

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Adriamycin 2 mg/ml stungulyf, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Doxórúbisínhýdróklóríð 2 mg/ml.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Adriamycin 2 mg/ml stungulyf, lausn 5 ml inniheldur 17,7 mg af natríum í hverju hettuglasi.

Adriamycin 2 mg/ml stungulyf, lausn 10 ml inniheldur 35,4 mg af natríum í hverju hettuglasi.

Adriamycin 2 mg/ml stungulyf, lausn 25 ml inniheldur 88,5 mg af natríum í hverju hettuglasi.

Adriamycin 2 mg/ml stungulyf, lausn 100 ml inniheldur 354 mg af natríum í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, rauð lausn með pH 2,5-3,5.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein. Beinsarkmein. Mjúkvefjasarkmein. Lungnakrabbamein. Eitlakrabbamein. Krabbamein í skjaldkirtli, þvagblöðru, eistum og legi. Sum krabbamein í börnum. Brátt hvítblæði. Í vissum tilvikum við öðrum tegundum krabbameins svo sem í eggjastokkum, leghálsi, leggöngum og maga.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Doxórúbisín er æxlisemjandi lyf sem venjulega er gefið krabbameinssjúklingum í bláæð og einnig, ef við á, í þvagblöðru.

#### **Lyfjagjöf í bláæð**

Skammtar eru venjulega reiknaðir út frá líkamsyfirborði (mg/m<sup>2</sup>). Skömmtun doxórúbisíns getur verið breytileg háð sjúkdómi (t.d. fastaæxli eða brátt hvítblæði) og meðferð (t.d. eitt sér eða samtímis öðrum æxlisemjandi lyfjum eða sem hluti af meðferð þar sem til viðbótar er beitt skurðaðgerð og/eða geislameðferð og/eða hormónameðferð).

Varúðar skal gæta þegar doxórúbisín er gefið í bláæð. Mælt er með því að doxórúbisín sé gefið á 3-10 mínútum í slöngu, sem um flæðir innrennslislausn (jafnþrýstin 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósulausn). Þetta skal gert til að draga úr hættu á segamyndun (thrombosis) og því að lyfið berist út úr æð (extravasation), sem leitt getur til svæsinnar netjubólgu (cellulitis), blöðrumyndunar (vesication) og vefjadreps. Ekki er mælt með beinni inndælingu (direct push injection) vegna hættu á að lyfið berist út úr æð, sem getur gerst jafnvel þótt nægilegt blóðmagn hafi skilað sér þegar dregið var upp í sprautu eftir ástungu (aspiration) (sjá kafla 4.4).

Við gjöf á doxórúbisíni er mikilvægt að hafa eftirlit með að lyfið renni frítt í slöngunni. Æðaleggnum skal komið fyrir í bláæð á framhandlegg. Forðast skal að staðsetja æðalegginn á handarbaki, nálægt lið, sinum eða stórum æðum og taugum, þar sem að jafnaði er erfiðara að meðhöndla skaða sem getur orðið ef æxlishejandi lyf fer utan æðar. Setja má lyfjabrunn áður en meðferð hefst til að tryggja möguleika á að gefa æxlishejandi lyf um bláæð í lengri tíma.

### Upphafsméðferð

#### *Fullorðnir*

Þegar doxórúbisín er gefið eitt sér er ráðlagður upphafsskammtur 60-90 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs í hverjum meðferðarkafli. Heildarskammtinn í hverjum meðferðarkafli má gefa í einum skammti eða skipta honum niður á þrjá samfellda daga, en einnig má gefa hann á 1. degi og 8. degi. Hvern meðferðarkafli má endurtaka 3.-4. hverja viku, svo framarlega sem sjúklingurinn hefur náð að jafna sig eftir eiturverkanir af völdum lyfsins (einkum beinmergsbælingu og munnbólgu).

Einnig hefur reynst árangursríkt að gefa doxórúbisín 10-20 mg/m<sup>2</sup> á viku. Sé doxórúbisín notað samtímis öðrum æxlishejandi lyfjum sem gætu haft samskonar (overlapping) eiturverkanir, er ráðlagður skammtur í meðferðarkafli á bilinu 30-60 mg/m<sup>2</sup>.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Sé lifrarstarfsemi skert er ráðlagt að minnka skammta doxórúbisíns:

<i>Bílúrúbin í sermi</i>	<i>Ráðlagður skammtur</i>
20-50 µmol/l	50% af venjulegum upphafsskammti
> 50 µmol/l	25% af venjulegum upphafsskammti

Ekki skal gefa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi doxórúbisín (sjá kafla 4.3)

#### *Aðrir sérstakir sjúklingahópar*

Hjá sjúklingum sem áður hafa fengið mjög stóra skammta, hjá börnum, öldruðum, of þungum sjúklingum og sjúklingum með krabbameinsiferð í beinmerg skal íhuga minni upphafsskammta eða lengra tímabil á milli meðferðarkafli (sjá kafla 4.4).

### **Meðferð á bráðu hvítblæði**

Í meðferð á bráðu hvítblæði er eyðing (aplasia) beinmergs það markmið sem að er stefnt og til þess er beitt öflugri fjöllyfja meðferð. Við þessar aðstæður er ráðlagður skammtur doxórúbisíns 2,4 mg/kg líkamsþunga (sem svarar um það bil til 75-90 mg/m<sup>2</sup>) sem skipt er á þrjá daga í röð (einn meðferðarkafli). Hvenær næsti meðferðarkafli er hafinn og sá skammtur sem notaður verður skal miða við ástand beinmergsins og útlægra (peripheral) blóðfrumna. Að minnsta kosti 10 dagar ættu þó að líða á milli meðferðarkafli.

### **Lyfjagjöf í þvagblöðru**

Doxórúbisín má gefa í þvagblöðru til meðhöndlunar á yfirborðslægu krabbameini í þvagblöðru eða til að fyrirbyggja endurkomu æxla eftir skurðaðgerð um þvagrás. Lyfjagjöf í þvagblöðru er ekki ætluð til meðferðar við ífarandi æxlum sem vaxið hafa inn í þvagblöðruvegginn. Ráðlagður skammtur doxórúbisíns til svæðisbundinnar meðhöndlunar á yfirborðslægu krabbameini í þvagblöðru er 30 til 50 mg í 25-50 ml af jafnþrýstnu saltvatni. Í tilfellum þar sem um staðbundna eiturvirgni (blöðrubólgu vegna efnaertingar) er að ræða, er ráðlagt að gefa lyfið í 50-100 ml af jafnþrýstnu saltvatni. Endurtaka má lyfjagjöf á einnar viku til eins mánaðar fresti (sjá kafla 4.4).

