

PRODUKTRESUMÉ

for

Adriamycin, pulver til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
3784

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Adriamycin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Doxorubicinhydrochlorid 10 mg og 50 mg

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Methylparahydroxybenzoat (E218)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til injektionsvæske, opløsning
Rødt, porøst, frysetørret substans.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Visse maligne lidelser.

4.2 Dosering og administration
Individuel, intravenøs og intravesikal administration.

Intravenøs administration

Adriamycin bør indgives via en slange til en fritløbende intravenøs infusion af 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseopløsning. For at minimere risikoen for tromboser eller ekstravasation er den normale infusionstid mellem 3-10 minutter. Direkte injektion anbefales ikke på grund af risiko for ekstravasation, som kan forekomme selv om en passende blodmængde aspireres. (se pkt. 4.4).

Det er vigtigt at kontrollere, at der er frit gennemløb i droppet, mens doxorubicin injiceres. Kanylen placeres i en vene i underarmen. Undgå at placere droppet i håndryggen, nær led, sener eller kar- og nervebaner, da skader på grund af ekstravasal tilførsel af cytostatika som regel er vanskeligere at behandle her. For at sikre muligheden for igennem længere tid at give intravenøs cytostatikabehandling, kan der anlægges en permanent adgang, inden behandlingen påbegyndes.

Initialdosis

Voksne:

Som monoterapi anbefales en initialdosis af doxorubicin på 60-90 mg/m² legemsoverflade pr. cyklus. Den totale initialdosis pr. cyklus kan gives som engangsdosis eller fordeles over 3 på hinanden følgende dage, eller den kan gives på dag 1 og dag 8. Hver behandlingscyklus kan gentages hver 3.-4. uge, under forudsætning af at patienten kommer sig på normal vis over den lægemiddelinducerede toksicitet (især knoglemarvsdepression og stomatit).

Administration af doxorubicindoser på 10-20 mg/m² legemsoverflade pr. uge er også effektivt. Ved kombinationsbehandling med doxorubicin og andre cytostatika med potentielt overlappende toksicitet anbefales 30-60 mg/m² legemsoverflade pr. cyklus.

Særlige patientgrupper

Patienter med nedsat leverfunktion

Følgende dosisreduktion anbefales til patienter med nedsat leverfunktion:

<i>Serumbilirubin</i>	<i>Anbefalet dosis</i>
20-50 µmol/l	50 % af normal initialdosis
> 50 µmol/l	25 % af normal initialdosis

Doxorubicin bør ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Andre særlige patientgrupper

Lavere initialdosis eller længere cyklusintervaller bør overvejes hos patienter, som tidligere har været behandlet med meget høje doser, hos børn, ældre patienter, overvægtige patienter eller patienter med neoplastisk knoglemarvsinfiltration (se pkt. 4.4).

Intravesikal administration

Doxorubicin kan administreres intravesikalt ved behandling af overfladisk blæretumor eller gives som profylakse for at forhindre tilbagefald efter transuretral resektion.

Intravesikal administration er ikke egnet til behandling af invasive tumorer, som har penetreret blærens muskellag. Det anbefales at anvende instillation af 30-50 mg i 25-50 ml fysiologisk saltvand. I tilfælde af lokal toksicitet (kemisk cystit) anbefales instillation i 50-100 ml fysiologisk saltvand. Instillation kan gentages med ugentlige eller månedlige intervaller (se pkt. 4.4).

Instillationsteknik

Via urethra indføres et kateter i blæren. Opløsningen skal forblive i blæren i 1-2 timer, og patienten skal jævnlige ændre stilling, for at opløsningen kan være i kontakt med hele blærens slimhinde. Patienten skal undgå væskeindtagelse 12 timer inden instillationen for at undgå fortynding med urin. Behandlingen afsluttes med blæretømning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre antracykliner eller antracenedioner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Doxorubicin er kontraindiceret ved 1. trimester graviditet og amning.

Kontraindikationer ved intravenøs administration

- vedvarende myelosuppression.
- svært nedsat leverfunktion.

- svær hjerteinsufficiens.
- nyligt myokardieinfarkt.
- alvorlige arytmier.
- tidligere behandling med maksimale kumulative doser af doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin og/eller andre antracycliner og antracenedioner (se pkt. 4.4).

Kontraindikationer ved intravesikal administration

- urinvejsinfektion.
- blæreinflammation.
- hæmaturi.
- urethral stenose som ikke kan kateteriseres.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Præparatet bør kun anvendes, når behandlingen forestås af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling.

