

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Doxorubicin Actavis 10 mg stungulyfsstofn, lausn.

Doxorubicin Actavis 50 mg stungulyfsstofn, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 2 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Hjálparefni:

Hvert 10 mg hettuglas inniheldur 1 mg metýlparahýdroxýbenzóat

Hvert 50 mg hettuglas inniheldur 5 mg metýlparahýdroxýbenzóat

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Samþjappað rautt duft með gljúpri áferð.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Doxorubicin Actavis er ætlað til meðferðar við

- Smáfrumukrabbameini í lungum
- Brjóstakrabbameini
- Langt gengnu krabbameini í eggjastokkum
- Til að koma í veg fyrir útbreiðslu grunnlægs krabbameins innan þvagblöðru eftir brotnám þvagblöðrukrabbameins um þvagrás hjá sjúklingum þar sem veruleg hættu er á endurkomu
- Altæk (systemic) meðferð á staðbundnu langt gengnu krabbameini í þvagblöðru eða sem myndað hefur meinvörp
- Meðferð fyrir (neoadjuvant) eða eftir (adjuvant) meðferð við beinsarkmeini
- Langt gengnu sarkmeini í mjúkvæfjum hjá fullorðnum
- Ewings sarkmeini
- Hodgkins eitlakrabbameini
- Mjög illkynja eitlakrabbameini sem ekki er af Hodgkins gerð
- Að koma á og viðhalda sjúkdómshléi (induction and consolidation treatment) þegar um brátt eitilfrumukrabbamein er að ræða
- Bráðu merglingskímfrumuhvítblæði (myeloblastic leukaemia)
- Langt gegnum mergæxlum (multiple myeloma)
- Langt gengnu eða endurteknu krabbameini í legslímhúð
- Wilms æxli (við mjög illkynja afbrigðum á II. stigi, við öllum hærri stigum [III-IV])
- Langt gengnu totu (papillary)/hnúta (follicular) krabbameini í skjaldkirtli
- Villivaxtar (anaplastic) krabbameini í skjaldkirtli
- Langt gengnu taugakímfrumuæxli (neuroblastoma)

- Langt gengnu krabbameini í maga

Doxórubicín er oft notað í samsettum krabbameinsmeðferðaráætlunum ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með doxórubicíni skal hafin af eða í samráði við lækni með verulega reynslu í meðferð með frumuhemjandi lyfjum.

Vegna hættu á banvænum hjartavöðvakvilla skal meta áhættu og ávinning hjá hverjum sjúklingi fyrir hverja notkun.

Doxorubicin Actavis er gefið um slöngu innrennslislausnar sem rennur frjálst og á að taka a.m.k. 3 til 5 mínútur. Þessi tækni lágmarkar hættuna á segabláæðabólgu eða utanæðablæðingu sem geta valdið alvarlegri húðbeðsbólgu, blöðrumyndun (vesication) og vefjadrepi. (Sjá ráðlagðar þynningarlausnir í kafla 6.6). Hraði lyfjagjafarinnar er háð stærð æðarinnar og skammtastærð.

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 (aspiration) (sjá kafla 4.4).

### Gjöf í bláæð:

Skömmtun doxórubicíns ræðst af meðferðaráætlun, almennu ástandi og fyrri meðferð sjúklingsins.

Nokkrar meðferðaráætlanir eru til:

Ráðlagður skammtur er 60-75 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs í bláæð í stökum skammti eða aðskildum skömmtum 2-3 daga í röð með 21 dags millibili. Lægri skammtinn skal gefa sjúklingum með beinmergsbælingu.

Þegar doxórubicín er gefið ásamt öðrum frumuhemjandi lyfjum, skal lækka skammtinn í 30-60 mg/m<sup>2</sup> í lotum á 3 vikna fresti.

Hjá sjúklingum sem geta ekki fengið fullan skammt (t.d. vegna ónæmisbælingar, hás aldurs) má nota annan skammt, 15-20 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs á viku.

Til að forðast hjartavöðvakvilla er ráðlagt að uppsafnaður heildarskammtur doxórubicíns (þ.m.t. skyld lyf svo sem dánórubicín) yfir ævina fari ekki yfir 450-550 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs.

Hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm samhliða, sem fá geislameðferð á miðmæti eða hjarta, fyrri meðferð með alkýlerandi lyfjum eða samhliða meðferð með lyfjum sem hugsanlega hafa eiturvekanir á hjarta og sjúklingum í verulegri áhættu (með háþrýsting í slagæðum > 5 ár, eldri skemmdir á kransæðum, lokum eða hjartavöðva, eldri en 70 ára) skal hámarksheildarskammtur ekki fara yfir 400 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs og fylgjast skal með starfsemi hjartans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

### Skert lifrarstarfsemi

Ef lifrarstarfsemi er skert skal lækka skammta samkvæmt eftirfarandi töflu:

Bilirúbín í sermi	Ráðlagður skammtur
20-50 míkromól/l	½ venjulegur skammtur
> 50 míkromól/l	¼ venjulegur skammtur

Ekki má nota doxórubicín hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

### Skert nýrnastarfsemi

Ef nýrnastarfsemi er skert þar sem gauklasíunarhraði er minni en 10 ml/mín., skal gefa 75% af útreiknuðum skammti.

