

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Doxorubicin medac 2 mg/ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml inniheldur 2 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 10 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 20 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Hvert 25 ml hettuglas inniheldur 50 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Hvert 75 ml hettuglas inniheldur 150 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 200 mg af doxórubicínhýdróklóríði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Lyfið inniheldur natríumklóríð (3,5 mg af natríum í hverjum 1 ml). Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn

Lyfið er tær, rauð lausn sem er nánast laus við sýnilegar agnir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Doxórubicín er frumuskemmandi lyf sem er ætlað til meðferðar við eftirfarandi æxlum:

- Smáfrumukrabbamein í lungum
- Brjóstakrabbamein
- Endurtekið krabbamein í eggjastokkum
- Altæk (systemic) meðferð á staðbundnu langt gengnu krabbameini í þvagblöðru eða sem myndað hefur meinvörp
- Til að koma í veg fyrir að grunnlægt krabbamein innan þvagblöðru taki sig upp á ný eftir brotnám um þvagrás
- Meðferð fyrir (neoadjuvant) eða eftir (adjuvant) meðferð við beinsarkmeini
- Langt gengið sarkmein í mjúkvefjum hjá fullorðnum
- Ewings sarkmein
- Hodgkins eitlakraabbamein
- Illkynja eitlakraabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð
- Bráðahvítblæði í eitilfrumum (Acute lymphatic leukaemia)
- Bráðahvítblæði í mergfrumum (Acute myeloblastic leukaemia)
- Langt gengið mergæxli
- Langt gengið eða endurtekið krabbamein í legslímhúð
- Wilms æxli
- Langt gengið totu- (papillary)/hnúta- (follicular) krabbamein í skjaldkirtli
- Villivaxtar (anaplastic) krabbamein í skjaldkirtli
- Langt gengið taugakímfrumuæxli (neuroblastoma)

Doxórubicín er oft notað í samsettum krabbameinsmeðferðaráætlunum ásamt öðrum frumuhemjandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með doxórubicíni skal aðeins hafin af eða samkvæmt ráðgjöf lækni með verulega reynslu í meðferð með frumdrepani lyfjum.

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

Ekki má nota doxórubicín til inntöku, undir húð, í vöðva eða í mænuvökva.

Athugið: Skammtar S-lípósómal doxórubicíns og (hefðbundins) doxórubicíns eru ekki þeir sömu. Ekki er hægt að skipta annarri samsetningunni út fyrir hina.

Skammtar

Til notkunar í bláæð

Skammtar doxórubicíns fara eftir skammtaáætlun, almennu ástandi sjúklings og fyrri meðferð.

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/m² líkamsyfirborðs. Hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm samhliða sem fá geislameðferð á miðmæti og/eða hjarta, fyrri meðferð með alkýlerandi lyfjum eða samhliðameðferð 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/m² líkamsyfirborðs og fylgjast skal með starfsemi hjartans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skammtur er venjulega reiknaður út frá líkamsyfirborði. Á þessum forsendum er ráðlagður skammtur 60-75 mg/m² líkamsyfirborðs á þriggja vikna fresti þegar doxórubicín er notað eitt sér. Ef það er notað í samsetningu með öðrum krabbameinslyfjum skal minnka skammt doxórubicíns í 30-40 mg/m² á þriggja vikna fresti.

Hjá sjúklingum sem geta ekki fengið fullan skammt (t.d. vegna ónæmisbælingar, hás aldurs) má nota annan skammt, 15-20 mg/m² líkamsyfirborðs á viku.

Sjúklingar sem hafa áður farið í geislameðferð

Sjúklingar sem hafa áður farið í geislameðferð á miðmæti/nálægt hjartanu eiga ekki að fá stærri uppsafnaða doxórubicín skammta en 400 mg/m².

Aldraðir

Minnka gæti þurft skammta hjá öldruðum.

Börn

Í ljósi verulegrar hættu á eiturvekunum af völdum doxórubicíns á hjarta hjá sjúklingum á barnsaldri ætti að miða við ákveðna hámarks uppsafnaða skammta, byggða á aldri sjúklings. Hjá börnum (yngri en 12 ára) er hámarks uppsafnaður skammtur venjulega 300 mg/m², en hjá unglíngum (eldri en 12 ára) er hámarks uppsafnaður skammtur miðaður við 450 mg/m². Fyrir ungabörn er hámarks uppsafnaður skammtur enn óljós, en gert er ráð fyrir enn minna þoli. Minnka skal skammta fyrir börn þar sem þau eru í aukinni hættu á eiturvekunum á hjarta, sérstaklega síðkomnum eiturvekunum. Búast má við eiturvekunum á beinmerg, með lægstu gildum 10 til 14 dögum eftir að meðferð er hafin.

Skert lifrarstarfsemi

Ef lifrarstarfsemi er skert, skal minnka skammta samkvæmt eftirfarandi töflu:

Bilirúbín í sermi	Brómsúlfpalein (BSP) söfnun	Ráðlagður skammtur
20-50 µmól/l	9-15%	50% af venjulegum skammti
50 – 85 µmól/l	Yfir 15%	25% af venjulegum skammti

Ekki skal gefa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (>85 µmól/l) doxórubicín (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

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

Offitusjúklingar

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

Notkun í þvagblöðru

Doxórubicín má gefa í þvagblöðru við meðferð gegn grunnlægu krabbameini í þvagblöðru og til að koma í veg fyrir endurkomu eftir brottnám 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.