Doxorubicin skal anvendes med forsigtighed til patienter, som tidligere har været i behandling med antracyclinderivater, samt til patienter, som har modtaget mediastinal bestråling.

Patienterne skal være kommet sig helt over akutte toksiske symptomer efter tidligere cytostatikabehandling (f.eks. stomatit, neutropeni, trombocytopeni og almene infektioner), før behandling med doxorubicin påbegyndes.

Systemisk clearance af doxorubicin er nedsat hos overvægtige patienter (dvs. >130 % ideel legemsvægt) (se pkt. 4.2).

Hjertefunktion

Kardiel toksicitet er en risiko ved antracyclin-behandling. Dette kan manifestere sig som tidlige (dvs. akutte) eller sene (dvs. forsinkede) hændelser.

Tidlige (akutte) hændelser

Tidlig kardiel toksicitet forårsaget af doxorubicin består hovedsagligt af sinustakykardi og/eller EKG-ændringer, såsom ikke-specifik ST-T ændring. Der er også rapporteret takyarytmi, herunder præmatur ventrikulær kontraktion og ventrikulær takykardi, bradykardi og atrioventrikulært blok og grenblok.

Disse hændelser forudsiger sædvanligvis ikke efterfølgende udvikling af forsinket kardiel toksicitet, de er sjældent af klinisk betydning og giver generelt ikke anledning til afbrydelse af behandlingen med doxorubicin.

Sene (forsinkede) hændelser

Forsinket kardiel toksicitet udvikles sædvanligvis sent i behandlingsforløbet med doxorubicin eller inden for 2-3 måneder efter afslutning af behandlingen. Der er også rapporteret senere hændelser adskillige måneder eller år efter afsluttet behandling. Forsinket kardiomyopati manifesterer sig ved nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kronisk venstresidig hjerteinsufficiens (CHF), såsom dyspnø, lungeødem, perifert ødem, kardiomegali og hepatomegali, oliguri, ascites, pleuraekssudat og galoprytme. Subakutte hændelser som pericardit/myocardit er også blevet rapporteret.

Livstruende kronisk venstresidig hjertheinsufficiens er den mest alvorlige form for antracyclin induceret kardiomyopati og repræsenterer den kumulative dosisbegrænsende toksicitet for lægemidlet.

Hjertefunktionen skal vurderes inden behandlingsstart og skal monitoreres nøje under hele behandlingen med doxorubicin. Risiko for udvikling af kronisk venstresidig hjertheinsufficiens kan nedsættes ved regelmæssig monitorering af venstre ventrikels uddrivningsfraktion under behandlingsforløbet. Ved det første tegn på nedsat hjertefunktion skal behandlingen omgående afbrydes.

De mest specifikke metoder til gentagen vurdering af hjertefunktionen (evaluering af LVEF) omfatter angiokardioscintigrafi (MUGA) eller ekkokardiografi. Det anbefales at vurdere hjertefunktionen ved hjælp af EKG og enten MUGA eller ekkokardiografi inden behandlingen påbegyndes, især hos patienter med risikofaktorer for øget kardiotoxicitet. Gentagne MUGA eller ekkokardiografiske bestemmelser af LVEF bør udføres især ved behandling med høje, kumulative antracyclin doser. Samme teknik til vurdering af LVEF bør anvendes under hele opfølgningen.

Risikoen for udvikling af kronisk venstresidig hjertheinsufficiens, anslås til 1-2 % ved en kumulativ dosis på 300 mg/m². Risikoen stiger langsomt til den totale kumulative dosis på 450-550 mg/m². Derefter øges risikoen for udvikling af kronisk venstresidig hjertheinsufficiens kraftigt, og det anbefales ikke at overskride maksimal kumulativ dosis på 550 mg/m².

Risikofaktorer for kardiotoxicitet 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 kardiotoxiske lægemidler (f.eks. trastuzumab). Antracycliner herunder doxorubicin bør ikke administreres i kombination med andre kardiotoxiske lægemidler, medmindre patientens hjertefunktion monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5). Patienter, som bliver behandlet med antracycliner efter afsluttet behandling med andre kardiotoxiske lægemidler, især dem med lang halveringstid, såsom trastuzumab, kan også have forøget risiko for udvikling af kardiotoxicitet. 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. Kardiotoxicitet pga. doxorubicin kan dog opstå ved lavere kumulative doser med eller uden tilstedeværelse af risikofaktorer.

Ved fastlæggelse af den totale dosis, der administreres til en patient, skal der også tages højde for eventuel tidligere eller samtidig behandling med andre potentielt kardiotoxiske midler såsom høje intravenøse doser af cyclophosphamid, mediastinal bestråling eller beslægtede antracycliner såsom daunorubicin.