## Börn

Skammtar hjá börnum

Lækka skal skammta hjá börnum þar sem þau eiga frekar á hættu eiturvekanir á hjarta, einkum síðkomnar eiturvekanir. Búast má við beinmergsbælingu, með lögstu gildum 10 til 14 dögum eftir að meðferð er hafin. Hæsti uppsafnaði skammtur hjá börnum er 400 mg/m<sup>2</sup>.

## Offitusjúklingar

Íhuga gæti þurft lægri upphafsskammt eða lengra tímabil á milli skammta hjá offitusjúklingum (sjá kafla 4.4).

### Gjöf í þvagblöðru:

Doxórubicín má gefa í þvagblöðru við meðferð gegn grunnlægu krabbameini í þvagblöðru og til að koma í veg fyrir endurkomu eftir brotnám um þvagrás. Ráðlagður skammtur við meðferð gegn grunnlægu krabbameini í þvagblöðru er 30-50 mg í 25-50 ml af lífeðlisfræðilegri saltlausn í hvert sinn. Æskilegasta þéttni er um 1 mg/ml. Lausnin ætti að vera í blöðrunni í 1-2 klst.

Á þessu tímabili ætti að snúa sjúklingnum um 90° á 15 mín. fresti. Til að forðast óæskilega þynningu með þvagi skal sjúklingurinn beðinn um að drekka ekkert í 12 klukkustundir fyrir innsetningu (þetta ætti að minnka þvagmyndun niður í um 50 ml/klst.). Innsetninguna má endurtaka með 1 viku eða 1 mánaðar millibili, eftir því hvort meðferðin er við sjúkdómi eða fyrirbyggjandi.

## 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir doxórubicíni eða öðrum antracýklínum, fyrir metýlparahýdroxýbenzóati eða antracendíónum.

### Frábendingar við gjöf í bláæð:

- Viðvarandi beinmergsbæling eða alvarleg munnbólga sem kom fram við fyrri meðferð með frumudrepani lyfjum og/eða geislum
- almenn sýking
- alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi
- alvarlegar hjartsláttartruflanir, hjartabilun, eldra hjartadrep, bráður bólgusjúkdómur í hjarta
- fyrri meðferð með antracýklínum með hæstu uppsöfnuðu skömmtum
- aukin blæðingatilhneiging.

### Frábendingar við gjöf í þvagblöðru:

- ífarandi æxli sem hafa vaxið inn í blöðruna (yfir T1)
- þvagfærasýkingar
- blöðrubólga
- vandamál við uppsetningu þvagleggs, t.d. þrenging í þvagrás
- blóð í þvagi.

Doxórubicín má hvorki gefa á meðgöngu né samhliða brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

## 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Doxórubicín skal aðeins gefið undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Sjúklingar eiga að ná bata eftir bráðar eiturvekanir fyrri meðferða með frumudrepani lyfjum (svo sem munnbólgu, daufkýrningafæð, blóðflagnafæð og almennar sýkingar) áður en meðferð með doxórubicíni er hafin.

Fyrir eða meðan á meðferð með Doxorubicin Actavis stendur er mælt með eftirfarandi rannsóknum (hve oft rannsóknirnar eru gerðar fer eftir almennu ástandi, skammtinum og samhliða lyfjanotkun):

- röntgenmynd af lungum og brjóstholi og hjartalínurit
- reglulegt eftirlit með hjartastarfsemi (útfallshlutfalli vinstri slegils með t.d. hjartalínuriti, ómskoðun og hjarta- og æðaskönnun (MUGA, multi-gated radionuclide angiography))

- daglegri leit að breytingum í slímhúð í munnholi og koki
- Blóðprufur: blóðkornaskil, blóðflögur, deilitalning á hvítum blóðkornum, SGPT, SGOT, LDH, bilírúbín, þvagσύra.

Eftirlit við meðferð

Áður en meðferð er hafin er mælt með mælingum á lifrarástærsemi með venjulegum prófum svo sem AST, ALT, ALP og bilírúbíni, auk mælinga á nýrnarástærsemi.

Eftirlit með starfsemi vinstri slegils.

Greina skal útfallshlutfall vinstri slegils með ómskoðun eða hjartasindurritun (scintigraphy) til að ástand hjartans verði eins gott og hægt er hjá sjúklingum. Þetta eftirlit skal framkvæma áður en meðferð er hafin og í hvert sinn sem uppsafnaður skammtur nær um 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Hjartastarfsemi

Við meðferð með antracyklínunum er hætt á eiturverkunum á hjarta, sem geta komið fram snemma (þ.e. bráð) eða seinna (þ.e. síðbúin).