Lyfjagjöf

Gjöf í bláæð

Lausnin er gefin með óhindruðu flæði um innrennslisslöngr natríumklóríðs 0,9% eða dextrósa 5% í stóra bláæð með vængjanál, með 2-3 mínútna inndælingu. Þessi aðferð lágmarkar hættuna á segamyndun eða útferð úr æðinni, sem geta valdið alvarlegri staðbundinni húðbeðsbólgu og drepri.

Gjöf í þvagblöðru

Lausnin á að vera í blöðrunni í 1-2 klst. Á þessu tímabili á 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 virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða fyrir öðrum antracýklínum eða antracendíónum.

Frábendingar við gjöf í bláæð:

- viðvarandi beinmergsbæling eða alvarleg munnbólga sem kom fram við fyrri meðferð með frumuskemmandi lyfjum og/eða geislum
- almenn sýking
- veruleg skerðing á lifrarstarfsemi
- ef þekktur hjartasjúkdómur er til staðar (óstöðug hjartaöng, vaxandi hjartabilun, verulegar takttruflanir og leiðslufluflanir, bráður bólgusjúkdómur í hjarta, hjartadrep á síðustu 6 mánuðum, hjartavöðvakvilli)
- fyrri meðferð með antracýklínum með hæstu uppsöfnuðu skömmtum (sjá kafla 4.4)
- aukin blæðingatilhneiging
- brjóstagjöf

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
- brjóstagjöf

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eins og á við um alla krabbameinslyfjameðferð, skal Doxorubicin medac meðferð aðeins gefin undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja. Aðeins er mögulegt að stjórna meðferðinni og fylgikvillum á viðunandi hátt ef viðeigandi búnaður til greininga og meðhöndlunar er til staðar.

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

Fyrir eða meðan á meðferð með doxórubicíni 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 (útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) með t.d. hjartalínuriti, ómskoðun og hjarta- og æðaskönnun (MUGA))
- dagleg leit að breytingum í slímhúð í munnholi og koki
- blóðprufur: blóðkornaskil, blóðflögur, deilitalning á hvítum blóðkornum, AST, ALT, LDH, bilirúbín, þvagsýra
- einnig skal fylgjast með nýrnastarfsemi fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á hjarta

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

Snemmkomin (bráð) einkenni, óháð skömmtum:

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 sleglahraðtakti, hægslætti auk gátta-, slegla- og greinrofi (bundle-branch block). Þessi einkenni benda yfirleitt til skammvinnra bráðra eiturverkana. Ef QRS-komplex flest út og víkkar út fyrir eðlileg gildi getur það bent til hjartavöðvakvilla af völdum doxórubicínhydróklóríðs. Almennt bendir 10% lækun grunnildis eða fall niður fyrir 50% þröskuldinn til truflunar á hjartastarfsemi hjá sjúklingum með eðlileg grunnildi fyrir útfallsbrot vinstri slegils (=50%), og í slíkum tilfellum á að íhuga vandlega meðferð með doxórubicínhydróklóríði.

Síðbúin (tafin) einkenni, skammtaháð:

Síðbúinar 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. Síðbúinn hjartavöðvakvilli kemur fram með lækkuðu útfallsbroti vinstri slegils og/eða teiknum og einkennum hjartabilunar svo sem mæði, lungnabjúgi, staðbundnum bjúgi, hjartastækkun og lifrastækkun, þvaggþurrð, skinuholsvökva, 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 eiturverkunin við endurtekna lyfjagjöf (cumulative dose-limiting toxicity).

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 útfallsbroti 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 útfallsbroti vinstri slegils) felur í sér hjarta- og æðaskönnun (MUGA) eða hjartaómskoðun (ECHO). 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 útfallsbrot vinstri slegils, einkum við notkun stærri 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/m² skammt og aukast hægt upp í heildaruppsafnaðan 450-550 mg/m² 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/m². Ef sjúklingurinn hefur aðra hugsanlega áhættuþætti er tengjast eiturverkunum á hjarta (saga um hjartasjúkdóm, sjúklingar með tiltekna sjúkdómstengda kvilla á borð við blóðleysi, hvítblæðistengda gollursbólgu og/eða hjartavöðvabólgu (leukaemic pericarditis and/or myocarditis), fyrri meðferð með öðrum antracyklínum eða antracendíónum, fyrri eða samhliða geislameðferð á miðmæti/nálægt 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.

Börn og unglíngar eru í aukinni hættu á að fá síðbúnar eiturverkanir á hjarta í kjölfar gjafar doxórubicíns. Hugsanlega er meiri hættu á eiturverkunum á hjarta hjá konum en körlum. Mælt er með reglubundnu mati á starfsemi hjarta til eftirlits með áhrifum.

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

Formeðferð með digoxíni (250 µg daglega í 7 daga áður en meðferð með doxórubicíni hefst) hafði verndandi áhrif gegn hjartavöðvakvillum.