Børn og unge har en øget risiko for at udvikle forsinket kardiotoxicitet efter administration af doxorubicin. Kvinder har muligvis større risiko end mænd. Regelmæssig opfølgning af hjertefunktionen anbefales derfor efter behandling med høje kumulative doser.

Toksiciteten af doxorubicin og andre antracycliner eller antracenedioner er muligvis additiv.

Hæmatologisk toksicitet

Som ved andre cytostatika, kan doxorubicin forårsage myelosuppression. Før og under hver behandlingscyklus med doxorubicin bør blodbilledet nøje monitoreres, inklusive differentialtælling af hvide blodlegemer.

Leukopeni og granulocytopeni (neutropeni) er de hyppigste dosisbegrænsende faktorer. Leukopeni og neutropeni er mest udtalt 10-14 dage efter behandlingen. Normalværdier ses i de fleste tilfælde igen på dag 21. Der er også set trombocytopeni og anæmi. Kliniske følger af myelosuppression omfatter feber, infektioner, sepsis/septikæmi, septisk shock, blødning, hypoxi eller dødsfald.

Sekundær leukæmi

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

Gastrointestinal påvirkning

Opkastning kan forekomme under behandling med doxorubicin. Mucositis og stomatitis forekommer generelt hurtigt efter administration af doxorubicin og kan i alvorlige tilfælde udvikles til ulceration af slimhinden i løbet af få dage. De fleste patienter oplever bedring i 3. behandlingssuge.

Leverfunktion

Doxorubicin udskilles overvejende gennem lever/galdesystemet. Nedsat leverfunktion eller leverinsufficiens kan forsinke elimineringen og derved øge toksiciteten. Det anbefales derfor at udføre leverfunktionstest (ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase og bilirubin) før og under behandlingen. Patienter med forhøjet bilirubin kan have lavere clearance af lægemidler med deraf følgende stigning i samlet toksicitet. Der anbefales lavere doser til disse patienter (se pkt. 4.2). Ved svært nedsat leverfunktion, se pkt. 4.3.

Reaktion ved injektionsstedet

Injektion i små blodkar eller gentagne injektioner i samme vene kan føre til flebosklerose. Risikoen for flebit/tromboflebit på injektionsstedet kan mindskes ved at følge de anbefalede instruktioner vedrørende administration (se pkt. 4.2).

Ekstravasation

Ekstravasation af doxorubicin ved injektion kan forårsage lokal smerte, alvorlig vævsbeskadigelse (vesikation, alvorlig cellulit) og nekrose. Ved tegn eller symptomer på ekstravasation under intravenøs administration af doxorubicin skal infusionen omgående stoppes. Patientens smerter kan lindres ved at nedkøle området og holde det nedkølet i 24 timer. Patienten bør følges nøje i den efterfølgende tid, da nekroser kan optræde flere uger senere. Ved paravenøs injektion skal plastikkirurg tilkaldes med henblik på evt. excision. Dexrazoxan kan bruges ved ekstravasation forårsaget af antracycliner.

Andet

Doxorubicin kan potentielt øge toksiciteten af andre anticancer-behandlinger. Forværring af cyclophosphamid-induceret hæmorrhagisk cystitis og forhøjet levertoksicitet af 6-mercaptopurin er også rapporteret.

Som ved andre cytostatika er der set enkelte tilfælde af tromboflebit og tromboemboli, herunder lungeemboli ved brug af doxorubicin.

Tumorlysesyndrom

Doxorubicin kan inducere hyperurikæmi pga. den omfattende purin-katabolisme som følge af kraftigt henfald af neoplastiske celler (tumorlysesyndrom). Serumcarbamid, kalium, calcium-phosphat og creatinin bør bestemmes efter initialbehandling. Eventuelle komplikationer af tumorlysesyndrom kan minimeres ved væsketilførsel, alkalisering af urin og profylaktisk behandling med allopurinol for at forebygge hyperurikæmi. Niveaue af urinsyre i blodet bør monitoreres.

Immunsuppressiv effekt/ Øget modtagelighed for infektioner

Anvendelse af levende eller svækkede levende vacciner hos patienter, der er immunkompromitterede pga. behandling med kemoterapeutiske stoffer, herunder doxorubicin, kan resultere i alvorlige eller fatale infektioner. Vaccination med en levende vaccine bør derfor undgås hos patienter, der får doxorubicin. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan anvendes, men respons på denne type vaccine kan være reduceret.