*Snemmkomin einkenni (bráð):* Snemmkomnar eiturverkanir af völdum doxórubicíns eru aðallega sínushraðtaktur og/eða frávik á hjartalínuriti svo sem ósértækar breytingar á ST-T bylgjum. Einnig hefur verið greint frá hraðsláttartruflunum, þ.m.t. ótímabærum samdrætti í sleglum og sleglahraðtaksi, hægslætti auk gátta-slegla- og greinarofi (bundle-branch block). Þessi einkenni benda yfirleitt til skammvinnra bráðra eiturverkana. Ef QRS kompleks flest út og víkar út fyrir eðlileg gildi getur það bent til hjartvöðvakvilla af völdum doxórubicínhydróklóríðs. Almennt bendir 10% lækkun grunngildis eða fall niður fyrir 50% þröskuldinn til truflunar á hjartastarfsemi hjá sjúklingum með eðlileg grunngildi fyrir útfallshlutfall vinstri slegils (=50%), og í slíkum tilfellum ætti að íhuga vandlega meðferð með doxórubicínhydróklóríði.

*Síðbúin (tafin) einkenni:* Síðbúnar eiturverkanir á hjartavöðva koma venjulega fram seint í meðferðarferli með doxórubicíni eða innan 2-3 mánaða eftir að meðferð lýkur. Einnig hefur verið greint frá tilfellum mörgum mánuðum eða árum eftir að meðferð er hætt. Síðbúin hjartavöðvakvilli kemur fram með lækkuðu útfallshlutfalli vinstri slegils og/eða einkennum hjartabilunar svo sem mæði, lungnabjúgi, staðbundnum bjúgi, hjartastækkun og lifrarástækkun, þvagþurrð, skínholsvökva, fleiðruvökva (pleural effusion) og valhoppstakti (gallop rhythm). Einnig hefur verið greint frá meðalbráðum áhrifum svo sem gollursbólgu/hjartavöðvabólgu. Alvarlegasti hjartavöðvakvillinn af völdum antracyklína er lífshættuleg hjartabilun, sem er skammtatakmarkandi eiturverkinin við endurtekna lyfjagjöf.

Meta skal hjartastarfsemi áður en sjúklingar fá meðferð með doxórubicíni og hafa skal eftirlit með henni meðan á meðferð stendur til að lágmarka hættuna á alvarlegri skerðingu á hjartastarfsemi. Hættuna má minnka með reglulegu eftirliti með útfallshlutfalli vinstri slegils meðan á meðferð stendur og hættu meðferðinni með doxórubicíni strax við fyrstu merki um skerta starfsemi. Viðeigandi aðferð fyrir endurtekið mat á afköstum hjartans (mat á útfallshlutfalli vinstri slegils) felur í sér hjarta- og æðaskönnun (MUGA) eða hjartaómskoðun. Mælt er með mati á hjartastarfsemi með hjartalínuriti og annað hvort MUGA eða hjartaómskoðun í upphafi, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda auknum eiturverkunum á hjarta. Endurteknar skoðanir skal gera með MUGA eða hjartaómun til að mæla útfallshlutfall vinstri slegils, einkum við notkun hærri endurtekinna skammta af antracyklíni. Nota skal sömu aðferð við matið allan tímann.

Líkur á að fá hjartabilun eru taldar vera um 1% til 2% við uppsafnaðan 300 mg/m<sup>2</sup> skammt og aukast hægt upp í heildaruppsafnaðan 450-550 mg/m<sup>2</sup> skammt. Síðan eykst hættan á að fá hjartabilun verulega og er mælt með því að uppsafnaður skammtur fari ekki upp fyrir að hámarki 550 mg/m<sup>2</sup>. Ef sjúklingurinn hefur aðra hugsanlega áhættuþætti er tengjast eiturverkunum á hjarta (saga um hjartasjúkdóm, fyrri meðferð með öðrum antracyklínunum eða antracendíonum, fyrri eða samhliða geislameðferð á miðmæti/hjarta og samhliða notkun lyfja sem geta dregið úr samdráttarhæfni hjartans, þ.m.t. cýklófosfamíð og 5-flúórúrasíl), geta eiturverkanir á hjarta komið fram við lægri uppsafnaða skammta við notkun doxórubicíns og skal því fylgjast vandlega með hjartastarfsemi.

Það er líklegt samlegðaráhrif komi fram í eiturverkunum doxórubicíns og annarra antracyklína eða antracendíóna.

### Lifrarstarfsemi

Brotthvarf doxórubicíns er aðallega um lifur og gall. Mæla skal heildarbilírúbin í sermi fyrir og meðan á meðferð með doxórubicíni stendur. Sjúklingar með hækkað bilírúbin gætu orðið fyrir hægari úthreinsun lyfsins með aukningu í eiturverkunum almennt. Mælt er með lægri skömmtum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi ættu ekki að fá doxórubicín (sjá kafla 4.3).