Mikilvægt virðist vera að greina hjartavöðvaskemmd af völdum doxórubicíns snemma til að lyfjameðferð skili sem bestum árangri. Ráðlagt er að veita meðferð með digitalis og þvagræsilyfjum, takmarka inntöku natríums og beita rúmlegu.

Sjúklingar sem fá antracyklín eftir að meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturverkun á hjarta er hætt, sérstaklega þeim sem hafa langan helmingunartíma eins og trastuzumab, geta einnig verið í aukinni hættu á að fá 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 antracyklínum í allt að 7 mánuði eftir að meðferð með trastuzumab er hætt. Ef það er ekki mögulegt skal fylgjast vel með hjartastarfsemi sjúklingsins.

Mergbæling

Mikil hættu er á beinmergsbælingu, sérstaklega á hvítkornafrumur, sem krefst ítarlegrar blóðvöktunar. Við ráðlagða skammta er hvítfrumnaþæð yfirleitt skammvinn og nær hámarki 10-14 dögum eftir meðferð. Fjöldi hvíttra blóðkorna er í flestum tilfellum orðinn eðlilegur á 21. degi. Gildi hvíttra blóðkorna getur fallið niður í 1.000/mm³ meðan á meðferð með víðeigandi skömmtum doxórubicín stendur. Fylgjast skal jafnframt með gildi rauðra blóðkorna og blóðflagna þar sem gildi þeirra geta líka lækkað. Klínískar afleiðingar alvarlegrar mergbælingar geta verið hiti, sýkingar, sýklasótt/blóðsýking, sýklasóttarlost (septic shock), blæðingar, súrefnisskortur í vefjum og dauðsföll.

Mergbæling er algengari hjá sjúklingum sem hafa undirgengist víðtæka geislun, hafa beiniferð vegna æxla, hafa skerta lifrarstarfsemi (þegar víðeigandi skammtalækkun hefur ekki verið beitt) og með samhliðagjöf annara mergbælandi meðferða. Við eiturverkanir á blóðmynd getur þurft að minnka skammta eða hættu eða seinka meðferð með doxórubicíni. Viðvarandi alvarleg mergbæling getur leitt til ofanísykingar (superinfection) eða blæðingar. Nauðsynlegt er að fylgjast vel með blóðmynd vegna mergbælandi áhrifa.

Greint hefur verið frá bráðu fylgihvítblæði (secondary acute myeloid leukemia), með eða án undangengis hvítblæðis (preleukaemic phase) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með doxórubicíni ásamt æxlishefjandi lyfjum sem skemma DNA. Þessi hvítblæði geta verið dulín í 1 til 3 ár.

Geislameðferð

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem hafa undirgengist geislameðferð, eru í geislameðferð eða munu undirgangast geislameðferð. Þessir sjúklingar eru í sérstakri áhættu á að fá staðbundin

viðbrögð á geislunarstað (recall phenomenon) ef doxórubicín er notað. Alvarleg og jafnvel banvæn eiturverkun á lifur (lifrarskemmd) hefur komið fram í þessu samhengi. Fyrri geislun á miðmætti (mediastinum) eykur líkur á hjartaeitrun doxórubicíns. Ekki má fara yfir uppsafnaðan skammt sem nemur 400 mg/m², sérstaklega í þessu tilfelli.

Ónæmisbæling

Doxórubicín hefur öfluga skammtíma ónæmisbælandi verkun. Viðeigandi ráðstafanir skulu gerðar til að koma í veg fyrir fylgisýkingu (secondary infection).

Bóluefni

Gjöf lifandi bóluefna eða lifandi veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum sem eru ónæmisbældir vegna krabbameinslyfjameðferðar, þ.m.t. með doxorubicíni, getur valdið alvarlegum sýkingum sem jafnvel geta leitt til dauða. Forðast skal að bólusetja sjúklinga sem fá doxórubicín með lifandi bóluefni. Gefa má deydd eða óvirkjuð bóluefni; samt sem áður kunna viðbrögð við slíkum bóluefnum að vera minnkuð. Forðast skal að komast í snertingu við einstaklinga sem nýlega hafa verið bólusettir gegn mænuótt.

Aukin eiturhrif

Greint hefur verið frá að doxórubicín geti aukið eiturvirkni annara æxlishefjandi meðferða, eins og blæðandi blöðrubólgu (haemorrhagic cystitis) af völdum cýklófosfamíða, slím bólgu (mucositis) af völdum geisla, eiturverkanir á lifur (hepatotoxicity) af völdum 6-merkaptópúríns og eitrunaráhrif af völdum streptózócíns eða metótrexats (sjá kafla 4.5).

Minnkuð lifrarstarfsemi

Eiturverkanir af ráðlögðum skömmtum af doxórubicíni aukast við minnkaða lifrarstarfsemi. Ráðlagt er að meta lifrarstarfsemi fyrir einstaka skammta, með því að nota hefðbundnar mæliaðferðir eins og AST, ALT, alkalíska fosfatasa, bilírúbín og BSP. Ef þörf er á skal minnka skammta (sjá kafla 4.2).

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif og skerðing á frjósemi

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

Doxórubicín getur valdið tíðastoppi hjá konum. Egglos og tíðir virðast koma aftur eftir að meðferð er hætt, þó að ótímabær tíðahvörf geti komið fram.