### **Uppsetning í þvagblöðru**

Setja skal þvaglegg um þvagrás inn í blöðruna. Almenn tætti að halda lyfinu í þvagblöðru í 1-2 klst. og skal sjúklingi snúið reglulega þannig að lyfið komist í snertingu við allt slímhimnuyfirborð þvagblöðrunnar. Til að komast hjá óþarfa þynningu í þvagi skal gefa sjúklingi fyrirmæli um að drekka ekki vökva í 12 klst. fyrir lyfjagjöfina. Meðferðinni lýkur með því að þvagblaðran er tæmd.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum antrasýklínum eða antrasendíónum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota doxórúbisín á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða við brjóstgjöf.

#### Frábendingar við gjöf í bláæð

- viðvarandi mergbæling.
- alvarlega skert lifrarstarfsemi.
- alvarleg hjartabilun (myocardial insufficiency).
- nýleg kransæðastífla (myocardial infarction).
- alvarlega hjartsláttaróregla (arrhythmias).
- fyrri meðhöndlun með uppsöfnuðum hámarksskammti af doxórúbisíni, daunórúbisíni, epirúbisíni, idarúbisíni og/eða öðrum antrasýklínum og antrasendíónum (sjá kafla 4.4).

#### Frábendingar við gjöf í þvagblöðru

- þvagfærasýkingar.
- blöðrubólga.
- blóð í þvagi.
- þrengsli í þvagrás, þannig að ekki er hægt að setja upp þvaglegg.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð með doxórúbisíni ætti einungis að fara fram á vegum lækna sem hafa þekkingu og reynslu af meðferð krabbameins og ítarlegt eftirlit skal viðhaft.

Gefa skal doxórúbisín með varúð sjúklingum sem áður hafa verið í meðferð með antrasýklínafleiðum og sjúklingum sem hafa farið í geislameðferð á brjóstskassa..

Áður en að meðferð með doxórúbisíni hefst er nauðsynlegt að sjúklingurinn sé búinn að jafna sig eftir bráð eiturverkunareinkennum fyrri æxlishefjandi meðferðar (t.d. munnbólgu, hlutleysiskyrningafæð, blóðflagnafæð og almennar sýkingar).

Hjá sjúklingum sem eru of þungir (þ.e.a.s. >130% af kjörþyngd) er úthreinsun doxórúbisíns minnkuð (sjá kafla 4.2).

#### Starfsemi hjartans

Hætta á eiturverkunum á hjarta er þekkt við meðferð með antrasýklínum. Eiturverkanir geta komið fram sem snemmkomin (þ.e.a.s. bráð) eða síðkomin (þ.e.a.s. seinkuð) áhrif á hjarta.

#### Snemmkomin áhrif (bráð)

Eiturverkanir doxórúbisíns á hjarta sem eru snemmkomnar eru einkum gúlshraðsláttur (sinus tachycardia) og/eða breytingar hjartalínuríti, s.s. ósértækar breytingar á ST-T bylgju. Einnig hefur verið greint frá hraðsláttaróreglu, þ.á m. aukaslögum og sleglahraðslætti, hæglætti og gáttasleglarofi og greinrofi (bundle branch block).

Þessi einkenni hafa yfirleitt ekki forspárgildi um síðari þróun síðkominna eiturverkana á hjarta, hafa sjaldan klínískt miklvægi og eru venjulega ekki talin ástæða til að meðferð með Adriamycini sé hætt.

#### Síðkomin áhrif (seinkuð)

Síðkomin eiturverkun á hjartavöðva kemur venjulega fram seint í meðferðarferli með doxórúbisíni eða innan við 2-3 mánuðum eftir að meðferð lýkur. Einnig hefur verið greint frá tilfellum eftir allmarga mánuði eða ári eftir að meðferð er hætt.

Síðkomin hjartavöðvakvilli (delayed cardiomyopathy) einkennist af minnkuðu rúmmáli útdælingar vinstri slegils (left ventricular ejection fraction (LVEF)) og/eða merkjum eða einkennum langvinnrar vinstri hjartabilunar (CHF), s.s. andnað, lungnabjúg, bjúg á útlimum, hjartastækkun, lifrarstækkun, þvagþurrð, vökva í kviðarholi, fleiðrúvökva (pleural effusion) og valhoppstakti.

Einnig hefur verið tilkynnt um meðalbráð (subacute) atvik t.d. gollurshússbólgu/hjartavöðvabólgu. Alvarlegasti hjartavöðvakvilli sem antrasýklín valda er lífshættuleg langvinn vinstri hjartabilun, sem er dæmi um skammtatakmarkandi eitrunaráhrif sem koma fram eftir endurtekna lyfjagjöf (cumulative dose-limiting toxicity).

Leggja þarf mat á hjartastarfsemi áður en meðferð hefst og hafa þarf nákvæmt eftirlit með starfseminni meðan á meðferð með doxórúbisíni stendur til að lágmarka hættuna á að valda alvarlegri skerðingu á starfsemi hjartans. Minnka má líkurnar á langvinnri vinstri hjartabilun með reglubundnu mati á rúmmáli útdælingar vinstri slegils, meðan á meðferð stendur. Hætta skal meðferð samstundis við fyrstu einkenni minnkaðrar hjartastarfsemi.

Sértækustu aðferðirnar til að fylgjast með hjartastarfsemi (meta rúmmál útdælingar vinstri slegils) eru hjarta- og æðaskönnun (MUGA) og hjartaómskoðun. Mælt er með því að lagt sé mat á hjartastarfsemi með hjartarafriti og annað hvort hjarta- og æðaskönnun eða hjartaómskoðun áður en meðferð hefst, einkum hjá sjúklingum í áhættuhópi varðandi eiturverkanir á hjarta. Meðan á meðferð stendur á að endurtaka hjarta- og æðaskönnun eða hjartaómskoðun til ákvörðunar á útdælingu vinstri slegils, einkum við stóra uppsafnaða antrasýklínskammta. Nota skal sömu tækni og notuð var við mat á hjartastarfseminni, til að fylgjast með rúmmáli útdælingar vinstri slegils, allan meðferðartímann.