### Eiturverkanir á blóðhag

Doxórubicín getur valdið beinmergsbælingu (sjá kafla 4.8). Meta skal blóðmynd fyrir og meðan á hverri meðferðarlotu með doxórubicíni stendur, þ.m.t. deilitalning á hvítum blóðkornum. Skammtaháð, afturkræf hvítkornafæð og/eða kyrningafæð (daufkyrningafæð) eru aðaleinkenni eiturverkana á blóðhag af völdum doxórubicíns og eru algengustu bráðu skammtatakmarkandi eiturverkanir lyfsins. Hvítkornafæð og daufkyrningafæð ná yfirleitt lægstu gildum á milli 10 og 14 dögum eftir gjöf lyfsins; deilitalning á hvítum blóðkornum/fjölda daufkyrninga hefur yfirleitt náð eðlilegum gildum á degi 21. Íhuga skal skammtalækkun eða lengra tímabil á milli skammta ef blóðgildi eru ekki orðin eðlileg. Blóðflagnafæð og blóðleysi geta einnig komið fram. Klínískar afleiðingar alvarlegrar beinmergsbælingar eru m.a. hiti, sýkingar, blóðsýking/blóðeitrun, blóðsýkingarlost (septic shock), blæðingar, súrefnisskortur í vefjum eða dauðsföll.

### Fylgihvítblæði (secondary leukaemia)

Greint hefur verið frá fylgihvítblæði, með eða án undangengis hvítblæðis (preleukaemic phase) hjá sjúklingum í meðferð með antracyklínum. Fylgihvítblæði er algengara þegar slík lyf eru gefin ásamt æxlishefjandi lyfjum sem skemma DNA, þegar sjúklingar hafa fengið öfluga meðferð áður með frumdrepanði lyfjum eða þegar skammtar af antracyklínum hafa verið hækkaðir. Þessi hvítblæði geta verið dulín í 1 til 3 ár.

### Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif og skerðing á frjósemi

Doxórubicín hafði eiturverkanir á erfðaeftni og stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* prófunum.

Doxórubicín getur valdið ófrjósemi hjá konum á þeim tíma sem lyfið er gefið. Doxórubicín getur valdið tíðateppu (sjá kafla 4.8). Egglos og blæðingar hefjast aftur eftir að meðferð er lokið, þó ótímabær tíðahvörf geti komið fram.

Doxórubicín er stökkbreytandi og getur valdið litningagöllum í sæði karlmanna. Sæðisfrumnaekla eða geldsæði geta verið varanleg, hins vegar hefur verið greint frá því að sæðisfjöldi nái aftur eðlilegum mörkum í sumum tilvikum. Þetta getur komið fram nokkrum árum eftir að meðferð lýkur. Karlmann í meðferð með doxórubicíni ættu að nota öruggar getnaðarvarnir.

Karlar og konur sem stunda kynlíf og eru í meðferð með doxórubicíni eiga að nota öruggar getnaðarvarnir.

### Gjöf í þvagblöðru

Gjöf doxórubicíns í þvagblöðru getur valdið einkennum blöðrubólgu vegna efnaertingar (t.d. þvaglátstregðu, þvaglátatíðni, næturþvaglátum, dropamigu, blóðmigu, drepi í vegg þvagblöðru). Fylgjast skal sérstaklega með ef um er að ræða vandamál tengd þvaglegg (t.d. þrengingar í þvagrás vegna ífarandi vaxtar æxlis í þvagblöðru). Ekki má setja lyfið í þvagblöðru þegar um er að ræða æxli sem hafa vaxið inn í blöðruna (eftir T1). Ekki má gefa lyfið í þvagblöðru hjá sjúklingum með ífarandi æxli sem vaxið hafa inn í vegg blöðrunnar, þvagfærasýkingar, bólgur í þvagblöðrunni.

### Geislameðferð

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem áður hafa fengið geislameðferð, eða fá geislameðferð samhliða, eða sem eru á leið í geislameðferð. Þessir sjúklingar eiga sérstaklega á hættu að fá staðbundin viðbrögð á geislaða svæðinu (recall phenomenon) ef Doxorubicin Actavis er notað.

Greint hefur verið frá alvarlegum, stundum banvænum eiturverkunum á lifur (lifrarskemmdum) í þessu samhengi. Fyrri geislameðferð á miðmæti eykur eiturverkanir doxórubicíns á hjarta. Mikilvægt er að fara ekki yfir 400 mg<sup>2</sup> uppsafnaðan skammt í þessu tilviki.

#### Meðferðir gegn krabbameini

Doxórubicín getur aukið eiturverkanir annarra meðferða gegn krabbameini. Greint hefur verið frá versnun blæðandi blöðrubólgu af völdum cýklófosfamíðs og auknum eiturverkunum 6-merkaptópúríns á lifur. Eins og á við um önnur frumudrepani lyf hefur verið greint frá segabláæðabólgu og segareksfyrirbærum þ.m.t. lungnasega (í sumum tilfellum banvænum) samhliða notkun doxórubicíns (sjá kafla 4.8).

#### Bóluefni

Notkun þessa lyfs er almennt ekki ráðlögð ásamt lifandi veikluðu bóluefni. Forðast skal að umgangast einstaklinga sem nýlega hafa verið bólusettir gegn mænusótt.

#### Annað:

Almenn úthreinsun doxórubicíns er skert hjá offitusjúklingum (þ.e. > 130% af kjörþyngd) (sjá kafla 4.2).