Behandling frarådes ved bukkal ulceration. Brændende fornemmelse i kinden kan være symptom herpå.

Patienten bør informeres om, at urinen kan farves rød efter administration.

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).

Intravesikal administration

Intravesikal administration af doxorubicin kan give symptomer på kemisk cystitis (f.eks. dysuri, polyuri, nocturi, stranguri, hæmaturi, ubehagssymptomer fra blæren, nekrose i urinblærevæggen). Det er nødvendigt med særlig opmærksomhed ved kateteriseringsproblemer (f.eks. urethral obstruktion pga. massiv invasion af intravesikal tumor).

Intravesikal administration er ikke egnet til behandling af invasive tumorer, som har penetreret blærens muskellag.

Hjælpestoffer

Adriamycin, pulver til injektionsvæske, opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat. Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen) og i sjældne tilfælde åndedrætsbesvær.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxorubicin er et væsentligt substrat for cytochrom P450CYP3A4, CYP2D6 og P-glycoprotein (P-gp). Der ses klinisk signifikante interaktioner med hæmmere af CYP3A4,

CYP2D6 og/eller P-gp (f.eks. verapamil), hvilket medfører øget koncentration og klinisk virkning af doxorubicin. Induktorer af CYP3A4 (f.eks. phenobarbital, phenytoin og perikon) samt P-gp-hæmmere kan nedsætte koncentrationen af doxorubicin.

Tillæg af ciclosporin til doxorubicin kan medføre stigning i AUC for både doxorubicin og doxorubicinol, hvilket formentlig kan skyldes nedsat clearance af modersubstansen og nedsat metabolisme af doxorubicinol. Videnskabelige artikler antyder, at tillæg af ciclosporin til doxorubicin medfører en mere udtalt og forlænget hæmatologisk toksicitet, end der ses med doxorubicin alene. Der er også set koma og krampeanfald ved samtidig brug af ciclosporin og doxorubicin.

Doxorubicin anvendes hovedsageligt i kombination med andre cytostatika. Additiv toksicitet kan forventes især med hensyn til effekten på knoglemarven og den hæmatologiske og gastrointestinale effekt (se pkt. 4.4).

Paclitaxel kan medføre øget plasmakoncentration af doxorubicin og dets metabolitter, når paclitaxel administreres før doxorubicin. Det tyder på, at denne effekt er mindre, hvis paclitaxel administreres efter doxorubicin.

Kombinationen kan anvendes med forskudt indtagelsestidspunkt. Injektion af doxorubicin og paclitaxel bør adskilles med mindst 24 timer.

Der er set både stigninger (21%-47%) og ingen ændringer af AUC for doxorubicin ved samtidig behandling med sorafenib 400 mg daglig. Den kliniske betydning af dette er uklar.

Docetaxel nedsætter doxorubicin clearance. Mekanismen er ukendt. Kombinationen kan anvendes med dosisjustering. Dosisjustering af doxorubicin er afhængig af effekt/bivirkninger.

Kardiotoksiske lægemidler (f.eks. fluorouracil, cyclophosphamid):

Den mulige risiko for kardiotoksicitet kan øges hos patienter, der samtidig har fået kardiotoksiske stoffer. Samtidig behandling med doxorubicin og kardiotoksiske stoffer kræver monitorering af hjertefunktionen under hele behandlingen.

Kardioaktive lægemidler (f.eks. calciumantagonister):

Anvendes doxorubicin samtidig med andre lægemidler, der kan forårsage hjertesvigt, f.eks. calciumantagonister, skal hjertefunktionen monitoreres under hele behandlingen.

Doxorubicin metaboliseres hovedsageligt i leveren. Samtidig anvendelse af lægemidler der påvirker leverfunktionen, kan påvirke doxorubicins metabolisme eller farmakokinetik og derved effekten og/eller toksiciteten af doxorubicin.

Høje doser af ciclosporin og doxorubicin øger serum koncentrationen af begge stoffer. Dette kan resultere i øget knoglemarvssuppression og betydelig immunsuppression. Dosisreduktion kan være nødvendig.

Inhibitorer af cytochrome P-450 (f.eks. cimetidin og ranitidin) kan nedsætte metaboliseringen af doxorubicin, hvilket kan føre til øget toksicitet. Inducerer af cytochrome P-450 (f.eks. rifampicin og barbiturater) kan stimulere metaboliseringen af doxorubicin, hvilket fører til et fald i den terapeutiske effekt.