Doxórubicín er stökkbreytandi og getur valdið litningaskemmdum í sæði karlmannna. Sæðisfrumnaekla (oligospermia) eða geldsæði (azoospermia) getur verið varanleg; hins vegar hefur verið greint frá því að sæðisþéttni hafi farið aftur í eðlileg (normospermic) gildi í sumum tilfellum. Þetta getur komið fram nokkrum árum eftir lok meðferðar.

Einkenni frá stungustað

Staðbundin áhrif á bláæð (erythematous streaking) svo og roði í andliti (facial flushing) geta verið merki þess að lyfið er gefið of hratt inn.

Ef stingandi eða sviðatilfinning gerir vart við sig við inngjöf doxórubicíns í bláæð bendir það til útferðar úr æð (extravasation). Jafnvel þótt nægilegt blóðmagn hafi skilað sér þegar dregið var upp í sprautu eftir ástungu (aspiration) skal tafarlaust hætta gjöf lyfsins og endurhefja meðferðina í annari æð. Misheppnuð inndæling í svæði utan bláæðar leiðir til staðbundinnar drepmyndunar og segabláæðabólgu. Ef sjúklingur finnur fyrir sviða umhverfis innrennslisnálinna er það vísending um gjöf utan æðar. Ef um er að ræða útferð úr æð verður tafarlaust að stöðva innrennslid eða inndælinguna. Látið nálinna vera áfram á stungustaðnum í stutta stund og fjarlægjið hana svo eftir stutt útsog (aspiration). Ef um útferð úr æð er að ræða skal hefja innrennslid dexrazoxans í bláæð ekki síðar en 6 klukkustundum eftir að útferð úr æð á sér stað (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dexrazoxan hvað varðar skammta og aðrar upplýsingar). Ef ekki má gefa dexrazoxan er ráðlagt að bera 99% dímetýlsúlfoxíð (DMSO) staðbundið á svæði sem er tvöfalt stærra en svæðið sem um ræðir (4 dropar á hverja 10 cm² af yfirborði húðar) og endurtaka þessa meðferð þrisvar á dag í minnst 14 daga. Íhuga skal sárahreinsun (e. debridement) ef nauðsyn krefur. Vegna andverkandi áhrifa skal kæla svæðið eftir að DMSO hefur verið borið á það (æðasamdráttur samanborið við æðavíkkun), t.d. til að draga úr sársauka. Ekki má nota DMSO hjá sjúklingum sem fá dexrazoxan til meðferðar við útferð úr æð af

völdum antracyklíns. Í heimildum eru skiptar skoðanir um aðrar meðferðir og ekki er hægt að fullyrða um gildi þeirra.

Doxórubicín má hvorki gefa í mænu (intrathecally), í vöðva né með langtíma innrennsli. Ekki er ráðlagt að gefa beint innrennsli í bláæð vegna vefjaskemmda sem geta komið fram ef innrennsli fer út í vefinn. Ef æðaleggur er notaður í miðlæga bláæð (central vein catheter) er ráðlagt að gefa innrennsli doxórubicíns í 0,9% natríumklóríði.

Annað

Einnig er nauðsynlegt að gæta varúðar við samhliða eða fyrri geislameðferð á miðmæti/nálægt hjarta eða eftir meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturverkanir á hjarta.

Doxórubicín getur valdið þvagsýrudreyra vegna umtalsverðrar sundrunar púrína sem fylgir hröðu niðurbroti æxlisfrumna af völdum lyfja (æxlislýsuheilkenni) (sjá kafla 4.8). Gildi þvagsýru, kalíums, kalsíumfosfats og kreatíníns í blóði skal mæla eftir að meðferð er hafin. Vökvaþjóf, basískt þvag og varnandi meðferð með allópúrinóli til að fyrirbyggja þvagsýrudreyra geta lágmarkað hættu á vandamálum tengdum æxlislýsuheilkenni.

Ekki skal endurtaka skammta ef beinmergsbæling er til staðar eða kemur fram eða ef sár myndast í munni. Það síðastnefnda getur komið í kjölfar sviðatilfinningar í munni og ekki er ráðlagt að endurtaka skammta ef þetta einkenni er til staðar.

Doxórubicín veldur ógleði. Slímhúðarbólga kemur oftast fram 5 til 10 dögum eftir gjöf doxórubicíns og byrjar venjulega sem sviðatilfinning í munni og koki. Slímhúðarbólga getur einnig komið fram í leggöngum, endaparmi og vélinda og þróast í sáramyndun með hættu á fylgisýkingu sem hjaðnar venjulega á 10 dögum. Slímhúðarbólga getur verið alvarleg hjá sjúklingum sem hafa áður fengið geislun á slímhúð.

Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá segabláæðabólgu og blóðsegareki, þar á meðal lungnasegareki (sem hefur í einhverjum tilvikum reynst banvænt).

