

1. Bezeichnung des Arzneimittels

DOXO-cell® 10 mg Injektionslösung
DOXO-cell® 50 mg Injektionslösung
DOXO-cell® 150 mg Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche **DOXO-cell® 10 mg** mit 5 ml Injektionslösung enthält:
10 mg Doxorubicinhydrochlorid (2 mg/ml)

1 Durchstechflasche **DOXO-cell® 50 mg** mit 25 ml Injektionslösung enthält:
50 mg Doxorubicinhydrochlorid (2 mg/ml)

1 Durchstechflasche **DOXO-cell® 150 mg** mit 75 ml Injektionslösung enthält:
150 mg Doxorubicinhydrochlorid (2 mg/ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Klare, rote Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- zur intravesikalen Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome nach TUR bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko
- zur systemischen Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome
- neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms
- fortgeschrittenes Weichteilsarkom des Erwachsenenalters
- Ewing-Sarkom
- Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I bis II) bei schlechter Prognose
- fortgeschrittenes (Stadium III bis IV) Hodgkin-Lymphom
- hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Remissionsinduktion bei akuter lymphatischer Leukämie
- Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie
- fortgeschrittenes Multiples Myelom
- fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom
- Wilms-Tumor (im Stadium II bei hochmalignen Varianten, alle fortgeschrittenen Stadien [III bis IV])
- fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- fortgeschrittenes Neuroblastom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Doxorubicin sollte nur von Ärzten, die in der Tumorthherapie erfahren sind in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen.

Das Risiko der häufig letal verlaufenden Kardiomyopathien sollte vor jeder Anwendung gegen den Nutzen der Doxorubicin-Therapie abgewogen werden.

Doxorubicin wird in der Monochemotherapie (bei Weichteilsarkomen, Endometriumkarzinomen und papillären/follikulären Schilddrüsenkarzinomen) sowie als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie in etablierten Therapie-Protokollen angewendet.

Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für Doxorubicin stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden.

Hinweis:

Die Dosierungen von S-liposomalem Doxorubicin und (herkömmlichem) Doxorubicin sind unterschiedlich, die beiden Formulierungen können nicht gegeneinander ausgetauscht werden.

Intravenöse Anwendung:

Monotherapie

Doxorubicin wird als Monotherapie in der Regel in einer Dosierung von 50 bis 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als Einzeldosis i.v. alle 3 Wochen angewendet.

Polychemotherapie

Doxorubicin wird im Rahmen einer Polychemotherapie in einer Dosierung von 30 bis 60 mg/m² KOF i.v. alle 3 bis 4 Wochen angewendet.

Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Intravesikale Instillation:

Zur intravesikalen Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome nach TUR bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.

Wöchentliche intravesikale Instillation von 50 mg Doxorubicin, gelöst in 25 bis 50 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung. Die Verweildauer beträgt in der Regel 1 bis 2 Stunden.

Dosisanpassung bei intravenöser Anwendung:

Bei Niereninsuffizienz mit einer GFR < 10 ml/Min sollten 75% der kalkulierten Dosis appliziert werden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosismodifikationen vorgenommen werden. Bei einer Erhöhung des Serumbilirubins auf 1,2 bis 3 mg/100 ml sollten 50% und bei einer Serumbilirubinerrhöhung von 3,1 bis 5 mg/100 ml sollten 25% der kalkulierten Dosis gegeben werden. Bei Bilirubinkonzentrationen über 5 mg/100 ml sollte keine Anwendung von Doxorubicin erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Myelosuppression sowie bei älteren Patienten mit eingeschränkter Knochenmarksreserve sollten ebenfalls Dosisanpassungen erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung ist streng nach Vorschrift durchzuführen. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll, dabei sollte die maximale kumulative Gesamtdosis nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung überschritten werden.

Doxorubicin kann intravenös als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde und als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden gegeben werden.

Maximale kumulative Gesamtdosis:

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 bis maximal 550 mg/m² KOF. Sie sollte bei Patienten mit vorangegangenen Bestrahlungen von Mediastinum und/oder des Herzens, Vorbehandlung mit Alkylantien sowie anderen Hochrisiko-Patienten (vorbestehende arterielle Hypertonie >5 Jahre, vorbestehende koronare, valvuläre oder myokardiale Schädigung, Alter >70 Jahre) 400 mg/m² nicht übersteigen. Für Kinder beträgt die maximale kumulative Gesamtdosis 400 mg/m² KOF.

Bei Erreichen der maximalen Gesamtdosis ist regelmäßig auf die weitere Anwendung von Doxorubicin zu verzichten.

