, svarende til 8,85 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.
100 ml hætteglas	Denne pakningsstørrelse indeholder 354,20 mg natrium, svarende til 17,71 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxorubicins kardiotoxicitet øges af tidligere eller samtidig anvendelse af andre antracykliner eller andre potentielt kardiotoxiske lægemidler (f.eks. 5-fluoruracil, cyklofosamid eller paclitaxel) eller produkter, der påvirker hjertefunktionen (såsom kalciumantagonister). Når doxorubicin anvendes sammen med ovennævnte midler, skal hjertefunktionen overvåges nøje.

Brug af trastuzumab sammen med antracykliner (såsom doxorubicin) er forbundet med høj kardiotoxisk risiko. Trastuzumab og antracykliner bør aktuelt ikke bruges i kombination, bortset fra i velkontrollerede kliniske forsøg med overvågning af hjertefunktion (se pkt. 4.4).

Doxorubicins hepatotoksicitet kan forstærkes af andre hepatotoksiske behandlingsmodaliteter (f.eks. 6-mercaptopurin).

Doxorubicin metaboliseres via cytochrom P450 (CYP450) og er et substrat for Pgp-transporteren. Samtidig administration af hæmmere af CYP450 og/eller Pgp kan resultere i øgede plasmakoncentrationer af doxorubicin og dermed øget toksiciteten. Omvendt kan samtidig administration af CYP450-induktorer såsom rifampicin, barbiturater og perikon nedbringe plasmakoncentrationerne af doxorubicin og nedsætte effektiviteten.

Ciclosporin, som hæmmer CYP3A4 og Pgp, øger AUC for doxorubicin og doxorubicinol med henholdsvis 55 % og 350 %. Kombinationen kan gøre dosisjustering påkrævet. Videnskabelige artikler antyder, at tillæg af ciclosporin til doxorubicin medfører en mere udtalt og forlænget toksicitet, end der ses med doxorubicin alene. Der er også set koma og/eller epileptiske krampeanfald.

Cimetidin har også vist sig at nedsætte plasmaclearance og øge AUC for doxorubicin.

Hvis paclitaxel administreres kort før doxorubicin, kan det medføre nedsat clearance og øget plasmakoncentration af doxorubicin. Nogle data tyder på, at denne interaktion er mindre udtalt, når doxorubicin administreres før paclitaxel.

Barbiturater kan føre til øget plasmaclearance for doxorubicin, mens samtidig administration af fenytoin kan resultere i lavere niveauer af plasmafenytoin.

Øgede koncentrationer af serumdoxorubicin er blevet rapporteret efter samtidig administration af doxorubicin og ritonavir.

Den toksiske virkning ved behandling med doxorubicin kan øges ved samtidig behandling med andre cytostatika (f.eks. cytarabin, cisplatin, cyklofosamid). Der kan forekomme

nekrose af colon med massiv blødning og alvorlige infektioner i forbindelse med kombinationsbehandling med cytarabin.

Clozapin kan forøge risikoen for og alvoren af doxorubicins hæmatologiske toksicitet.

Udpræget nefrotoksicitet forårsaget af amphotericin B kan forekomme under behandling med doxorubicin.

Doxorubicin metaboliseres hurtigt, primært af lever- og galdesystemet, og derfor kan samtidig administration af kendte hepatotoksiske kemoterapeutiske stoffer (f.eks. mercaptopurin, methotrexat og streptozocin) potentielt forøge doxorubicins toksicitet som følge af reduceret hepatisk clearance af lægemidlet. Doxorubicindoserne skal justeres, hvis samtidig behandling med hepatotoksiske stoffer er nødvendig.

Doxorubicin er et potent radiosensibiliserende stof ("radiosensitizer"), og recall-fænomener induceret af doxorubicin kan være livstruende. Forudgående, samtidig eller efterfølgende strålebehandling kan øge kardiotoxiciteten eller hepatotoxiciteten af doxorubicin. Dette gælder også ved samtidig behandling med kardiotoxiske eller hepatotoksiske lægemidler.