Natríum

Lyfið inniheldur 0,154 mmól (eða 3,54 mg) af natríum í hverjum millilítra innrennslislausnar, sem þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu mataræði. Hinar mismunandi pakkningastærðir lyfsins innihalda eftirfarandi magn natríums:

- 5 ml hettuglas: Þessi pakkningastærð inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.
- 10 ml hettuglas: Þessi pakkningastærð inniheldur 35,42 mg af natríum, sem jafngildir 1,77% af daglegri hámarksinntöku natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).
- 25 ml hettuglas: Þessi pakkningastærð inniheldur 88,55 mg af natríum, sem jafngildir 4,43% af daglegri hámarksinntöku natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).
- 75 ml hettuglas: Þessi pakkningastærð inniheldur 265,65 mg af natríum, sem jafngildir 13,28% af daglegri hámarksinntöku natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).
- 100 ml hettuglas: Þessi pakkningastærð inniheldur 354,20 mg af natríum, sem jafngildir 17,71% af daglegri hámarksinntöku natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Gjöf í þvagblöðru

Gjöf doxórubicíns í þvagblöðru getur valdið einkennum blöðrubólgu vegna efnaertingar (t.d. þvaglátstregðu, aukinni þvaglátatíðni, næturþvaglátum, dropamigu, blóðmigu, drepri 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, eru með þvagfærasýkingar eða bólgur í þvagblöðrunni.

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

Lyfið inniheldur 3,5 mg af natríum í hverjum millilítra af doxórubicínhydróklóríð innrennslislyfi, lausn. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf doxórubicíns og annara æxlishefjandi lyfja, t.d. antracýklína (dánórubicín, epirubicín, ídarubicín), cisplatíns, cýklófosfamíða, ciklósporíns, cýtarabíns, dacarbazíns, dactinómýcíns, flúórouracils, mítomýcíns C og taxanlyfja getur aukið áhættu á hjartabilun (congestive heart failure). Sýnt var fram á að dreifing og brotthvarf doxórubicíns hafi verið marktækt breytt þegar það var gefið strax eftir stutt innrennsli af paklítaxeli í bláæð. Samhliðagjöf paklítaxels veldur minni úthreinsun doxórubicíns og aukin daufkyrningafæð og tilvik munnbólgu hafa komið fram.

Notkun trastuzúmabs í samsettri meðferð með antracýklínnum (svo sem doxórubicíni) tengist mikilli hættu á eiturverkun á hjarta. Trastúzúmab og antracýklín á ekki að nota samhliða enn sem komið er, nema í klínískum rannsóknum undir góðu eftirliti þar sem fylgst er með hjartastarfsemi. Sjá nánar í kafla 4.4.

Samhliða meðferð með 400 mg af sórafeníbi tvisvar á sólarhring leiddi í ljós tilvik þar sem fram kom aukning á AUC doxórubicíns sem nam 21% – 47%, sem og tilvik þar sem engin breyting varð á AUC. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Eituráhrif doxórubicínmeðferðar geta aukist samhliða notkun annarra frumuhemjandilyfja (t.d. cýtarabín, cisplatín, cýklófosfamíð). Greint hefur verið frá drepri í digurgirni með miklum blæðingum og alvarlegum sýkingum í tengslum við samhliða meðferð með cýtarabíni.

Ef meðferð með doxórubicíni er fylgt eftir með gjöf cýklófosfamíðs hefur verið greint frá aukinni tíðni blæðandi blöðrubólgu.

Vegna þess að umbrot doxórubicíns eru hröð 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 ef samhliða meðferð með lyfjum með eiturverkanir á lifur er nauðsynleg.

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.

Doxórubicín er mikilvægt hvarfefni cýtókróms P450 CYP3A4 og CYP2D6, og P-glykópróteins (P-gp). Greint hefur verið frá klínískt marktækum milliverkunum við CYP3A4, CYP2D6 og/eða P-gp hemla (t.d. verapamíl), sem hefur leitt til aukinnar þéttni og aukinna klínískra áhrifa og/eða eiturverkana doxórubicíns.

Hins vegar gæti samhliða gjöf CYP450 virkja, svo sem rífampicíns og barbitúrata, lækkað plasmáþéttni doxórubicíns og dregið úr verkun þess.

Cýklósporín, sem er CYP3A4 og P-gp hemill, jók AUC fyrir doxórubicín um 55% og doxórubicínól um 350%. Við samhliða notkun gæti þurft að aðlaga skammta. Í heimildum hefur verið greint frá því að ef cýklósporín er gefið ásamt doxórubicíni valdi það alvarlegri og langvinnari eiturverkunum á

blóðmynd heldur en fram koma með doxórubicíni eingöngu. Einnig hefur verið greint frá dáí og krömpum við samhliða gjöf cýklósporíns og doxórubicíns. Címetidín hefur einnig reynst minnka úthreinsun úr plasma og auka AUC fyrir doxórubicín.

Greint hefur verið frá truflun á blóðmynd (haemotopoesis) eftir samhliða notkun efna sem hafa áhrif á beinmergsvirkni (t.d. amidópýrín afleiður, veirulyf, klóramfenikól, fenýtóín, sulfónamíð). Greint hefur verið frá aukinni daufkyrningafæð og blóðflagnafæð eftir samtímis notkun prógesteróns. Eiturverkanir á nýru af völdum amfótericíns B geta komið fram meðan á meðferð með doxórubicíni stendur. Hámarksþéttni doxórubicíns í sermi var tilkynnt eftir samtímis gjöf doxórubicíns og rítónavírs.