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit und bei der Anwendung von Doxorubicin:

Doxorubicin ist zur intravenösen bzw. intravesikalen Applikation bestimmt und darf weder oral, subkutan, intramuskulär noch intrathekal verabreicht werden. Die intravenöse Anwendung von Doxorubicin hat mit besonderer Sorgfalt zu erfolgen. Eine paravenöse Applikation muss unbedingt ausgeschlossen werden, da hierbei regelmäßig schwerste Gewebnekrosen erfolgen. Die Verabreichung erfolgt über den Schlauch einer angelegten Infusion oder über eine gelegte Injektionsnadel. Vor Verabreichung von Doxorubicin sollte mit 5 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung die korrekte Lage der Nadel bzw. des Venenkatheters überprüft werden. Auch nach Beendigung der Applikation sind Injektionsnadel bzw. Venenkatheter mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung zu spülen. Eine wiederholte Applikation in dieselbe Vene bzw. eine Applikation in zu kleine Venen oder Venen des Handrücken sollte wegen der Gefahr von Entzündungen bzw. Sklerosierung und Gewebnekrosen vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

DOXO-cell® darf NICHT angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Doxorubicin oder andere Anthrazykline oder einen der sonstigen Bestandteile

Intravenöse Anwendung:

- bei ausgeprägte Knochenmarkdepression oder schwerer Stomatitis (z.B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie)
- bei Herzinsuffizienz Grad IV, akutem Herzinfarkt oder abgelaufenem Herzinfarkt, akuten entzündlichen Herzerkrankungen, bei Rhythmusstörungen mit negativem Einfluss auf die Hämodynamik
- nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und/oder Anthracendionen bis zur kumulativen Höchstdosis
- bei erhöhter Blutungsneigung
- bei generalisierten Infektionen
- bei stark eingeschränkter Leberfunktion
- während der Stillzeit.

Intravesikale Anwendung:

- in die Blasenwand penetrierte invasive Tumoren (>T1)
- bei Harnblasenentzündungen
- bei Harnwegsinfektionen

- bei Schwierigkeiten beim Legen des Katheters, z.B. Harnröhrenstenose
- bei Hämaturie
- während der Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit vorangegangener, gleichzeitiger oder geplanter Radiotherapie geboten. Diese haben bei der Anwendung von Doxorubicin ein erhöhtes Risiko von Lokalreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen). In diesem Zusammenhang wurde über das Auftreten schwerer, zum Teil tödlicher Hepatotoxizität berichtet. Eine vorangegangene Bestrahlung des Mediastinums erhöht die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Insbesondere in diesem Fall darf eine maximale kumulative Gesamtdosis von 400 mg/m² KOF (Körperoberfläche) nicht überschritten werden.

Aktive Impfungen oder Impfungen mit abgeschwächten Erregern sollten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxorubicin-Therapie nicht durchgeführt werden. Dies kann bei Patienten, die mit Chemotherapeutika, einschließlich Doxorubicin, immunsupprimiert sind, zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit abgetöteten oder inaktivierten Vakzinen können durchgeführt werden; der Impferfolg kann jedoch vermindert sein. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

Vor und während der Therapie mit Doxorubicin werden die folgenden Verlaufsunter-suchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

- Thorax-Röntgenaufnahme
- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, SGPT, SGOT, LDH, Bilirubin, Harnsäure.

Kardiotoxizität

Doxorubicin ist kardiotoxisch. Das Manifestationsrisiko der kardiotoxischen Nebenwirkungen ist während und nach einer Bestrahlungstherapie des mediastinalen Bereiches, nach Vorbehandlung mit potenziell kardiotoxischen Mitteln (z.B. Anthrazyklinen, Cyclophosphamid) sowie bei älteren Patienten (über 60 Jahre) und bei manifester arterieller Hypertonie erhöht. Besondere Vorsicht ist auch bei Kindern unter 2 Jahren und Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz), sowie bei der Anwendung im zeitlichen Zusammenhang mit einer Hyperthermiebehandlung geboten.

Bei Überschreiten der maximalen kumulativen Gesamtdosis (Erwachsene 550 mg/m² KOF; bei vorhergehender Thoraxbestrahlung oder begleitender Alkylanstherapie 400 mg/m² KOF; Kinder 400 mg/m² KOF) steigt die Häufigkeit der anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie auch ohne vorbestehende Risikofaktoren rasch an. In Einzelfällen wurde das Auftreten einer Kardiotoxizität jedoch auch bei wesentlich geringerer Gesamtdosis beobachtet. Nach einer kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² KOF besteht z.B.

für die Behandelten ein Risiko von etwa 50% für das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz.

Das Vermeiden von hohen Konzentrationen, wie sie nach i.v.-Bolusinjektion auftreten, reduziert die Kardiotoxizität. Es wird daher empfohlen, Doxorubicin vorzugsweise als Infusion zu applizieren.