Líkur á að fá langvinna vinstri hjartabilun, eru taldar vera um 1-2 % við uppsafnaðan 300 mg/m<sup>2</sup> skammt. Líkurnar aukast hægt upp að uppsöfnuðum 450-550 mg/m<sup>2</sup> skammti. Eftir það eykst hættan á langvinna vinstri hjartabilun hratt og mælt er með því að uppsafnaður skammtur fari ekki yfir 550 mg/m<sup>2</sup>.

Áhættuþættir fyrir eiturverkun á hjarta eru t.d. hjarta- og æðasjúkdómur hvort sem hann er virkur eða ekki, fyrri eða samtímis geislameðferð á miðmætis- (mediastinal) og gollurshússvæðið, aldur >70 ár, fyrri meðferð með öðrum antrasýklínum eða antrasendíónum, og samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem draga úr samdráttarkrafti hjartans eða lyfjum sem valda eiturverkun á hjarta (t.d. trastuzumab). Ekki má gefa antrasýklín, þar á meðal doxorúbisín, samtímis öðrum lyfjum sem hafa eiturverkun á hjarta, nema fylgst sé náið með hjartastarfsemi sjúklingsins (sjá kafla 4.5). Sjúklingar sem fá meðferð með antrasýklínum eftir að meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturverkun á hjarta er lokið, einkum lyfjum sem eru með langan helmingunartíma, eins og trastuzumab, geta einnig verið í aukinni hættu á eiturverkun á hjarta. Helmingunartími trastuzumabs er breytilegur. Trastuzumab getur verið áfram í blóðrásinni í allt að 7 mánuði. Því skal forðast eins og mögulegt er að veita meðferð með antrasýklínum í allt að 7 mánuði eftir að meðferð með trastuzumabi er hætt. Ef þetta er ekki hægt er ráðlagt að fylgjast náið með hjartastarfsemi.

Fylgjast skal sérstaklega vel með hjartastarfsemi hjá sjúklingum sem fá stóran uppsafnaðan skammt og hjá sjúklingum með áhættuþætti. Eiturverkanir á hjarta vegna doxórúbisíns geta samt einnig komið fram við minni uppsafnaða skammta með eða án fyrirbyggjandi áhættuþátta.

Þegar heildarskammtur sjúklings er ákveðinn, skal einnig taka tillit til fyrri eða samtímis meðferða sem hugsanlega geta haft eiturverkun á hjarta í för með sér, s.s. stórir skammtar af sýklófosfamíði í bláæð, geislameðferð (mediastinal) eða meðferð með skyldum antrasýklínum s.s. daunorúbicíni.

Börn og unglingar eru í meiri hættu á að fá síðkomna eiturverkun á hjarta eftir doxórúbisíngjöf. Konur eru hugsanlega í meiri hættu en karlar. Reglulegt eftirlit með hjartastarfsemi er því ráðlagt eftir meðferð með stórum, uppsöfnuðum skömmtum.

Eiturverkanir doxórúbisíns og annarra antrasýklína eða antrasendíóna eru hugsanlega samleggjandi (additive).

#### Eiturverkanir á beinmerg/blóðmynd

Eins og á við um önnur æxlisemjandi lyf, getur doxórúbisín valdið mergbælingu. Áður en meðferð hefst og meðan á hverri meðferðarlothu með doxórúbisíni stendur skal fylgjast vel með blóðmynd, þ.á m. með deilitalningu hvíttra blóðkorna (differential white blood cell counts). Skammtaháð, hvítfrumnafeð og kyrningafæð (hlutleysiskyrningafæð) er þeir þættir sem oftast kallar á skammtatakmerkun lyfsins. Hvítfrumnafeð og hlutleysiskyrningafæð eru í hámarki 10-14 dögum eftir

meðferð. Fjöldi hvíttra blóðkorna er í flestum tilfellum orðinn eðlilegur á 21. degi. Blóðflagnafæð og blóðleysi geta einnig komið fyrir. Klínískar afleiðingar mergbælingar geta verið hiti, sýkingar, sýklasótt (sepsis/septicemia), sýklasóttarlost, blæðingar, súrefnisskortur í vefjum og dauðsföll.

#### Fylgihvítblæði (secondary leukemia)

Greint hefur verið frá fylgihvítblæði (secondary leukemia), með eða án undangengins hvítblæðis (preleukemic phase) hjá sjúklingum í antrasýklínmeðferð (þ.á m. doxórúbisíni). Fylgihvítblæði er algengara, þegar þessi lyf eru gefin samhliða öðrum æxlishefjandi lyfjum sem hafa skaðleg áhrif á DNA, samtímis geislameðferð, þegar sjúklingurinn fær kröftuga lyfjaforgjöf með æxlishefjandi lyfjum, og við skammtaaukningu antrasýklíns. Eitt til þrjú ár geta liðið þar til slík hvítblæði koma fram.

#### Áhrif á meltingarfæri

Uppköst geta komið fram meðan á doxórúbisín meðferð stendur. Slímhúðarbólga/munnbólga kemur fljótt fram eftir gjöf doxórúbisíns og getur í alvarlegum tilfellum leitt til sáramyndunar í slímhúðinni á nokkrum dögum. Flestir sjúklingar finna fyrir bata á þriðju viku meðferðar.

#### Lifrarstarfsemi

Doxórúbisín skilst að mestu leyti út um lifrar-gallkerfið. Skert lifrarstarfsemi eða lifrabilun getur seinkað brotthvarfi og með því aukið eiturverkun. Því er ráðlagt að gera blóðrannsóknir m.t.t. lifrarstarfsemi (ASAT, ALAT, alkalískur fosfati og bílírúbín) áður en meðferð hefst og meðan á meðferð stendur. Sjúklingar með hækkað bílírúbín geta haft minnkaða lyfjaúthreinsun og eru þar af leiðandi í meiri hættu á að fá eiturverkanir við endurtekna skömmtun lyfsins (overall toxicity). Hjá slíkum sjúklingum eru ráðlagðir minni skammtar (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi mega ekki nota lyfið sjá kafla 4.3.