Doxorubicin forstærker virkningen af strålebehandling, og selv når stoffet gives lang tid efter afslutningen på strålebehandlingen, kan det stadig forårsage alvorlige symptomer i det berørte område.

Doxorubicin kan muligvis nedsætte serumkoncentrationen af phenytoin pga. nedsat absorption eller enzyminduktion i leveren.

Kombinationen kan anvendes med dosisjustering. Dosisjustering af phenytoin er afhængig af effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Se også pkt. 5.3

Graviditet

Adriamycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3) under 1. trimester graviditet.

Bør kun anvendes på tvingende indikation under 2. og 3. trimester graviditet, og kun hvis der er vital indikation.

Embryotoksicitet af doxorubicin er bekræftet *in vitro* og *in vivo*.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, inklusive føtale malformationer.

Doxorubicin medfører alvorlige medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditeten.

Ved graviditet skal patienten underrettes om den potentielle risiko for fostret.

Hvis patienterne ønsker at få børn ved behandlingens afslutning, anbefales genetisk rådgivning.

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide under behandlingen og til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 6 måneder og 10 dage efter den sidste dosis. Mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandling med doxorubicin og i mindst 3 måneder og 10 dage efter den sidste dosis (se pkt. 4.4).

Amning

Doxorubicin er kontraindiceret (se pkt 4.3) i ammeperioden.

Doxorubicin udskilles i modermælk (se pkt. 5.2). På grund af potentialet for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn fra doxorubicin bør kvinder, der er i behandling med doxorubicin, ikke amme under behandlingen og i mindst 10 dage efter den sidste dosis.

Nedsat fertilitet

Kvinder

Doxorubicin kan forårsage sterilitet under behandling samt amenoré. Ovulation og menstruation vender tilbage efter endt behandling, skønt tidlig menopause kan forekomme.

Mænd

Doxorubicin er mutagent og kan inducere kromosomal ødelæggelse i humane spermatozoer. Oligospermi eller azospermi kan være permanent. Imidlertid er der i nogle tilfælde rapporteret tilbagevenden til normospermi. Dette kan forekomme adskillige år efter endt terapi.

Både mænd og kvinder bør søge rådgivning om fertilitetsbevaring inden behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Adriamycin kan på grund af bivirkninger påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

4.8 Bivirkninger

Mere end 10 % af de behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er anæmi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, bivirkninger fra mave-tarmkanalen, nedsat appetit, udslæt, lokal toksicitet, alopeci og infektion. Myelosuppression og kardiotoxicitet er dosisbegrænsende bivirkninger.

Paravenøs injektion kan give vævsnekrose.

Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Infektion.
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sepsis.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Septikæmi.
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Akut lymfatisk leukæmi, akut myeloid leukæmi (se pkt. 4.4). Kan forekomme hyppigere hos pædiatriske patienter.
Blod og lymfesystem Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni.
Immunsystemet Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Anafylaksi.
Det endokrine system Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)	Pædiatriske patienter: præpubertal væksthæmning og endokrin dysfunktion.
Metabolisme og ernæring Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Nedsat appetit.
Almindelig til meget almindelig ($\geq 1/100$)	Hyperurikæmi.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Dehydrering.
Øjne Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Konjunktivit.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Keratit, øget tåreflåd.

Hjerte Meget almindelig ($\geq 1/100$) Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Meget sjælden ($< 1/10.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)	EKG-forandringer. Asymptomatisk reduktion af venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF), bradykardi, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, sinustakykardi, takyarytmi (se pkt. 4.4). Atrioventrikulær blok og grenblok (se pkt. 4.4). Perikardit, myokardit.
Vaskulære sygdomme Meget almindelig ($\geq 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)	Flebit, tromboflebit, hedeture. Tromboembolisme. Rødmen af ansigt kan opstå, hvis injektionen gives for hurtigt. Shock. Blødning
Mave-tarmkanalen Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Mucositis ¹ /stomatitis, opkastning, kvalme, diaré. Esophagitis, abdominalsmerter. Colitis, blødning i mavetarmkanalen. Erosion og ulceration i mavesækken, hyperpigmentering af mundslimhinde.
Lever og galdeveje Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)	Stigning af leverenzymmer. Forhøjet bilirubin. Samtidig strålebehandling af leveren kan medføre alvorlig levertoksicitet, som i visse tilfælde kan udvikle sig til cirrose.
Hud og subkutant væv Meget almindelig ($\geq 1/10$)	