Doxorubicin kan medføre forværring af hæmoragisk cystitis forårsaget af tidligere cyklofosamidbehandling.

Doxorubicin-behandling kan medføre øget serumurinsyre, og derfor kan dosisjustering af urinsyresænkende midler være nødvendig.

Doxorubicin kan reducere digoxins orale biotilgængelighed.

Under behandlingen med doxorubicinhydrochlorid bør patienterne ikke blive aktivt vaccineret, og de bør undgå kontakt med personer, som for nylig er vaccineret mod polio.

I et klinisk studie sås en stigning i doxorubicins AUC på 21 %, når det blev givet sammen med 400 mg sorafenib to gange daglig. Den kliniske betydning af dette er uvis.

Samtidig brug af doxorubicin og warfarin kan være ledsaget af en øget risiko for højt INR og deraf følgende blødning. En reduktion i warfarindosis kan være nødvendig med nøje overvågning af INR.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Baseret på den cytostatiske virkemåde er doxorubicin mistænkt for at forårsage medfødte misdannelser, når det administreres under graviditet. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Doxorubicin Accord bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med doxorubicin.

Fertile kvinder/prævention hos mænd og kvinder

Fertile kvinder skal rådes til ikke at blive gravide under behandlingen og at bruge effektiv prævention under behandlingen og i mindst 7 måneder efter den sidste dosis. Mænd med kvindelige fertile partnere skal rådes til at bruge effektiv prævention under doxorubicinbehandling og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.4).

Amning

Det er rapporteret, at doxorubicin udskilles i human modermælk. Derfor kan det ikke udelukkes, at der foreligger en risiko for det diende barn. Eftersom brug af doxorubicinhydrochlorid er kontraindiceret under amning, skal amning indstilles under behandling med doxorubicin og i mindst to uger efter sidste dosis (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Da doxorubicin er genotoksisk, kan det have en skadelig virkning på fertiliteten. Mænd, der behandles med doxorubicin, skal rådes til at søge rådgivning om kryokonservering af sæd før behandling på grund af muligheden for irreversibel infertilitet på grund af behandling med doxorubicin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

På grund af den hyppige forekomst af kvalme og opkastning under behandling med doxorubicin bør patienter undgå at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Behandling med doxorubicin giver ofte bivirkninger, og nogle af disse er så alvorlige, at patienten bør monitoreres nøje. Bivirkningernes hyppighed og type påvirkes af administrationshastighed og dosis. Knoglemarvssuppression er en akut dosisbegrænsende bivirkning, men er som regel forbigående. De kliniske konsekvenser af doxorubicins knoglemarvstoksicitet og hæmatologiske toksicitet kan være feber, infektioner, sepsis/septikæmi, septisk shock, hæmoragi, vævshypoksi og dødsfald. Kvalme og opkastning samt alopeci optræder hos næsten alle patienter.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med doxorubicin:

Hyppighed er angivet ved brug af følgende konventioner:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

Tabel over bivirkninger	
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion
Almindelig	Sepsis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Sjælden	Sekundær akut myeloid leukæmi ved kombinationsbehandling med DNA-beskadigende antineoplastiske lægemidler (se pkt. 4.4), tumorlyse-syndrom
Ikke kendt	Akut lymfocytisk leukæmi og akut myelogen leukæmi
Lever og galdeveje	