#### Einkenni frá stungustað

Gjöf í litlar bláæðar eða endurtekin lyfjagjöf í sömu bláæð getur leitt til langvinnrar bláæðabólgu. Hægt er að lágmarka hættu á bláæðabólgu/segabláæðabólgu á stungustað ef meðfylgjandi notkunarleiðbeiningum við gjöf er fylgt (sjá kafla 4.2).

#### Inndæling utan æðar

Ef doxórúbisín fer utan æðar þegar það er gefið í bláæð getur það orsakað staðbundna verki, alvarlegar vefjaskemmdir (blöðrumyndun, alvarlega húðbeðsbólgu) og drep. Verði vart merkja eða einkenna um að lyfið hafi farið utan æðar þegar doxórúbisín er gefið í bláæð skal lyfjagjöfinni hætt þegar í stað. Lina má verki sjúklings með að kæla svæðið og halda því kældu í sólarhring. Nákvæmt eftirlit skal hafa með sjúklingnum, þar sem drep getur komið fram nokkrum vikum síðar. Við inndælingu til hliðar við æð (perivenous extravasation) skal kalla til lýtalækni með tilliti til mögulegs brottskurðar. Hægt er að nota dexrazosan þegar antrasýklín fara utan æðar.

#### Annað

Doxórúbisín getur aukið eiturverkanir annarra krabbameinsmeðferða. Einnig hefur verið greint frá versnun á blæðandi blöðrubólgu af völdum sýklófosfamíðs og auknum eiturverkunum á lifur af völdum 6-merkaptópúríns.

Eins og við á um önnur æxlishefjandi lyf, hafa komið fram einstaka tilfelli segabláæðabólgu og segareks, þ.á m. lungnasegareks við notkun doxórúbisíns.

#### Kröftugt niðurbrot æxlisfrumna (tumorlysis syndrome)

Doxórúbisín getur valdið aukinni þvagsýru í blóði vegna mikils umbrots púrína sem fylgir kröftugu niðurbroti æxlisfrumna. Mæla skal serumkarbamíð, kalíum, kalsíum-fosfat og kreatínín eftir upphafsmeðferð. Hægt er að takmarka hugsanlega fylgikvilla kröftugs niðurbrots æxlisfrumna með vökvagjöf, alkaliseringu þvags og fyrirbyggjandi meðferð með allopurínóli til að koma í veg fyrir aukna þvagsýru í blóði. Hafa skal eftirlit með þvagsýrumagni í blóði.

### Ónæmisbælandi áhrif/Aukið næmi fyrir sýkingum

Notkun bóluefnis, hvort sem það er lifandi eða lifandi veikluð, hjá sjúklingum sem eru ónæmisbældir vegna meðferðar með krabbameinslyfjum, þar á meðal doxórúbisín, getur valdið alvarlegum eða banvænum sýkingum. Því skal forðast bólusetningu með lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá doxórúbisín. Nota má dauð eða veikluð bóluefni en verkun þessara bóluefna getur minnkað.

Ekki er mælt með meðferð ef um sármyndanir í munni, þ.e. innanvert á kinnum, er að ræða. Sviðatilfinning í kinn getur verið einkenni um þetta.

Upplýsa skal sjúklinginn um að þvagið getur litast rautt eftir gjöf lyfsins.

Meðan á meðferð með doxórúbisíni stendur (og í a.m.k. 6 mánuði eftir meðferð) eiga bæði karlar og konur, sem stunda kynlíf, að nota öruggar getnaðarvarnir.

### Gjöf í þvagblöðru

Gjöf doxórúbisíns í þvagblöðru getur valdið einkennum blöðrubólgu vegna efnaertingar (t.d. erfiðleikum við að tæma þvagblöðru, miklum þvaglátum, næturþvaglátum, sársaukafullri þvaglátaþörf (stranguri), blóði í þvagi, óþægindum frá þvagblöðru og drepi í þvagblöðruveggnum). Nauðsynlegt er að vera með sérstaklega á varði gagnvart vandamálum við að koma upp þvaglegg (t.d. fyrirstöðu í þvagrás vegna verulegrar íferðar þvagblöðruæxlis).

Gjöf í þvagblöðru er ekki ætluð til meðferðar á ífarandi æxlum sem vaxið hafa inn í blöðruvegginn.

### *Hjálparefni*

Adriamycin, 2 mg/ml stungulyf, lausn; 5 ml innhalda 17,7 mg af natríum, sem jafngildir 0,9% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Adriamycin 2 mg/ml stungulyf, lausn; 10 ml innhalda 35,4 mg af natríum, sem jafngildir 1,8% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Adriamycin 2 mg/ml stungulyf, lausn; 25 ml innhalda 88,5 mg af natríum, sem jafngildir 4,4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Adriamycin 2 mg/ml stungulyf, lausn; 100 ml innhalda 354 mg af natríum, sem jafngildir 17,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Doxórúbisín er mikilvægt hvarfefni fyrir cytókróm P450 CYP3A4, CYP2D6 og glýkóprótein P (P-gp). Tekið hefur verið eftir marktækum milliverkunum með CYP3A4, CYP2D6 og/eða P-gp hemlum (t.d. verapamíli), sem hefur í för með sér aukna þéttni og klíniska virkni doxórúbisíns. CYP3A4 örvar (t.d. fenobarbital, fenýtoín og Jóhannesarjurt) ásamt P-gp hemlum geta lækkað styrk doxórúbisíns.

Samtímis gjöf cíklosporíns og doxórúbisíns getur leitt til aukningar á AUC bæði fyrir doxórúbisín og doxorubicínól, sem í kjölfarið getur leitt til minni útskilnaðar af frumefninu og minnkað umbrot doxorubicínóls. Birtar vísindalegar greinar hafa sýnt fram á aukin eituráhrif á blóð í lengur en það sem sést með doxórúbisíni einu sér. Einnig hafa komið fram dá og krampar við samtímis notkun cíklosporíns og doxórúbisíns.

Doxórúbisín er oftast notað samtímis öðrum æxlishefjandi lyfjum. Búast má við samleggjandi eiturverkunum, einkum hvað varðar áhrif á beinmerg og áhrif á blóðmynd og meltingarfæri (sjá kafla 4.4).

Gjöf paclitaxel, fyrir gjöf doxórúbisíns, getur valdið aukinni plasmáþéttni doxórúbisíns og umbrotsefna þess. Þetta bendir til þess að áhrifin séu minni ef paclitaxel er gefið á eftir doxórúbisíni. Gefa má lyfjasamsetninguna með því að aðlaga tímasetningar lyfjagjafa. Gefa á doxórúbisín inndælingu og paclitaxel inndælingu með a.m.k. 24 klst. millibili.