Doxórubicín getur valdið þvagsýrudreyra sem afleiðingu af umtalsverðri sundrun púrína sem fylgir hröðu niðurbroti æxlisfrumna af völdum lyfja (æxlislýsuheilkenni) (sjá kafla 4.8). Þéttni þvagsýru, kalíums, kalsíumfosfats og kreatínins í blóði, skal mæla eftir að meðferð er hafin. Vökvagjöf, basískt þvag og varnandi meðferð með allópúrinóli til að fyrirbyggja þvagsýrudreyra geta lágmarkað hættu á vandamálum tengdum æxlislýsuheilkenni.

Upplýsa skal sjúklinginn um að þvagið geti orðið rauðleitt, einkum fyrsta sýni eftir lyfjagjöf, en engin ástæða sé til að hafa áhyggjur.

Stingir eða sviði á stungustað geta bent til óverulegrar utanæðablæðingar. Ef grunur leikur á utanæðablæðingu eða ef hún á sér stað skal inndælingu hætt og hún hafin aftur í annarri æð. Það getur dregið úr vanlíðan að kæla svæðið í 24 klst. Fylgjast skal náið með sjúklingnum í nokkrar vikur. Skurðaðgerð gæti verið nauðsynleg (sjá kafla 4.8).

Doxorubicin Actavis inniheldur metýlparahýdroxýbenzóat sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðbúnum) og í undantekningartilvikum berkjukrampa.

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

Eiturverkanir doxórubicíns aukast við fyrri eða samhliða notkun annarra antracyklína, eða annarra lyfja sem hugsanlega hafa eiturverkanir á hjarta (t.d. 5-flúoróúracíls, cýklófosfamíðs eða paklítaxels) eða lyfja sem hafa áhrif á hjartastarfsemi (eins og kalsíumhemla). Þegar doxórubicín er notað ásamt ofangreindum lyfjum, skal fylgjast vandlega með hjartastarfsemi.

Notkun trastúzúmabs ásamt antracyklínum (svo sem doxórubicíni) tengist verulegri hættu á eiturverkunum á hjarta. Trastúzúmab og antracyklín ætti ekki að nota samhliða enn sem komið er, nema í klínískum rannsóknum undir góðu eftirliti þar sem fylgst er með hjartastarfsemi. Þegar antracyklín eru notuð eftir lok meðferðar með trastúzúmabi, getur það leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum á hjarta. Ef hægt er ætti að líða nægilega langt tímabil (allt að 22 vikur) frá því meðferð með trastúzúmabi lýkur og þar til meðferð með antracyklínum er hafin. Nákvæmt eftirlit með starfsemi hjartans er mikilvægt.

Eiturverkanir doxórubicíns á lifur geta aukist af völdum annarrar meðferðar sem einnig hefur eiturverkanir á lifur (t.d. 6-merkaptópúríns).

Doxórubicín er umbrotið fyrir tilstilli cýtókróms P450 (CYP450) og er hvarfefni Pgp flutningsefnisins. Samhliða notkun CYP450 og/eða Pgp hemla gæti valdið aukinni þéttni doxórubicíns í plasma og þannig aukið eiturverkanir. Samhliða gjöf CYP450 örva svo sem rífampicíns og barbitúrata getur hins vegar lækkað þéttni doxórubicíns í plasma og dregið úr verkun þess.

Ciklósporín, CYP3A4 og Pgp hemill, jók AUC fyrir doxórubicín um 55% og doxórubicínól um 350%. Skammtaaðlögun gæti verið nauðsynleg við samhliða notkun. Címetidín hefur einnig reynst minnka úthreinsun úr plasma og auka AUC fyrir doxórubicín.

Paklítaxel getur minnkað úthreinsun doxórubicíns og aukið þéttni þess í plasma ef það er gefið rétt á undan doxórubicíni. Sumar upplýsingar benda til að þessi milliverkun verði ekki eins mikil þegar doxórubicín er gefið á undan paklítaxeli.

Barbitúröt geta valdið aukinni úthreinsun doxórubicíns úr plasma, á meðan samhliða gjöf fenýtóíns getur valdið lægri þéttni fenýtóíns í plasma.

Greint var frá aukinni þéttni doxórubicíns í sermi eftir samhliða gjöf doxórubicíns og rítónavírs.

Eiturverkanir doxórubicíns geta aukist við samhliða notkun annarra frumuhenjandi lyfja (t.d. cýtarabíns, cisplatíns, cíklófosfamíðs). Dreyp í digurgirni ásamt mikilli blæðingu og alvarlegum sýkingum í tengslum við samhliða meðferð með cýtarabíni.

Klózapín getur aukið hættuna á eiturverkunum doxórubicíns í blóði og gert þær alvarlegri.

Greinilegar eiturverkanir á nýru af völdum amfótericíns B geta komið fram við meðferð með doxórubicíni.

Þar sem doxórubicín er umbrotið hratt og brotthvarf er aðallega með galli, getur samhliða gjöf krabbameinslyfja sem vitað er að hafa eiturverkanir á lifur (t.d. merkaptópúríns, metótrexats, streptózócíns) hugsanlega aukið eiturverkanir doxórubicíns vegna minni úthreinsunar lyfsins um lifur. Aðlaga skal skammta doxórubicíns við samhliða meðferð með lyfjum með eiturverkanir á lifur.