Ikke kendt	Hepatotoksicitet, stigning af leverenzzymer
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni
Immunsystemet	
Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Nedsat appetit
Ikke kendt	Dehydrering, hyperurikæmi
Øjne	
Almindelig	Konjunktivitis
Ikke kendt	Keratitis og øget lakrimation
Hjerte	
Meget almindelig	Kardiotoksicitet
Almindelig	Kongestivt hjertesvigt, sinustakykardi
Ikke kendt	Atrioventrikulær blok, takyarytmi, grenblok
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Embolisme
Ikke kendt	Chok, hæmoragi, tromboflebitis, flebitis, hedetur
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	Mucositis/stomatitis, diarré, opkastning, kvalme
Almindelig	Øsofagitis, abdominalsmerter
Ikke kendt	Blødning i mave-tarm-kanalen, gastriske erosioner, colitis, hyperpigmentering i mundslimhinden
Hud og subkutant væv	
Meget almindelig	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, alopeci
Almindelig	Urticaria, udslæt, hyper-pigmentering af hud og negle
Ikke kendt	Photosensitivity reaction, overfølsomhedsreaktioner i strålingsområdet (recall-fænomener), pruritus, hudlidelser
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Lokale reaktioner (kemisk cystitis) kan forekomme ved intravesikal behandling
Ikke kendt	Kromaturi ^a , akut nyresvigt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke kendt	Bronkospasme

Det reproduktive system og mammae	
Ikke kendt	Amenorré, azoospermi, oligospermi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Pyreksi, asteni, kulderystelser
Almindelig	Reaktion på infusionsstedet
Ikke kendt	Utilpashed
Undersøgelser	
Meget almindelig	Nedsat uddrivningsfraktion, unormalt EKG, unormale transaminaseniveauer, vægtøgning ^b
^a I en til to dage efter administration	
^b Set hos patienter med tidlig brystcancer, som havde fået doxorubicin som tillægsbehandling (NSABP-15 studie).	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Akut overdosering af doxorubicin kan føre til myelosuppression (særligt leukopeni og trombocytopeni), generelt 10-15 dage efter overdoseringen, og akutte hjerteforandringer, der kan optræde inden for 24 timer. Behandlingen består i intravenøse antibiotikabehandling, transfusion af granulocytter og trombocytter, anbringelse i beskyttende isolation og behandling af hjertesymptomer. Flytning af patienten til et sterilt rum og brug af hæmopoietiske vækstfaktorer bør overvejes.

Akut overdosering af doxorubicin vil også resultere i gastrointestinale toksiske virkninger (primært mucositis). Det sker generelt kort tid efter administrationen af lægemidlet, men de fleste patienter kommer sig over dette inden for tre uger.

Kronisk overdosering, hvor den kumulative dosis overstiger 550 mg/m², øger risikoen for kardiomyopati og kan føre til kongestiv hjertesvigt.

Forsinket hjertesvigt kan forekomme med andre antracykliner op til 6 måneder efter en overdosis. Patienten skal observeres nøje, og hvis der opstår tegn på hjertesvigt, skal patienten modtage konventionel behandling sammen med digitalis-præparater, diuretika, perifere vasodilatorer og ACE-hæmmere.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antracykliner og beslægtede stoffer, ATC-kode: L01DB01.

Doxorubicin er et antracyklinsk antibiotikum. Virkningsmekanismen er ikke fuldstændigt klarlagt. Det antages, at doxorubicinhydrochlorids antineoplastiske effekt beror på cytotoxiske virkningsmekanismer, særligt interkalation ind i dna, hæmning af enzymet topoisomerase II og dannelse af reaktive oxygenarter. Dette har en ødelæggende effekt på dna-syntesen: Interkalation af doxorubicin-molekylerne fører til RNA- og dna-polymerasehæmning ved at forstyrre base-base-genkendelse og sekvensspecificitet. Hæmningen af topoisomerase II producerer enkelt- og dobbeltstrengede opdelinger af dna-spiralen. Kløvning af dna skyldes også den kemiske reaktion med stærkt reaktive oxygenarter som hydroxylradikalen OH[•]. Konsekvensen er mutagenese og kromosomændringer.

Specificiteten af doxorubicins toksicitet ser ud til primært at være relateret til den proliferative aktivitet i normalt væv. Knoglemarv, mave-tarm-kanalen og testikler er de primære normale væv, der skades.