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjælden til meget sjælden ($< 1/1000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)	Smertefuld rødmen og bulladannelse på hænder og fødsåler (palmo-plantar erythrodysæstesisyndrom), udslæt, lokal toksicitet, alopeci. Urticaria, hyperpigmentering af hud og negle, pruritus, overfølsomhed på tidligere strålebehandlet hud (radiation-recall reaction). Onykolyse. Perifert erytem. Angioødem (Quinckes ødem), hudforandringer, fotosensibilitet.
Nyrer og urinveje Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)	Intravesikal administration kan give følgende bivirkninger: hæmaturi, vesikal og urethral irritation, stranguri og polyuri. Disse reaktioner er normalt moderate og af kort varighed. Rødfarvning af urinen i 1-2 dage efter administration. Hæmoragisk cystitis (kan formindske blærekapaciteten).
Det reproduktive system og mammae Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Amenorré, oligospermi, azospermi.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Pyreksi, asteni, kulderystelser. Blødning, reaktion på injektionsstedet. Utilpashed.
Undersøgelser Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Nedsat uddrivningsfraktion, unormale transaminaseniveauer, vægtøgning².

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Overfølsomhed for strålebehandling.
--	-------------------------------------

¹ Mucositis begynder ofte med brændende fornemmelser i munden og halsen 5-10 dage efter behandling og kan udvikle sig til ulceration forbundet med sekundær risiko for infektion. Mucositis kan også angribe, vagina, rektum og spiserøret.

² 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer:

Akut overdosering med doxorubicin vil resultere i alvorlig knoglemarvssuppression (hovedsagelig leukopeni og trombocytopeni), toksisk påvirkning af mave-tarmkanalen (hovedsagelig mucositis) samt akutte kardielle komplikationer.

Enkeltdoser på 250 mg og 500 mg doxorubicin har ført til dødsfald.

Behandling:

Symptomatisk.

Behandlingen består i intravenøs antibiotikabehandling, transfusion af granulocytter og trombocytter samt behandling af de gastrointestinale symptomer og hjertepåvirkning.

Flytning af patienten til et sterilt rum samt anvendelse af hæmopoietiske vækstfaktorer bør overvejes.

Kronisk overdosering, hvor den kumulative dosis overstiger 550 mg/m^2 , øger risikoen for kardiomyopati og kan føre til hjerteinsufficiens, som skal behandles på sædvanlig vis. Sen udvikling af hjertesvigt kan forekomme op til 6 måneder efter en overdosis.

4.10 Udlevering

A.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, anthracycliner og beslægtede stoffer. ATC-kode: L 01 DB 01.

Doxorubicin tilhører gruppen af anthracycliner, og det er et cytotoxisk antibiotikum, som isoleres fra kulturer af *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Selvom det er kendt, at antracykliner kan interferere med et antal biokemiske og biologiske funktioner i eukaryote celler, er de nøjagtige mekanismer, der ligger til grund for doxorubicins cytotoxiske og/eller antiproliferative egenskaber ikke fuldstændig belyst. Når den aktive substans er trængt ind i cellen, binder den sig hovedsageligt til kromatin. Doxorubicin danner et kompleks med DNA, som medfører alvorlige forstyrrelser i DNA-syntesen, den DNA-afhængige RNA-syntese og proteinsyntesen. De doxorubicinkoncentrationer, som er nødvendige for at udøve antiproliferativ effekt gennem disse mekanismer, er imidlertid noget større end de, der kan opnås på tumorstedet i et klinisk set-up. Nyere eksperimentelle data indikerer, at komplekset kan udløse kløvning af DNA ved hjælp af topoisomerase-II. Dette medfører alvorlige forstyrrelser i DNA's tertiære struktur. Denne effekt er set med koncentrationer, som ligger inden for det klinisk terapeutiske område. Doxorubicin er også involveret i oxidations-/reduktions-reaktioner: et antal NADPH-afhængige cellulære reduktaser er i stand til at reducere doxorubicin til semiquinonfrie radikaler, som kan reagere med molekylært oxygen og danne yderst reaktive cytotoxiske stoffer som superoxid, hydroxylradikaler og hydrogenperoxid. Dannelse af frie radikaler er medvirkende årsag til doxorubicins Kardiotoxicitet. Doxorubicin virker endvidere på cellemembranniveau: substansen kan binde sig til lipiderne i cellemembranen og påvirke en række funktioner. Doxorubicins cytotoxicitet og/eller antiproliferative aktivitet kan være forårsaget af alle de nævnte mekanismer, og der findes muligvis flere. Cellekinetiske studier har vist, at doxorubicin er aktiv igennem hele cellecycklus, også i interfase. Hurtigt prolifererende væv som tumorvæv (men også knoglemarv, mavearmslimhinde, mundslimhinde og hårfollikler) er derfor mest følsomme over for doxorubicins antiproliferative virkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Doxorubicin absorberes ikke fra mavearmkanalen. Da substansen er stærkt vævsirriterende, skal den administreres intravaskulært (intravenøst eller intraarterielt). Intravesikal administration er mulig. Efter denne administrationsform er passagen til det systemiske kredsløb minimal.