Doxórubicín eykur verulega næmi fyrir geislameðferð og viðbrögð vegna fyrri geislameðferðar (recall phenomenon) sem það örvar geta verið lífshættuleg. Öll fyrri, samhliða eða síðari geislameðferð getur aukið eiturverkanir doxórubicíns á hjarta eða lifur. Þetta á einnig við samhliða meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á hjarta eða lifur.

Doxórubicín getur valdið versnun blæðandi blöðrubólgu vegna fyrri meðferðar með cíklófosfamíðum.

Meðferð með doxórubicíni getur valdið hækkun þvagsýru í sermi. Skammtaaðlögun lyfja er lækka þéttni þvagsýru getur því verið nauðsynleg.

Meðferð með doxórubicíni gæti dregið úr aðgengi digoxíns eftir inntöku.

Sjúklingar í meðferð með doxórubicíni eiga ekki að fá bólusetningu með virkum bóluefnum og skulu forðast að umgangast einstaklinga sem nýlega hafa verið bólusettir við mænuveiki.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### *Meðganga:*

Doxórubicín skal ekki gefa á meðgöngu. Almennt skal aðeins gefa frumudrepanði lyf á meðgöngu ef bryna nauðsyn ber til og ávinningur móður vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Í dýrarannsóknum hefur doxórubicín reynst hafa skaðleg áhrif á fósturvísi og fóstur og vanskapanði áhrif (sjá kafla 5.3).

Karlar og konur skulu nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni lýkur.

### Brjóstagjöf:

Doxórubicíns hefur reynst skiljast út í brjóstamjólk hjá konum. Ekki er hægt að útiloka áhættu hjá brjóstmylkingi. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með doxórubicíni stendur.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna þess hvað ógleði og uppköst eru algeng skal ráðleggja sjúklingum frá því að aka og stjórna vélum.

## 4.8 Aukaverkanir

Meðferð með doxórubicíni veldur oft aukaverkunum og sumar þeirra eru það alvarlegar að nákvæmt eftirlit með sjúklinginum er nauðsynlegt. Tíðni og eðli aukaverkana eru háð hraða inngjafar og skömmtun. Beinmergsbæling er bráð skammtatakmarkandi aukaverkun, en að mestu skammvinn. Klínískar afleiðingar beinmergsbælingar/eiturverkana í blóði af völdum doxórubicíns geta verið hiti, sýkingar, blóðsýking/blóðeitrun, blóðsýkingarlost, blæðingar, súrefnisskortur í vefjum eða dauðsföll. Ógleði og uppköst auk skalla koma fyrir hjá flestum sjúklingum.

*Mat á tíðni:* Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Blóðsýking, blóðeitrun			
Æxli, góðkynja og illkynja			Fylgihvítblæði við notkun samhliða æxlishefjandi lyfjum sem skemma DNA (sjá kafla 4.4), æxlislýsuheilkenni	
Blóð og eitlar	Beinmergsbæling, hvítornafæð og daufkyrningafæð			Blóðflagnafæð, blóðleysi
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmisviðbrögð	
Innkirtlar				Hitasteypur
Augu			Tárubólga	
Hjarta	Hjartavöðvakvilli (2%, t.d. lækkun útfallshlutfalls vinstri slegils, mæði);  Breytingar á hjartalínuríti (t.d. sínushraðtaktur, hraðsláttartruflanir, sleglahraðtaktur, hægláttur, greinarof (bundle-branch block))			Hjartsláttartruflanir, hjartabilun
Æðar		Bláæðarbólga		Segabláæðarbólga, segarek

Meltingarfæri	Ógleði; uppköst; slímhúðarbólga; lystarleysi; niðurgangur	Blæðingar í meltingarvegi, kviðverkur; sár geta komið fram í slímhúðum í munni, koki, vélinda og meltingarvegi; greint hefur verið frá sárum og drepri í ristli, einkum í botnristli (caecum) (sjá kafla 4.5) samhliða cýtarbíni		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Berkjukrampar, geislunarlungnabólga
Húð og undirhúð	Skalli	Klái, staðbundin ofnæmisviðbrögð á geislunarsvæði (recall phenomenon)	Ofsaklái, útbrot, staðbundin exemkennd viðbrögð er líkjast roðapoti eftir æðinni sem notuð var við inndælinguna, litabreytingar á húð og nöglum, naglarlos	Súrefnisskortur í vefjum
Nýru og þvaghæri	Staðbundin viðbrögð (blöðrubólga af völdum efnaertingar) gætu komi fram við meðferð í þvagblöðru (þ.e. þvaglátstregða, þvaglátatíðni, næturbvaglát, dropamiga, blóðmiga, drep í vegg þvagblöðru)			Bráð nýrnabilun, þvagsýrudreyri (sjá kafla 4.4)
Æxlunarfæri og brjóst				Tíðateppa, sæðisfrumnaekla, geldsæði (sjá kafla 4.4)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Ofþornun	Bráðaofnæmisviðbrögð, skjálfti, hiti, sundl	Stingir eða sviði á íkomustað (sjá kafla 4.4). Lasleiki/máttleysi
Lifur og gall				Eiturverkanir á lifur, skammvinn hækkun lifrarensíma

Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir				Utanaðablæðing getur valdið alvarlegri húðbeðsbólgu, blóðrumyndun og staðbundnu drepi í vefjum sem geta þarfnast skurðaðgerðar (þ.m.t. húðágræðslu)(sjá kafla 4.4)
---------------------------------	--	--	--	--

#### Hjálparefni:

Metýl 4-hýdroxýbenzóat (Ph.Eur.) getur valdið ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. síðbúnum og mjög sjaldan berkjukrömpum (samdrætti í berkjum).

### 4.9 Ofskömmun

Bráð ofskömmun doxórubicíns getur valdið beinmbergsbælingu (einkum hvítkornafæð og blóðflagnafæð), yfirleitt 10-14 dögum eftir ofskömmun, eiturverkunum á meltingarfæri (einkum slímhúðarbólgu) og bráðum breytingum í hjarta, sem geta komið fram innan 24 klst. Meðferð felur í sér m.a. gjöf sýklalyfja í bláæð, gjöf daufkyrninga og blóðflagna og meðferð einkenna í meltingarvegi og áhrifa á hjarta. Íhuga skal að flytja sjúklinginn í sæft herbergi og notkun vaxtarþáttar blóðfrumna (haemopoietic growth factor). Stakir 250 mg og 500 mg skammtar af doxórubicíni hafa reynst banvænir.

Langvinn ofskömmun með uppsöfnuðum skammti yfir 550 mg/m<sup>2</sup> eykur hættu á hjartvöðvakvilla og getur leitt til hjartabilunar, sem meðhöndla skal með hefðbundnum hætti. Síðbúin hjartabilun gæti komið fram allt að sex mánuðum eftir ofskömmunina.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Frumudrepani lyf (antracyklín og skyld efni)  
ATC flokkur: L01DB01

Doxórubicín er antracyklín sýklalyf. Verkunarhátturinn hefur ekki verið skýrður að fullu. Gengið er út frá því að Doxorubicin Actavis hafi æxlishefjandi áhrif fyrir tilstilli frumudrepani verkunarháttar, sérstaklega innskota í DNA, hindrunar á ensíminu tóþóísómerasa II og myndun virkra súrefnisgerða (reactive oxygen species). Allt þetta hefur skaðleg áhrif á DNA nýmyndun: Innskot doxórubicínsameindarinnar hindrar RNA og DNA pólýmerasana með því að trufla basagreiningu og sértækni raða. Hindrun tóþóísómerasa II veldur því að einfaldar og tvöfaldar keðjur DNA sameindarinnar brotna. Skipting verður einnig á DNA af völdum efnafræðilegra hvarfa við mjög virkar súrefnisgerðir eins og OH<sup>•</sup> hýdroxýlradíkalinn. Stökkbreytingar og litningafrávik eru afleiðingarnar.

Sértækni doxórubicíneiturverkana virðist aðallega vera tengd vefmyndandi eiginleika venjulegra vefja. Beinmergur, meltingarvegur og kynkirtlar eru helstu venjulegur vefirnir sem verða fyrir skemmdum.

Mikilvæg orsök þess að meðferð með doxórubicíni og öðrum antracyklínum bregst er myndun ónæmis. Til að reyna að komast fyrir ónæmi frumna gegn doxórubicíni hefur notkun kalsíumhemla svo sem verapamíls verið íhuguð, þar sem verkunin beinist aðallega gegn frumuhimnuni. Verapamíl hindrar hægar rásir fyrir kalsíumflutning og getur aukið upptöku doxórubicíns í frumunum. Samhliða notkun doxórubicíns og verapamíls tengist alvarlegum eiturverkunum á hjartað.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er doxórubicín hreinsað hratt úr blóði, og dreifist víða um vefi þ.m.t. lungu, lifur, hjarta, milta, eitla, beinmerg og nýru. Dreifingarrúmmál er um 25 lítrar. Próteinbinding er um 60-70%.

Doxórubicín fer ekki yfir blóð-heila-þröskuld, þó meiri þéttni í heila- og mænuvökva geti náðst ef meinvörp eru til staðar í heila eða við útbreiðslu hvítblæðis í heila. Doxórubicín dreifist hratt í skinholsvökva, þar sem það nær hærri styrk en í plasma. Doxórubicín berst yfir í brjóstamjólk.

### Brotthvarf

Brotthvarf doxórubicíns úr blóði er þriggja fasa með meðal helmingunartíma um 12 mínútur (dreifing), 3,3 klst. og um 30 klst. Doxórubicín er umbrotið hratt í lifrinni. Aðalumbrotsefnið er lyfjafræðilega virka efnið doxórubicínól. Önnur umbrotsefni eru deoxýrubicínaglýkon, glúkúróníð og súlfat samtengi. Um 40 til 50% af skammti eru skilin út í galli innan 7 daga, þar af um helmingur sem óbreytt lyfið og afgangurinn sem umbrotsefni. Aðeins 5-15% af gefnum skammti hverfur brott með þvagi.