Við samtímis meðferð með sorafeníbi 400 mg á sólarhring hefur bæði verið greint frá aukningu (21%-47%) og engum breytingum á AUC fyrir doxórúbisín. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

Docetaxel dregur úr úthreinsun doxórúbisíns. Verkonarhátturinn er ekki þekktur. Gefa má lyfjasamsetninguna með skammtaáðlögun. Skammtaáðlögun doxórúbisíns er háð verkun/aukaverkunum.

Lyf með eiturverkun á hjarta (t.d. flúoróúrasíl, sýklófosfamíð):

Hugsanleg hættu á eiturverkun á hjarta getur verið aukin hjá sjúklingum sem fá samtímis lyf sem valda eiturverkun á hjarta. Hafa þarf nákvæmt eftirlit með hjartastarfsemi allan meðferðartímann þegar um samhliða meðferð með doxórúbisíni og lyfjum sem valda eiturverkun á hjarta er að ræða.

Hjartalyf (t.d. kalsíumblokkar):

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með hjartastarfsemi allan meðferðartímann við samhliða notkun doxórúbisíns og annarra lyfja sem valdið geta hjartabilun, t.d. kalsíumblokka.

Doxórúbisín umbrotnar að mestu leyti í lifur. Samhliða meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á lifrastarfsemi geta haft áhrif á umbrot doxórúbisíns eða lyfjahvörf og þar með verkun og/eða eiturverkanir.

Stórir skammtar af cýklósporíni og doxórúbisíni auka þéttni beggja lyfja í sermi, en það getur valdið aukinni beinmergsbælingu og verulegri ónæmisbælingu. Skammtaáðlögun getur verið nauðsynleg.

Lyf sem hamla sýtókrómi P-450 (t.d. cimetidin og ranitidin) geta dregið úr umbroti doxórúbisíns, sem getur leitt til aukinnar eiturverkonar. Sýtókróm P-450 hvatar (t.d. rifampicín og barbítúröt) geta örvað umbrot doxórúbisíns, sem getur dregið úr áhrifum meðferðarinnar.

Doxórúbisín eykur verkun geislameðferðar og jafnvel þótt efnið sé gefið löngu eftir að geislameðferð lýkur getur það samt valdið alvarlegum einkennum á viðkomandi svæði.

Doxórúbisín getur hugsanlega minnkað plasmáþéttni fenítóins vegna minnkaðs frásogs eða innleiðslu ensíma í lifrinni.

Gefa má lyfjasamsetninguna með skammtaáðlögun. Skammtaáðlögun fenítóins er háð verkun.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Sjá einnig kafla 5.3.

##### Minnkuð frjósemi

###### *Konur*

Meðan á meðferð stendur getur doxórúbisín orsakað ófrjósemi og tíðateppu. Þegar meðferð lýkur hefjast egglos og blæðingar á ný, þó að snemmkomin tíðahvörf geti átt sér stað.

###### *Karlar*

Doxórúbisín veldur stökkbreytingum og getur valdið skemmdum á litningum sæðisfrumna. Fækkun sæðisfrumna eða alger skortur á þeim í sæði getur verið varanlegur. Hins vegar hefur verið greint frá nokkrum tilfellum þar sem sæðismyndun hefur aftur komist í eðlilegt horf. Þetta getur gerst allmörgum árum eftir að meðferð lýkur. Karlar sem fá meðferð með doxórúbisíni eiga að nota örugga getnaðarvörn.

##### Meðganga

Ekki má gefa Adriamycin á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Lyfið ætti eingöngu að nota á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til, og eingöngu ef um mjög mikilvæga ábendingu (vital indication) er að ræða.

Skaðleg áhrif á fósturvísa hafa verið staðfest *in vitro* og *in vivo*.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun, þ.á m. fæðingargalla.

Doxórúbísín veldur alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið á meðgöngu. Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur (og í sex mánuði eftir að meðferð lýkur).

Ef um þungun er að ræða skal upplýsa sjúklinginn um mögulega áhættu fyrir fóstrið.

Ef konur óska eftir því að verða barnshafandi við lok meðferðar, er mælt með erfðafræðilegri ráðgöf.

#### Brjóstagiöf

Ekki má gefa doxórúbísín samhliða brjóstagiöf (sjá kafla 4.3).

Hætta verður meðferðinni eða brjóstagiöfinni.

Doxórúbísín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Með hliðsjón af aukaverkunum getur Adriamycin haft lítil eða miðlungsmikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

Meira en 10% sjúklinga sem fá meðferð geta búist við aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar eru blóðleysi, hvítfrumnafæð, hlutleysiskyrningafæð, blóðflagnafæð, aukaverkanir á meltingarveg, minnkuð matarlyst, útbrot, staðbundnar eituverkanir, hármisssir, og sýkingar. Mergbæling og eituverkanir á hjarta eru skammtaháðar aukaverkanir.

Inndæling til hliðar við æð getur valdið drepi í vefjum.

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Sýkingar.
Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sýklasótt (sepsis).
Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Blóðeitrun (septicemia).
<b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</b> Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Brátt eítillfrumuhvítblæði (acute lymphocytic leukemia), brátt kyrningahvítblæði (acute myelogenous leukemia) (sjá kafla 4.4). Tíðni getur verið hærri hjá börnum.
<b>Blóð og eitlar</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b> Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Bráðaofnæmi.
<b>Innkirtlar</b> Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Börn: Vaxtarskerðing fyrir kynþroska og truflun á innkirtlastarfsemi vegna öflugrar lyfjameðferðar.