En vigtig årsag til manglende effekt af behandlingen med doxorubicin og andre antracykliner er udvikling af resistens. I et forsøg på at overvinde celleresistens over for doxorubicin har brugen af calciumantagonister såsom verapamil været overvejende, idet cellemembranen er det primære mål. Verapamil hæmmer den langsomme calciumtransport og kan øge cellernes optagelse af doxorubicin. En kombination af doxorubicin og verapamil er forbundet med alvorlige kardiotoxiske virkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af doxorubicin som en kontinuerlig iv-infusion (over 48 til 96 timer eller over 21 dage), er maksimale plasmaniveauer generelt reduceret i forhold til infusionsvarigheden.

Ved intravesikal instillation trænger doxorubicin ind i de overfladiske lag af den vesikale slimhinde. Plasmaniveauer forbliver sædvanligvis under 2 ng/ml.

Distribution

Efter intravenøs injektion forsvinder doxorubicin hurtigt fra blodet og distribueres bredt til vævet, inklusive lunger, lever, hjerte, milt, lymfeknuder, knoglemarv og nyrer. Distributionsvolumen er ca. 25 liter. Proteinbindingsgraden er 60-70 %.

Doxorubicin passerer ikke blod-hjernebarrieren, selvom højere væskeneiveauer kan forekomme i tilfælde af hjernemetastaser eller leukæmi med spredning i hjernen. Doxorubicin distribueres hurtigt til ascites, hvor koncentrationerne er højere end i plasma. Doxorubicin udskilles i modermælk.

Biotransformation og elimination

Eliminationen af doxorubicin fra blodet er trifasisk med en gennemsnitlig halveringstid på 12 minutter (distribution), 3,3 timer og ca. 30 timer. Doxorubicin metaboliseres hurtigt i leveren. Den primære metabolit er det farmakologisk aktive doxorubicinol. Andre metabolitter er deoxyrubicinaglykon, glukuronid og sulfatkonjugat. Ca. 40-50 % af en dosis udskilles i galden inden for 7 dage, idet ca. halvdelen udskilles som uændret lægemiddel og resten som metabolitter. Kun 5-15 % af den administrerede dosis udskilles i urinen.

Særlige patientgrupper

Da eliminationen af doxorubicin hovedsagligt sker i leveren, vil nedsat leverfunktion resultere i langsomer udskillelse og dermed øget retention og akkumulering i plasma og væv. Derfor anbefales dosisreduktion.

Selv om det kun er en lille mængde doxorubicin, der udskilles via nyrerne, kan alvorligt nedsat nyrefunktion påvirke den totale elimination og nødvendiggøre dosisreduktion.

I en undersøgelse med overvægtige patienter (>130 % af den ideelle kropsvægt) var clearance af doxorubicin nedsat og halveringstiden øget i forhold til en kontrolgruppe bestående af normalvægtige. Det kan være nødvendigt at justere dosis ved overvægtige patienter.

Hos cancerpatienter reduceres doxorubicin til adriamycinol, der er et aktivt cytotoksisk stof. Denne reduktion ser ud til at være katalyseret af cytoplasmiske NADPH-afhængige aldo-keto-reduktaser, der findes i alt væv og spiller en vigtig rolle for doxorubicins samlede farmakokinetik.

Mikrosomale glykosidaser, der er til stede i det meste væv, deler doxorubicin og adriamycinol i inaktive aglykoner. Aglykonerne kan så undergå 0-demethylering fulgt af konjugering til sulfat eller glucuronide estere og udskillelse i galden.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Data fra dyreforsøg viser, at doxorubicin påvirker fertiliteten, er embryo- og føtotoksisk og teratogenisk. Andre data viser, at doxorubicin er mutagent.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Saltsyre (til justering af pH-værdi)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Doxorubicin må ikke blandes med heparin, da der kan dannes udfældning, og det bør ikke blandes med 5-fluorouracil, da der kan forekomme nedbrydning. Længerevarende kontakt med opløsninger med alkalisk pH-værdi bør undgås, da det vil medføre hydrolysering af lægemidlet.

Indtil der foreligger detaljerede oplysninger om blandbarhed, bør doxorubicin ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 18 måneder.

Åbnet hætteglas: Lægemidlet bør anvendes umiddelbart efter åbning af hætteglasset.