Distribution: Doxorubicin fordeles hurtigt og bredt til de ekstravaskulære compartments. Dette afspejles i en hurtig (5.) initial plasmahalveringstid og i et steady-state fordelingsvolumen, der er 809-1214 l/m². Doxorubicin passerer imidlertid ikke blod-hjerne barrieren i målelige mængder. Doxorubicins plasmaproteinbinding er ca. 74-76 % og er ikke plasmakonzentrationsafhængig op til 1,1 µg/ml.

Metabolisme: Doxorubicin metaboliseres i udstrakt grad, hovedsageligt i leveren. Hovedmetabolitten er 13-OH-doxorubicinol, som dannes af aldo-ketoreduktaser og har en vis antitumoraktivitet. Doxorubicin og 13-OH-doxorubicinol dominerer også i urin og galde. Andre metabolitter, som er til stede i målelige mængder i plasma er aglyconer af doxorubicin og 13-OH-doxorubicinol.

Udskillelse: Efter I.V. administration følger doxorubicins plasmaniveauer et multifasisk faldende mønster med en halveringstid på 20-48 timer. Halveringstiden for 13-OH-doxorubicinol svarer til doxorubicins. Plasmaclearance er fra 8-20 ml/min/kg og skyldes hovedsagelig metabolisme og udskillelse via galden. Den langsomme udskillelse kan være yderligere forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion. Clearance skyldes i væsentlig grad metabolisk omdannelse til et antal mindre aktive eller inaktive produkter. 40-50 % af den administrerede dosis genfindes i galden eller fæces efter 7 dage. Udskillelsen via nyrerne er beskeden og omfatter kun 5-10 % af den administrerede dosis efter 5 dage.

Doxorubicin udskilles i modermælk hos 1 ammende patient, med maksimal koncentration 24 timer efter behandling på ca. 4,4 gange større end den tilsvarende plasmakoncentration. Doxorubicin var målbar i op til 72 timer efter behandling med doxorubicin 70 mg/m² indgivet som en 15-minutters intravenøs infusion, og 100 mg/m² cisplatin indgivet som en 26-timers intravenøs infusion. Den maksimale koncentration af doxorubicinol i modermælk efter 24 timer var 0,11 µg/ml, og AUC op til 24 timer var 9,0 µg/ml, mens AUC for doxorubicin var 5,4 µg /ml.

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Børn

Efter indgift af doxorubicindoser på 10-75 mg/m² hos 60 børn og unge, i alderen fra 2 måneder til 20 år, var den gennemsnitlige kreatininclearance af doxorubicin 1443 ± 114 ml/min/m². Yderligere forsøg viste, at clearance hos 52 børn over 2 år (1540 ml/min/m²) var forhøjet sammenlignet med clearance hos voksne. Clearance hos børn under 2 år (813 ml/min/m²) er imidlertid nedsat sammenlignet med ældre børn, og nærmede sig clearanceværdier målt hos voksne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ældre patienter

Der er ingen anbefalede dosisjusteringer pga. manglende data om farmakokinetik hos ældre over 65 år.

Køn

I et publiceret klinisk forsøg med 6 mænd og 21 kvinder uden tidligere antracyclin-behandling rapporteres signifikant højere medianclearance for doxorubicin hos mænd sammenlignet med kvinder (1088 ml/min/m² versus 433 ml/min/m²). Halveringstiden var imidlertid længere hos mænd end hos kvinder (54 versus 35 timer).

Race

Forskellige racers indflydelse på doxorubicins farmakokinetik er ikke undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Clearance af henholdsvis doxorubicin og doxorubicinol er nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Nyrefunktionens indflydelse på doxorubicin-clearance er ikke undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

LD₅₀ for doxorubicin er 21,9 og 12,5 mg/kg for hhv. mus og rotte og ca. 2,0 mg/kg for hund. De vigtigste målorganer efter enkelt dosis indgift er det hæmolympfopoietiske system og – især for hund – mavetarmkanalen.

De toksiske virkninger efter gentagen indgift er undersøgt hos rotte, kanin og hund. De vigtigste målorganer i de nævnte dyrearter er det hæmolympfopoietiske system, mavetarmkanalen, nyrer, lever og kønsorganer.