<p><b>Efnaskipti og næring</b> Mjög algengar (<math>\geq 1/10</math>)</p> <p>Algengar til mjög algengar (<math>\geq 1/100</math>)</p> <p>Sjaldgæfar (<math>\geq 1/1.000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</p>	<p>Minnkuð matarlyst.</p> <p>Aukin þvagsýra í blóði.</p> <p>Vökvaskortur.</p>
<p><b>Augu</b> Algengar (<math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math>)</p> <p>Mjög sjaldgæfar (<math>\geq 1/10.000</math> til <math>&lt; 1/1.000</math>)</p>	<p>Tárubólga.</p> <p>Glærubólga, aukin taramyndun.</p>
<p><b>Hjarta</b> Mjög algengar (<math>\geq 1/10</math>)</p> <p>Algengar (<math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math>)</p> <p>Koma örsjaldan fyrir (<math>&lt; 1/10.000</math>)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Breytingar á hjartalínuriti.</p> <p>Einkennalaust minnkað útfall vinstri slegils (left ventricular ejection fraction (LVEF)), hægsláttur, viðvarandi vinstri hjartabilun, gúlshraðsláttur, hröð hjartsláttaróregla (sjá kafla 4.4).</p> <p>Gáttasleglarof og greinrof (bundle branch block) (sjá kafla 4.4).</p> <p>Gollurshússbólga, hjartavöðvabólga.</p>
<p><b>Æðar</b> Mjög algengar (<math>\geq 1/10</math>)</p> <p>Sjaldgæfar (<math>\geq 1/1.000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</p> <p>Mjög sjaldgæfar (<math>\geq 1/10.000</math> til <math>&lt; 1/1.000</math>)</p> <p>Koma örsjaldan fyrir (<math>&lt; 1/10.000</math>)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Bláæðabólga, segabláæðabólga, hitakóf.</p> <p>Segarek.</p> <p>Andlitsroði getur komið fram við of hraða inndælingu.</p> <p>Lost.</p> <p>Blæðing.</p>
<p><b>Meltingarfaeri</b> Mjög algengar (<math>\geq 1/10</math>)</p> <p>Algengar (<math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math>)</p> <p>Sjaldgæfar (<math>\geq 1/1.000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</p> <p>Koma örsjaldan fyrir (<math>&lt; 1/10.000</math>)</p>	<p>Slímhúðarbólga<sup>1</sup> (mucositis)/munnbólga (stomatitis), uppköst, ógleði, niðurgangur.</p> <p>Vélindabólga, kviðverkir.</p> <p>Ristilbólga, blæðingar í meltingarvegi.</p> <p>Fleiður og sármyndanir í maga, óeðlilegar litabreytingar (hyperpigmentation) í munnslímhúð.</p>
<p><b>Lifur og gall</b> Algengar (<math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math>)</p> <p>Sjaldgæfar (<math>\geq 1/1.000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</p>	<p>Hækkuð gildi lifrarensíma.</p> <p>Hækkað gildi bílírúbíns.</p>

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Samtímis geislameðferð á lifur getur orsakað alvarlega eiturvekun í lifur, sem getur í sumum tilfellum leitt til skorpulifrar.
<b>Húð og undirhúð</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )  Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Mjög sjaldgæfar til koma örsjaldan fyrir ( $< 1/1.000$ )  Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )  Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Roði og blöðrumyndun með verkjum í lófum og iljum (handa-fóta heilkenni), útbrot, staðbundnar eiturvekanir, hármisur.  Ofsákláði, óeðlilegar litabreytingar í húð og nöglum, kláði, ofurnæmi í húð vegna geislameðferðar (radiation-recall reaction).  Naglarlos.  Hörundsroði á útlimum.  Ofsabjúgur (Quinckes bjúgur), húðbreytingar, ljósnæmi.
<b>Nýru og þvagræfi</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Gjöf lyfsins í þvagræfi getur valdið eftirtöldum aukaverkunum: Blóði í þvagi, ertingu í þvagræfi og þvagrás, sársaukafullri þvagræfingri og miklum þvagræfingum. Aukaverkanirnar eru oftast mildar og skammvinnar.  Rauðlitað þvagi í 1-2 daga eftir gjöf lyfsins.  Blæðandi blöðrubólga (getur minnkað rúmmál þvagræfingar).
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Tíðateppa, fækkun sáðfrumna (oligospermia), engar sáðfrumur í sæði (azoospermia).
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )  Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Sótthiti, þróttleysi, kuldahrollur.  Blæðingar, viðbrögð á stungustað.  Vanlíðan.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Skert útfallsbrot, óeðlileg gildi transamínasa, þyngdaraukning <sup>2</sup>
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Ofurnæmi fyrir geislameðferð.

<sup>1</sup> Slímhúðarbólga byrjar oft með sviðatilfinningu í munni og hálsi 5-10 dögum eftir meðferð og getur þróast yfir í sáramyndun með hættu á sýkingum. Slímhúðarbólga getur einnig herjað á leggöng, endaparm og vélinda.

<sup>2</sup> Hefur sést hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem höfðu fengið viðbótarmeðferð með doxórúbisíni (NSABP-15 rannsóknin).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtnun

### Einkenni

Bráð ofskömmtnun doxórúbisíns leiðir til alvarlegrar mergbælingar (einkum hvítfrumnafæðar og blóðflagnafæðar), eiturverkana á meltingarfæri (einkum slímhúðarbólgu) og bráðra áhrifa á hjarta.

Stakir skammtar 250 mg og 500 mg af doxórúbisíni hafa orsakað dauðsföll.

### Meðferð

Við einkennum.

Meðferðin samanstendur af sýklalyfjameðferð í bláæð, gjöf kyrninga (granulocyte) og blóðflagna, meðhöndlun einkenna frá meltingarfærum og áhrifa á hjarta.

Meta skal hvort flytja þurfi sjúklinginn í dauðhreinsað herbergi og gefa honum vaxtarþætti blóðfrumna (hematopoietic growth factors).

Langvinn ofskömmtnun, þar sem uppsafnaður skammtur fer yfir 550 mg/m<sup>2</sup>, eykur hættu á hjartavöðvakvilla og getur leitt til hjartabilunar sem á að meðhöndla á hefðbundinn hátt. Síðkomin hjartabilun getur átt sér stað allt að 6 mánuðum eftir ofskömmtnun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, antracýcklín og skyld efni. ATC flokkur: L 01 D B 01

Doxírúbisín tilheyrir flokki antracýcklína og er æxlishefjandi sýklalyf, sem er einangrað úr *Streptomyces peucetius* var. *caesius* bakteríurækt.