Einnig hefur verið tilkynnt um auknar eiturverkanir á hjarta við samhliða gjöf hjartalýfja, t.d. kalsíumgangaloka og verapamíls (með hækkun á hámarksgildum doxórubicíns, lokahelmingunartíma og dreifingarrúmmáls). Aðgengi digoxíns minnkar við meðferð með doxórubicíni. Nauðsynlegt er að fylgjast vel með hjartastarfsemi í öllum slíkum samhliða meðferðarlotum.

Frásög flogaveikilyfja (t.d. carbamazepíns, fenýtóíns, valpróats) er minnkað eftir samhliða gjöf doxórubicíns.

Clozapín getur aukið áhættu og alvarleika blóðmyndandi eiturverkana doxórubicíns.

Meðferð með doxórubicíni getur dregið úr aðgengi digoxíns eftir inntöku.

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

Ekki má nota lifandi bóluefni meðan á meðferð með doxórubicíni stendur vegna hættu á útbreiddum sjúkdómum, sem geta verið banvænir. Hættan er aukin hjá sjúklingum sem eru ónæmisbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Meðan á meðferð með doxórubicíni stendur eiga sjúklingar einnig að forðast að umgangast einstaklinga sem nýlega hafa verið bólusettir gegn mænusótt.

Doxórubicín binst heparíni og 5-FU. Útfellingar geta því myndast og verkun beggja lyfjanna getur minnkað. Sjá nánar í 6.2.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki má gefa doxórubicín á meðgöngu. Almenn skal aðeins gefa frumuhemjandi lyf á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til og ávinningur móður vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Í dýrarannsóknnum hefur doxórubicín reynst hafa skaðleg áhrif á fósturvísi og fóstur og vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3).

Ef sjúklingar óska eftir því að geta átt börn eftir að hafa lokið meðferð með doxórubicíni skal ráðleggja þeim að leita fyrst erfðaráðgjafar.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun og nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn. Ráðleggja skal körlum sem stunda kynlíf með konum á barneignaraldri að nota öruggar getnaðarvarnir meðan meðferð með doxórubicíni stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Doxórubicín hefur reynst skiljast út í brjóstamjólki hjá konum. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með doxórubicíni stendur og í að minnsta kosti 2 vikur eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Doxórubicín getur valdið ófrjósemi hjá konum meðan á meðferð stendur. Körlum sem eru meðhöndlaðir með doxórubicíni er ráðlagt að leita ráðlegginga um varðveislu sæðis fyrir meðferð vegna möguleika á afturkræfri ófrjósemi vegna meðferðar með doxórubicíni.

Í dýrarannsóknnum hafa komið fram eiturhrif af völdum doxórubicíns á æxlunarfæri karldýra (rýrnun á eistum, dreifðar hrörnunarbreytingar í sáðpíplum og minnkað magn sæðisfrumna).

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 sjúklingnum 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 á blóð af völdum doxórubicíns geta verið hiti, sýkingar, sýklasótt/blóðsýking, blæðingar, súrefnisskortur í vefjum eða dauðsföll. Ógleði og uppköst auk skalla koma fyrir hjá flestum sjúklingum.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni, með algengustu aukaverkanir listaðar fremst. Til að meta aukaverkanir verða eftirfarandi tíðniflokkarnir notaðar:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$);

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$);

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar	Sýking Sýklasótt, blóðsýking Sýklasóttarlost
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar:	Fylgihvítblæði við notkun samhliða æxlishefjandi lyfjum sem skemma DNA (sjá kafla 4.4), brátt eitilfrumuhvítblæði
Blóð og eitlar	Mjög algengar:	Mergbæling, hvítfrumnafæð (sjá kafla 4.4), daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, súrefnisskortur í vefjum eða vefjadauði, daufkyrningafæð með sótthita
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar:	Bráðaofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir:	Lystarleysi Vessapurrd Æxlislýsuheilkenni Blóðþvagsýruhækkun
Augu	Algengar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Tárubólga Aukin táraseyting Glærubólga
Hjarta	Algengar:	Eiturverkanir á hjarta, þ.e. hjartavöðvakvilli (2%; t.d. minnkað LVEF, andnauð), skútahraðtaktur (sinus tachycardia), hjartabilun, hraðsláttarglöp, hraðtaktur í sleglum, hægsláttur, greinrof Gáttasleglarof