### Sérstakir sjúklingshópar

Þar sem brotthvarf doxórubicíns er aðallega um lifur, getur skerðing á lifrarstarfsemi leitt til hægari útskilnaðar, og því aukið tímamál sem efnið er til staðar og uppsöfnun í plasma og vefjum. Skammtalækkun er almennt ráðlögð.

Þó útskilnaður um nýru sé minniháttar brotthvarfsleið fyrir doxórubicín gæti mikil skerðing á nýrnastarfsemi haft áhrif á heildar brotthvarf og því þurft að minnka skammta.

Í rannsókn hjá offitusjúklingum (>130% yfir kjörþyngd) var úthreinsun doxórubicíns skert og helmingunartíminn aukinn samanborið við samanburðarhóp í eðlilegri þyngd. Skammtaaðlögun gæti verið nauðsynleg hjá offitusjúklingum.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Samkvæmt vísindagreinum varðandi dýraránnsóknir hefur doxórubicín áhrif á frjósemi, eiturverkanir á fósturvísi og fóstur og er vansköpunarvaldandi. Aðrar upplýsingar sýna að doxórubicín hefur stökkbreytandi áhrif.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Metýlparahýdroxýbenzóat  
Laktósaeinhýdrat

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Forðast skal snertingu við allar lausnir með basískt pH þar sem það veldur vatnsrofi lyfsins. Doxórubicíni skal ekki blanda við heparín og 5-flúorórúracíl þar sem botnfall getur myndast og það er ekki ráðlagt að blanda doxórubicíni við önnur lyf fyrir en sértækar upplýsingar um samrýmanleika liggja fyrir.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas: 4 ár.

Eftir blöndun: Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 24 klst. við 25°C og 48 klst. við 2-8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og geymslutíminn ætti almennt ekki að vera meira en 24 klst. við 2-8°C, nema blöndun hafi farið fram með smitgát við viðurkenndar aðstæður.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

*Fyrir fyrstu notkun:* Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður.

*Við notkun:* Sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust, gegnsætt hettuglas úr gleri af tegund I, með tappa úr brómóbútýlgúmmí með sílikat uppfylliefni (tegund I) og álhettu með pólýprópýlenplötu, appelsínugulri.

Pakkningastærðir:

1 hettuglas með 10 mg af doxórúbicínhýdróklóríði.

1 hettuglas með 50 mg af doxórúbicínhýdróklóríði.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Doxórúbicín er öflugt frumdrepani lyf sem skal aðeins ávísað, undirbúið og gefið af fagfólki sem þjálfað hefur verið í öruggri notkun lyfsins. Fylgja skal eftirfarandi leiðbeiningum við meðhöndlun, blöndun og förgun doxórúbicíns.

#### Blöndun

1. Upplausn duftsins, flutning lyfsins í sprautur eða innrennslispoka skal framkvæma á þar til ætluðum svæðum, helst í LAF-bekk.
2. Starfsfólk skal varið með viðeigandi klæðnaði, hönskum, grínum og augnhlífum.
3. Þungaðar konur mega ekki meðhöndla frumdrepani lyf.

#### Inndæling undirbúin

Innihald hettuglassins skal leyst upp með vatni fyrir stungulyf eða 0,9% natríumklóríði til að mynda lausn sem er með styrkinn 2 mg/ml.

#### *Lyfjagjöf:*

Gjöf doxórúbicíns í bláæð verður að vanda verulega og ráðlagt er að gefa lyfið um slöngu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) eða glúkósa 50 mg/ml (5%) með innrennsli í bláæð, sem renna óhindrað á a.m.k. 3 til 5 mínútum. Þessi aðferð lágmarkar hættuna á myndun blóðsega og utanæðablæðingu sem getur valdið alvarlegri húðbeðsbólgu, blöðrungsmyndun (vesication) og drepi í vefjum og hreinsar einnig æðina eftir lyfjagjöfina. Hraði lyfjagjafarinnar er háð stærð æðarinnar og skammtastærð.

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 (aspiration).

## Mengun

1. Ef lyfið kemst í snertingu við húð eða augu skal skola svæðið með miklu magni af vatni eða venjulegri saltlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf. Milt krem má nota gegn skammvinnum stingjum í húð. Leita skal lækni ef augun verða fyrir áhrifum.

2. Ef lausnin hellist niður skal hún meðhöndluð með 1% natríumhýpóklóríðlausn með klúti/svampi sem geymdur er á þar til ætluðu svæði. Skolið tvisvar með vatni. Setjið alla klúta í plastpoka og innsiglið til brennslu.

## Förgun

Eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Doxorubicin Actavis 10 mg stungulyfsstofn, lausn: **IS/1/09/061/01**  
Doxorubicin Actavis 50 mg stungulyfsstofn, lausn: **IS/1/09/061/02**

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 25. nóvember 2009.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

28. apríl 2011.