Enda þótt vitað sé að antrasýklín geti haft áhrif á fjölmarga lífefnafræðilega og líffræðilega starfsemi innan heilkjörnunga (eukaryotic cells) hefur ekki tekist að skýra að fullu hvernig doxórúbisín hefur frumudrepani áhrif og/eða vinnur gegn frumuskiptingu. Þegar virka efnið er komið inn í frumu binst það að mestu leyti við litni (chromatin). Niðurstöður rannsókna benda til þess að doxórúbisín myndi fléttu með DNA með því að skjóta sér inni í flata hringi (planar rings) þess milli basapara nukleótíða. Afleiðingar þessa innskots eru verulegar truflanir á myndun DNA, myndun RNA fyrir tilstilli DNA og myndun próteina. Sá styrkur doxórúbisíns, sem þarf til að ná fram hömlun á frumuskiptingu (antiproliferative effects) með þessum verkunarhætti, virðist hins vegar nokkru hærri en sá sem næst í æxlum við klínískar kringumstæður. Niðurstöður nýrri rannsókna virðast benda til þess að innskot í DNA hrindi af stað DNA klofnun fyrir tilstilli tóþóísómerasa-II, sem leiðir til alvarlegrar röskunar á lykjunargerð (tertiary structure) DNA. Þessi áhrif koma fram við þétni lyfsins sem er innan lækningalegra marka. Einnig er vitað að doxórúbisín hefur áhrif á oxunar/afoxunar hvörf. Fjöldi NADPH háðra redúktasa í frumum geta afoxað doxórúbisín yfir í fría radíkala semíkínóns sem geta síðan hvarfast við súrefnisatóm sameinda og myndað ákaflega hvarfgjörn efnasambönd, til dæmis súperoxíð, hýdroxýl radíkala og vetnisperoxíð. Myndun frírra radíkala hefur verið tengd eiturverkunum doxórúbisíns á hjarta. Enn einn verkunarstaður doxórúbisíns gæti verið í tengslum við frumuhimnuna, en lyfið getur bundist lípíðum í frumuhimnu og haft áhrif á margvíslega starfsemi. Þau frumudrepani áhrif og/eða hömlun á frumuskiptingu sem doxórúbisín hefur, geta stafað af hverjum þeim verkunarmáta sem nefndur hefur verið og þeir geta verið fleiri.

Rannsóknir á „kinetic“ (starfsvirkni, umsetningu) frumna hafa leitt í ljós að doxórúbísín er virkt í öllum fösom frumuskiptingar, líka í millifasa (interphase). Vefir í örri frumuskiptingu, til dæmis æxlisvefir (en einnig beinmergur, slímhúð meltingarvegar og munns og hárslíður) eru því næmastir fyrir hamlandi áhrifum doxórúbísíns á frumuskiptingu.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Doxórúbísín frásogast ekki úr meltingarvegi. Vegna þess að lyfið hefur mjög ertandi áhrif á vefi verður að gefa það í æð (bláæð eða slagæð). Sýnt hefur verið fram á að gjöf í þvagblöðru er fýsilegur kostur. Eftir slíka lyfjagjöf kemst nánast ekkert af lyfinu út í blóðrás.

### Dreifing

Doxórúbísín dreifist fljótt og víða í vefi, sem sjá má af stuttum (5 mínútna) upphafshelmingunartíma í blóði og af því að dreifingarrúmmáli við jafnvægi (steady state) er 809-1214 l/m<sup>2</sup>. Doxórúbísín fer hins vegar ekki yfir blóð-heila þröskuldinn svo greinanlegt sé. Binding doxórúbísíns við plasmaprótein er um 74-76% og er óháð þéttni í plasma upp að 1,1 µg/ml.

### Umbrot

Doxórúbísín umbrotnar að verulegu leyti, einkum í lifur. Helsta umbrotsefni doxórúbísíns er 13-OH-doxórúbísínól, sem myndast fyrir tilstilli aldó-ketó redúktasa og það hefur að ákveðnu marki áhrif gegn æxlum. Í þvagi og galli eru doxórúbísín og 13-OH-doxórúbísínól einnig mest áberandi. Önnur umbrotsefni, greinanleg í plasma, eru doxórúbísín og 13-OH-doxórúbísínól, sem svipt hafa verið glýkónhóp.

### Brotthvarf

Eftir gjöf í bláæð lækka plasmagildi doxórúbísíns í mörgum fösom og er lokahelmingunartími á bilinu 20-48 klst. Helmingunartími 13-OH-doxórúbísínóls samsvarar helmingunartíma doxórúbísíns. Plasmaúthreinsun er á bilinu 8-20 ml/mín./kg og er einkum vegna umbrots og útskilnaðar í galli. Þessi hægi útskilnaður úr plasma getur orðið enn hægari hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Úthreinsun doxórúbísíns er að verulegu leyti vegna umbrots lyfsins í fjölda minna virkra eða óvirkra efnasambanda. Á sjö dögum koma 40%-50% af gefnum skammti fram í galli eða hægðum. Útskilnaður um nýru er fremur lítill eða aðeins um 5%-10% af gefnum skammti, á fimm dögum.

Hjá einum sjúklingi með barn á brjósti skildist doxórúbísín út í móðurmjólk, með hámarksþéttni 24 klst. eftir meðferð, sem var u.þ.b. 4,4 sinnum meiri þéttni en tilsvareandi plasmþéttni. Doxórúbísín var mælanlegt í allt að 72 klst. eftir meðferð með 70 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbísíni gefnu í innrennsli á 15 mínútum í bláæð og 100 mg/m<sup>2</sup> af cisplatíni gefnu í innrennsli í bláæð á 26 klst.. Hámarksþéttni doxórúbísínóls í móðurmjólk eftir 24 klst. var 0,11 µg/ml, og AUC í allt að 24 klst. var 9,0 µg/ml, en AUC fyrir doxórúbísín var 5,4 µg/ml.

### Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

#### *Börn*

Eftir gjöf 10-75 mg/m<sup>2</sup> skammts af doxórúbísíni hjá 60 börnum og unglíngum, á aldrinum frá 2 mánaða til 20 ára, var meðalkreatínínúthreinsun doxórúbísíns 1443 ± 114 ml/mín/m<sup>2</sup>. Frekari rannsókn leiddi í ljós að úthreinsun hjá 52 börnum eldri en 2 ára (1540 ml/mín/m<sup>2</sup>) var aukin samanborið við úthreinsun hjá fullorðnum. Hjá börnum yngri en 2 ára (813 ml/mín/m<sup>2</sup>) er úthreinsun hinsvegar minni samanborið við eldri börn og svipar til þeirra gilda sem mælast hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Aldraðir sjúklingar*

Engar leiðbeiningar varðandi skammataðlögum eru fyrirbyggjandi þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

#### *Kyn*

Í birtri klínískri rannsókn með sex körlum og 21 konu sem ekki höfðu áður fengið antrasýklínmeðferð, er miðgildi doxórúbísín úthreinsunar marktækt hærra hjá körlum en konum (1088 ml/mín/m<sup>2</sup> á móti

433 ml/mín/m<sup>2</sup>). Helmingunartíminn var hinsvegar lengri hjá körlum en hjá konum (54 klst. á móti 35 klst.).