Rekonstituerede opløsninger til infusion

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er blevet påvist ved brug af 0,9 % natriumchlorid til injektionsvæske og 5 % dextrose til injektionsvæske i op til 28 dage ved 2-8° C og i op til 7 dage ved 25° C, når præpareringen er blevet beskyttet mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8°C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2-8° C).

Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fyldt på 5 ml klare, rørtrukne hætteglas af type I, lukket med en chlorobutylgummiprop og lyserød "flip-off"-aluminiumforsegling.

10 ml

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fyldt på 10 ml klare, rørtrukne hætteglas af type I, lukket med en chlorobutylgummiprop og lyserød "flip-off"-aluminiumforsegling.

25 ml

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fyldt på 25 ml klare, støbte hætteglas af type I, lukket med chlorobutylgummiprop og lyserød "flip-off"-aluminiumforsegling.

50 ml

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fyldt på 50 ml klare, støbte hætteglas af type I, lukket med chlorobutylgummiprop og lyserød "flip-off"-aluminiumforsegling.

100 ml

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fyldt på 100 ml klare, støbte hætteglas af type I, lukket med chlorobutylgummiprop og lyserød "flip off"-aluminiumforsegling

Pakningsstørrelser

1 × 5 ml hætteglas

1 × 10 ml hætteglas

1 × 25 ml hætteglas

1 × 50 ml hætteglas

1 × 100 ml hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendig markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Doxorubicin er et potent cytotoxisk lægemiddel, som kun bør udskrives, præpareres og administreres af fagfolk, der er uddannet i sikker brug af lægemidlet. De følgende retningslinjer skal følges ved håndtering, præparering og bortskaffelse af doxorubicin.

Præparering

1. Personalet bør oplæres i den rette håndtering af cytostatika.
2. Gravide må ikke håndtere dette lægemiddel.
3. Personale, der håndterer doxorubicin, skal bære beskyttende påklædning: øjenbeskyttelse, kitler, engangshandsker og masker.
4. Alle materialer til administration eller rengøring, inklusive handsker, skal kommes i affaldssække til højrisikoaffald og brændes ved høj temperatur (700° C).
5. Alle rengøringsmaterialer skal bortskaffes som tidligere anført.
6. Vask altid hænder efter fjernelse af handsker.

Kontaminering

1. Hvis injektionsvæsken kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal det pågældende område vaskes grundigt med vand og sæbe eller natriumbicarbonatopløsning. Undgå at skrubbe på huden med en børste. En neutral creme kan bruges til behandling af forbigående stikkende fornemmelser i huden.
2. I tilfælde af kontakt med øjne, skal øjenlåget/øjnelågene holdes oppe, mens der skylles med rigelige mængder vand i mindst 15 minutter eller med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion. Søg derefter hjælp hos en læge eller øjenspecialist.
3. Hvis lægemidlet spildes, renses med 1 % natriumhypochloritopløsning eller simpelthen med fosfatbuffer (pH>8), indtil opløsningen er fjernet. Brug en klud/svamp, der opbevares i specialrummet. Rens to gange med vand. Alle klude kommes i en forsejlet plasticpose, der sendes til forbrænding.

Administration

Intravenøs administration af doxorubicin skal ske meget forsigtigt, og det tilrådes at indgive lægemidlet via slangen til en fritløbende intravenøs natriumchloridopløsning på 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) dextroseopløsning inden for 2-15 minutter. Denne metode minimerer risikoen for udvikling af trombose og perivenøs ekstravasation, der kan føre til alvorlig cellulitis, vesikation og vævsnekrose og renser også venen efter administration.

Rester af lægemidlet såvel som alle materialer, der har været anvendt til fortynding og administration skal destrueres i overensstemmelse med hospitalets regler for bortskaffelse af cytotoxiske stoffer og gældende lovgivning om bortskaffelse af farligt affald.

Bortskaffelse

Kun til engangsbrug. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Reglerne for håndtering af cytotoxiske lægemidler skal overholdes.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**
44077
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
18. maj 2010
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
18. marts 2024