Akutte, subakutte og kardiotoxicitetsstudier viser, at doxorubicin er kardiotoxisk hos alle testede laboratoriearter. Doxorubicin er genotoxisk i de fleste udførte mutagenicitetstests in vitro og in vivo, toksisk for reproduktionsorganer, embryotoxisk hos rotte og kanin og teratogent hos rotte. Der er ingen information om administration af doxorubicin til dyr i peri- og postnatale perioder. Doxorubicin er som andre antracykliner og mange

cytotoksiske substanser carcinogent hos rotte. Et sikkerhedsstudie på hund har vist, at ekstravasation af substansen forårsager vævsnekrose.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactose, vandfri; methylparahydroxybenzoat (E218).

6.2 Uforligeligheder

Det kan ikke anbefales at blande injektionsvæske med andre lægemidler.

Kontakt med basiske opløsninger skal undgås, da det kan medføre hydrolyse af doxorubicin. Doxorubicin må ikke blandes med heparin, da det kan føre til bundfældning.

Doxorubicin må ikke blandes med fluoruracil (f.eks. i samme infusionspose eller via kobling med 3-vejshane i en i.v.-infusionsopsætning), da der ses uforligelighed mellem disse i et omfang, hvor der kan ske udfældning. Hvis samtidig administration af doxorubicin og fluoruracil er nødvendig, anbefales det at i.v.-slangen gennemskyldes mellem de to infusioner.

6.3 Opbevaringstid

10 mg og 50 mg: Pulver til injektionsvæske: 3 år.

Brugsfærdig injektionsvæske:

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er dokumenteret i 12 timer ved 25°C eller 24 timer ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver: Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 mg: farveløst 10 ml hætteglas af type I, forsynet med en grå chlorobutyl-gummiprop, der er forseglet med aluminiumshætte med orange polypropylen flip-off top.

50 mg: farveløst 25 ml hætteglas af type I, forsynet med en grå chlorobutyl-gummiprop, der er forseglet med aluminiumshætte med orange polypropylen flip-off top.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges.

Forberedelser og forsigtighedsregler:

- Adriamycin må kun håndteres af personer, som er trænet i håndtering af cytostatika.
- Adriamycin bør ikke håndteres af gravide.
- Adriamycin bør tilberedes i en LAF-bænk (med vertikal luftstrøm).

- Bordet beskyttes med et plastbehandlet, absorberende papir til engangsbrug.
- Beskyttelseshandsker og overtrækstøj bør anvendes. Såfremt LAF-bænk ikke findes, suppleres med næsemundbind, ansigtsskærm og beskyttelsesbriller.
- Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er dokumenteret i 12 timer ved 25°C eller 24 timer ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.
- Adriamycin pulver til injektionsvæske opløses i 0,9 % natriumchloridopløsning til injektion. Der vil være undertryk i hætteglasset. For at nedsætte aerosoldannelse under rekonstitutionen bør der udvises særlig forsigtighed ved gennemstik af nålen. Indånding af aerosol udviklet under rekonstitutionen skal undgås.
- Eventuel luft og overskudsvæske i sprøjten kan forsigtigt sprøjtes ud i et sterilt kompres inden injektion.
- Ved stænk og lækage skylles med 1 % natriumhypochloritopløsning eller med en fosfatbuffer (pH >8) for at affarve opløsningen. Alle rengøringsmaterialer, som har været i kontakt med injektionsvæsken, skal håndteres som risikoaffald (se Destruktion).
- Kommer injektionsvæsken i kontakt med huden, vaskes grundigt med sæbe og vand. Adriamycin er stærkt vævstoksisk og kan give skader på ubeskyttet hud.
- Kommer opløsningen i øjnene, skylles med vand eller steril natriumchloridopløsning, hvorefter øjenlæge kontaktes.

Adriamycin pulver til injektionsvæske opløses i 0,9 % natriumchloridopløsning til injektion. Der vil være undertryk i hætteglasset. For at nedsætte aerosoldannelse under rekonstitutionen bør der udvises særlig forsigtighed ved gennemstik af nålen. Indånding af aerosol udviklet under rekonstitutionen skal undgås.

Destruktion:

Alt udstyr, som har været i kontakt med injektionsvæsken (beskyttelseshandsker, ampuller og lignende), håndteres som risikoaffald og skal bortskaffes efter gældende praksis for cytostatika.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

10 mg: 09202
50 mg: 09201

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. oktober 1979
Dato for seneste fornyelse: 15. august 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. januar 2024