#### *Kynþáttur*

Áhrif kynþáttar á lyfjahvörf doxórúbísíns hafa ekki verið rannsökuð.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun doxórúbísíns og doxórúbísínóls, hvors fyrir sig, minnkuð (sjá kafla 4.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Áhrif nýrnastarfsemi á úthreinsun doxórúbísíns hafa ekki verið rannsökuð.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Sá skammtur sem olli dauða helmings þeirra dýrategunda sem fengu doxórúbísín (LD<sub>50</sub>) var 21,9 mg/kg fyrir mýs, 12,5 mg/kg fyrir rottur og um 2,0 mg/kg fyrir hunda. Helstu marklíffæri eftir einstakan skammt voru blóðfrumna- og eítílfrumnamyndandi líffæri (hemolymphopoietic system) og, einkum í hundum, meltingarvegurinn.

Eiturverkanir eftir endurtekna lyfjagjöf voru rannsakaðar í rottum, kaninum og hundum. Helstu marklíffæri doxórúbísíns í þessum tegundum voru blóðfrumna- og eítílfrumnamyndandi líffæri, meltingarvegurinn, nýrun, lifrin og bæði karlkyns og kvenkyns æxlunarfæri.

Hvað hjartað varðar hafa rannsóknir á bráðum eiturverkunum, meðalbráðum eiturverkunum og eiturverkunum á hjarta gefið til kynna að doxórúbísín hafi eiturverkanir á hjarta í öllum dýrategundum sem hafa verið prófaðar. Doxórúbísín hafði eiturverkanir á erfðæfni í flestum rannsóknum á stökkbreytingum sem gerðar voru *in vitro* og *in vivo*. Það hafði eiturverkanir á æxlunarfæri, eituráhrif á fósturvísu hjá rottum og kaninum og fósturskemmandi áhrif hjá rottum. Engin gögn liggja fyrir um gjöf doxórúbísíns hjá dýrum um og eftir fæðingu. Eins og önnur antrasýklín og mörg frumudrepandi lyf veldur doxórúbísín krabbameini í rottum. Rannsókn sem gerð var á hundum sýndi að lyfið veldur vefjadrepi komist það út úr æð.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda doxórúbísíni saman við önnur lyf.

Forðast skal blöndun við basískar lausnir þar sem það getur leitt til vatnsrofs doxórúbísíns.

Ekki má blanda doxórúbísíni við heparín vegna hættu á myndun botnfalls.

Doxórúbísíni má ekki blanda við flúoróúrasíl (t.d. í sama innrennslispoka eða um innrennslissett með 3 krönum sem sett hefur verið upp til lyfjagjafar í æð), þar sem mikill ósamrýmanleiki er á milli þessara lyfja sem getur valdið útfellingum. Ef samtímis gjöf doxórúbísíns og flúoróúrasíls er nauðsynleg skal skola innrennslisslöguna á milli innrennslis þessara tveggja lyfja.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

Rofið hettuglas: Notið innan 24 klst.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Geymsla í kæli getur orsakað hlaupmyndun í lyfinu. Lyfið verður aftur seigfljótandi til fljótandi við að standa í stofuhita (15°C-25°C) í 2-4 klst. að hámarki.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri af gerð I lokað með teflonhúðuðum gráum klórobútýl-gúmmítappa með polýprópýlenplötu, innsiglað með álhettu (snap-cap).

Litlaust polypropylen-hettuglas lokað með teflonhúðuðum brómóbútýl-gúmmítappa, innsiglað með álhettu með smelluloki úr plasti (flip-off top).

Hettuglas: 1x5 ml, 1x10 ml, 1x25 ml og 1x100 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja skal stöðluðum vinnureglum um meðhöndlun æxlisemjandi lyfja.

### Undibúningur og varúðarráðstafanir

- Adriamycin skal aðeins meðhöndlað af einstaklingum sem eru þjálfaðir í meðhöndlun æxlisemjandi lyfja.
- Adriamycin skal ekki meðhöndlað af þunguðum konum.
- Undirbúa skal Adriamycin í LAF-bekk (með lóðréttu loftstreymi).
- Hlífa skal borði með plastklæddum, rakadrjúgum einnotapappír.
- Nota skal hlífðarhanska og slopp. Ef LAF-bekkur er ekki til staðar, skal nota hlífðargrímu yfir nef og munn, andlitshlíf og hlífðargleraugu.
- Eftir opnun hettuglass má geyma lyfið í 24 klst. við 2°C til 8°C.
- Hugsanlegu lofti og umframvökva í sprautunni má sprauta af varúð í sæfða sárargrisju fyrir gjöf.
- Ef lyfið skvettist eða hellist skal þrifa það með 1 % natríumhýpóklórítlausn eða með fosfatjafna (buffer) (pH >8) til að aflita lausnina. Meðhöndla skal allar hreingerningarvörur, sem komist hafa í snertingu við stungulyfið sem áhættuúrgang (sjá Förgun).
- Ef stungulyfið kemst í snertingu við húð, skal þvo húðina vandlega með sápu og vatni. Adriamycin hefur sterka eiturverkun á vefi og getur valdið skaða á óvarðri húð.
- Ef lausn berst í augu, skal skola með vatni eða sæfðri natríumklóríðlausn, því næst skal hafa samband við augnlækni.

### Förgun

Öll áhöld, sem hafa komist í snertingu við stungulyfið (hlífðarhanskar, lykjur og þess háttar), skal meðhöndla sem áhættuúrgang og skal farga í samræmi við gildandi reglum um æxlisemjandi lyf.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS  
Lautrupvang 8  
2750 Ballerup  
Danmörk.

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 880087 (IS).

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. febrúar 1990.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. júní 2009.

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

8. desember 2021.