	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Takttruflanir, alvarleg hjartabilun getur komið fram skyndilega, án breytinga á hjartalínuriti
Æðar	Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Segabláæðabólga Bláæðabólga, blæðing Segarek, bláæðaherðing (phleboscclerosis) Lost Hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Öndunarkvillar, bólga í nefslímhúð, hraðöndun og andnað, geislunarlungnabólga Berkjukrampi
Meltingarfæri	Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar:	Ógleði/uppköst, slímbólga (mucositis) munnbólga (stomatitis), niðurgangur Vélindabólga, verkur eða sviðatilfinning í kvið Blæðing í meltingarvegi, ristilbólga, sáramagabólga, ristilbólga með drepri (stundum ásamt alvarlegum sýkingum þegar doxórubicín og cýtarabín eru gefin saman), sár og drep í ristli Fleiðurmyndanir, mislitun á slímhúð
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt:	Eiturverkanir á lifur
Húð og undirhúð	Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar:	Staðbundin eiturhrif, naglarlos, hörundsroði, ljósnæmi, handa- og fóta heilkenni (palmar–plantar erythrodysaesthesia syndrome), hárlas, útbrot Kláði, staðbundin húðviðbrögð á geislunarsvæði vegna fyrri geislunar, oflitun húðar, litabreytingar á naglbeði, ofsakláði Vefjadrep, staðbundinn roði meðfram bláæð sem notuð var til inndælingar
Stoðkerfi og bandvefur	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Útbreiddur vöðvaslappleiki Liðverkir
Nýru og þvagfæri	Algengar: Tíðni ekki þekkt:	Blæðandi blöðrubólga, staðbundin viðbrögð (efnafræðileg blöðrubólga) geta komið fram við meðferð í þvagblöðru (intravesical treatment) (t.d. þvaglátstregða, aukin tíðni þvagláta, næturmiga, dropamiga, blóð í þvagi, drep í þvagblöðruvegg og blöðrukrampi) Rauður litur á þvagi 1–2 dögum eftir gjöf, bráð nýrnabilun, nýrnaskaði
Æxlunarfæri og brjóst	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Tíðateppa, fækkun sáðfrumna (oligospermia), geldsæði (azoospermia) (sjá kafla 4.4) Ófrjósemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hiti, þróttleysi, skjálfti Sundl Almennur slappleiki Stingandi eða brennandi tilfinning á stungustað (sjá kafla 4.4)
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar:	Einkennalaus minnkun á LVEF, óeðlilegt hjartalínurit, óeðlileg gildi transamínasa, þyngdaraukning ^a
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	Tíðni ekki þekkt:	Útferð úr æð getur valdið alvarlegri húðbeðsbólgu, blöðrumyndun og staðbundnu vefjadrepi sem getur þarfnast skurðaðgerðar (þ.m.t. húðágræðslu)

^aHjá sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrri stigum sem fengu viðbótarmeðferð með doxórubicíni (rannsókn NSABP B-15).

Aukaverkanir tengdar meðferð með doxórubicíni ganga að mestu leyti til baka.

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 www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni ofskömmtnunar eru líkleg til að vera viðbót við lyfjafræðilega verkun doxórubicíns. Stakir skammtar af 250 mg og 500 mg af doxórubicíni hafa reynst banvænir. Slíkir skammtar geta valdið bráðum hjartavöðvakvilla, hjartabilun þ.m.t. hjartaöng og hjartadrepri innan sólarhrings og alvarlegri mergbælingu (sérstaklega hvítfrumnafæð og blóðflagnafæð), þar sem mestu áhrifin koma fram á milli 10 og 15 daga eftir gjöf, og eiturhrifum á meltingarveg (fyrst og fremst slímbólgu). Meðferðin skal miða að því að styðja sjúklinginn á þessu tímabili. Sérstaklega skal gæta þess að koma í veg fyrir og meðhöndla hugsanlega alvarlegar blæðingar eða fylgisýkingar sem koma í kjölfar alvarlegrar, viðvarandi beinmergsbælingar. Íhuga má hvort blóðgjöf, sýklalyf og verndareinangrun komi að gagni. Blóðhrensun (hemoperfusion) strax eftir ofskömmtnun reyndist einnig koma að gagni.

Síðbúin hjartabilun getur komið fram í allt að sex mánuði eftir ofskömmtnun. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum og ef einkenni hjartabilunar koma fram skal meðhöndla þau með hefðbundnum hætti.

Langvinn ofskömmtnun með uppsöfnuðum skammti umfram 550 mg/m² eykur hættuna á hjartakvillum og getur leitt til hjartabilunar, sem ætti að meðhöndla á hefðbundinn hátt.

Ekki er hægt að fjarlægja doxórubicín með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Frumuskemmandi lyf (antracyklín og skyld lyf), ATC-flokkur: L01DB01

Verkunarháttur

Doxórubicín er antracyklín sýklalyf. Það framkallar æxlishefjandi áhrif með frumuskemmandi verkunaraðgerðum, sérstaklega með innskoti í DNA, hindrun á ensíminu tóþóísómerasa II og myndun virkra súrefnisgerða (reactive oxygen species). Allt þetta hefur skaðleg áhrif á DNA nýmyndun: Innskot doxórubicín sameindarinnar hindrar RNA og DNA pólýmerasana með því að trufla basagreiningu og sértækni raða. Hindrun tóþóísómerasa II veldur því að einfaldir og tvöfaldir þættir DNA-sameindarinnar brotna af DNA-gormnum. Skipting verður einnig á DNA af völdum efnafræðilegra hvarfa við mjög virkar súrefnisgerðir eins og OH* hýdroxýl stakeindina. Stökkbreytingar og litningafrávik eru afleiðingarnar.

Sértækni eiturverkana doxórubicíns virðist aðallega vera tengd vefmyndandi eiginleika venjulegra vefja. Beinmergur, meltingarvegur og kynkirtlar eru helstu venjulegu 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 kalsíumgangaloka svo sem verapamíls verið íhuguð, þar sem verkunin beinist aðallega gegn frumuhimnunni. Verapamíl hindrar hægjarásir fyrir kalsíumflutning og getur aukið upptöku doxórubicíns í frumunum. Samhliða notkun doxórubicíns og verapamíls tengist alvarlegum eiturverkunum á hjartað í dýratilraunum.

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. Tiltölulega lág en viðvarandi gildi finnast í æxlisvef. Lyfið fer ekki yfir blóð-heilaþröskuld en það fer yfir fylgju og dreifist í brjóstamjólk. Dreifingarrúmmál (V_d) er 25 l, próteinbinding er 60–70%.

Umbrot

Doxórubicín er umbrotið hratt í lifrinni. Doxórubicínól er algengasta umbrotsefnið, þó að verulegur hluti sjúklinga myndi doxórubicín-7-deoxýaglýsón og doxórubicínól-7-deoxýaglýsón. Verulegur munur er á umbroti milli sjúklinga.

Brotthvarf

Um 40 til 50% af skammti eru skilin út í galli innan 7 daga, þar af um helmingur sem óbreytt virkt efni. Aðeins 5% af gefnum skammti skilst út með þvagi innan 5 daga. Doxórubicínól, aðal (virka) umbrotsefnið, skilst bæði út í galli og með þvagi. Brotthvarf doxórubicíns úr blóði er þriggja fasa með meðal helmingunartíma um 12 mínútur, 3,3 klst. og um 30 klst.

Útskilnaður virðist ekki vera skammtaháður en er meiri hjá körlum en konum.

Skert lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi veldur hægari útskilnaði og þar af leiðandi aukinni varðveislu og uppsöfnun í plasma og vefjum. Minnkun á skömmtum er almennt ráðlögð þó að ekki sé skýrt samband milli niðurstaðna lifrarprófa, úthreinsunar doxórubicíns og klínískra eiturverkana.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem doxórubicín og umbrotsefni skiljast í litlum mæli út í þvagi eru engar skýrar vísbendingar um að lyfjahvörf eða eiturverkun doxórubicíns sé breytt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Þó að útskilnaður í þvagi sé minniháttar brotthvarfsleið fyrir doxórubicín getur alvarlega skert nýrnastarfsemi haft áhrif á heildarbrotthvarf og nauðsynlegt gæti verið að minnka skammta.

Offitusjúklingar

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gögn úr dýrarannsóknum sýna að doxórubicín hefur áhrif á frjósemi, eiturverkanir á fósturvísi og fóstur og er vansköpunarvaldandi. Önnur gögn sýna að doxórubicín hefur stökkbreytandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir stungulyf

Natríumklóríð

Saltsýra (til að stilla sýrustig, pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda doxórubicíni við heparín vegna hættu á myndun botnfalls og ekki má blanda því við 5-flúórouracil þar sem niðurbrot getur orðið. Forðast skal langvarandi snertingu við allar lausnir með basískt pH þar sem það veldur vatnsrofi lyfsins.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofin hettuglös: 2 ár

Rofin hettuglös:

Lyfið skal nota strax eftir að hettuglasið hefur verið rofið.

Tilbúin innrennslislausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í styrkleikanum 0,5 mg/ml í 0,9% natríumklóríði og 5% glúkósa í allt að 7 daga við 2°C til 8°C eða við stofuhita (20-25°C) þegar það er undirbúið í PE-pokum og varið gegn ljósi.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema þynningin hafi farið fram með smitgát við viðurkenndar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2-8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaus hettuglös úr gleri (tegund I) sem innihalda 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml eða 100 ml.

Klóróbútýl gúmmítappar með ETFE-lagi.

Pakkningar innihalda 1 eða 5 hettuglös þar sem hvert hettuglas inniheldur 5 ml / 10 ml / 25 ml / 75 ml / 100 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eingöngu einnota.

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

Farið eftir leiðbeiningum um meðhöndlun frumuskemmandi lyfja.

Eftirfarandi verndarráðleggingar eru gefnar vegna eiturrhifa þessa efnis:

- Þjálfarar skal starfsfólk í öruggri meðhöndlun frumuskemmandi lyfja.
- Þungaðar konur skulu ekki vinna með þetta lyf.
- Starfsmenn sem meðhöndla doxórubicín skulu nota hlífðarbúnað; gleraugu, slopp, einnota hanska og grímu.
- Skilgreina skal tiltekið svæði til blöndunar (helst með lagskiptu loftstreymi). Vinnusvæði skal varið með einnota, rakadrægum pappír með plasti á bakhliðinni.

- Allir hlutir sem notaðir eru við gjöf eða hreinsun, þ.m.t. hanskar, skulu settir í poka fyrir hættulegan úrgang til brennslu við háan hita (700°C).
- Ef lyfið kemst í snertingu við húð eða slímhúð; þvoið mengaða svæðið með sápu og vatni eða natríumbíkarbónatlausn. Skrámið húðina hins vegar ekki með því að nota bursta.
- Ef lyfið kemst í snertingu við augu; lyftið augnlokum og skolið vel með nægu vatni í a.m.k. 15 mínútur. Fáíð álit læknis.
- Við leka eða ef lyfið hellist niður má nota þynnta natríumhýpóklórítlausn (1% klór), helst með því að leggja í bleyti yfir nótt og síðan að skola með vatni
- Öllum hreingerningarefnum skal farga með sama hætti.
- Þvoið ávallt hendur eftir að farið er úr hönskum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/063/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. júlí 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. febrúar 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. maí 2023.