Für Patientinnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Anamnese, z.B. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor der Behandlung, gibt es keine Erfahrungswerte. Daher ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Herzfunktion besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Doxorubicin und Trastuzumab behandelt werden, muss die Herzfunktion auf angemessene Weise entsprechend der unten aufgeführten Beschreibung überwacht werden. Für die Gesamtdosis von Doxorubicin sind auch alle früheren oder gleichzeitigen Therapien mit anderen kardiotoxischen Verbindungen, einschließlich Anthrazyklinen und Anthrachinonen, zu berücksichtigen.

Vor Einleitung der Therapie mit Doxorubicin wird routinemäßig eine Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) empfohlen, und zwar entweder durch MUGA (Multiple Gated Arteriography) oder Echokardiographie. Diese Verfahren sind auch während der Behandlung mit Doxorubicin routinemäßig einzusetzen. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von Doxorubicin zwingend vorgeschrieben, sobald ein Patient eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 550 mg/m² überschreitet oder ein Verdacht auf Kardiomyopathie besteht. Wenn die LVEF im Vergleich zu den Ausgangswerten erheblich gesunken ist, z.B. um >20 Punkte auf einen Endwert von >50% oder um >10 Punkte auf einen Endwert von <50%, müssen die Vorteile einer fortgesetzten Therapie sorgfältig gegen das Risiko einer irreversiblen Herzschiädigung abgewogen werden. Es sollte jedoch der aussagekräftigste Test auf eine durch Anthrazyklin verursachte Myokardschiädigung, d.h. eine Endomyokardbiopsie, in Betracht gezogen werden.

Alle Patienten, die Doxorubicin erhalten, sollten außerdem routinemäßig einer EKG-Überwachung unterzogen werden. Transiente EKG-Veränderungen, wie abgeflachte T-Wellen, ST-Streckensenkung und benigne Arrhythmien werden nicht als zwingende Indikationen für ein Absetzen der Therapie betrachtet. Eine Verringerung des QRS-Komplexes weist hingegen eher auf eine kardiale Toxizität hin.

Dekompensierte Herzinsuffizienz aufgrund von Kardiomyopathie kann plötzlich auftreten und kann auch nach Abbruch der Therapie vorkommen.

Die kardiotoxische Wirkung von Doxorubicin kann sich in zwei Erscheinungsformen manifestieren:

Soforttyp

Die Nebenwirkungen vom Soforttyp treten zumeist innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Einleiten der Therapie auf, sind dosisunabhängig und durch folgende Symptome gekennzeichnet: vorübergehen-

de Arrhythmien (häufig), insbesondere Sinustachykardien (häufig) sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen. Sie werden (sehr selten) durch unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Streckenveränderungen, Niedervoltage und verlängerte QT-Zeit) charakterisiert. Diese Veränderungen sind im Allgemeinen reversibel und ihr Auftreten stellt keine Kontraindikation bei der erneuten Anwendung von Doxorubicin dar. Es wurden jedoch auch lebensbedrohliche Arrhythmien während oder wenige Stunden nach der Anwendung von Doxorubicin beobachtet, in Einzelfällen auch akutes Linksherzversagen, Perikarditis oder ein tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom berichtet.

Spättyp

Die Nebenwirkungen vom Spättyp repräsentieren eine dosisabhängige kumulative Organtoxizität, welche im Allgemeinen irreversibel und häufig lebensbedrohlich ist. Sie manifestieren sich häufig als kongestive (dilatative) Kardiomyopathie mit den Zeichen einer Linksherzinsuffizienz innerhalb weniger Monate nach Beendigung der Therapie. Die Kardiotoxizität kann sich aber auch Jahre nach Beendigung der Therapie erstmals manifestieren und ihre Inzidenz steigt mit Höhe der kumulativen Gesamtdosis. Dies ist insbesondere bei der Anwendung bei Kindern zu berücksichtigen, welche insgesamt niedrigere Lebensgesamtdosen tolerieren und durch zusätzliche Bestrahlungsbehandlungen, junges Alter bei Therapiebeginn und aggressive Begleittherapien besonders gefährdet sind, eine spät auftretende, lebensbedrohliche kardiale Organtoxizität mit ventrikulärer Dysfunktion, Herzversagen und/oder Arrhythmien zu entwickeln. Darüber hinaus scheinen Mädchen gegenüber Jungen besonders prädestiniert für das Auftreten später Kardiotoxizität nach Doxorubicintherapie zu sein.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Doxorubicin und DNA-verändernden Zytostatika (z.B. alkylierenden Substanzen, Platinderivaten) behandelt wurden, wurde in Einzelfällen das Auftreten einer sekundären Leukämie (z.T. auch mit präleukämischer Phase) beobachtet. Dies kann auch nach einer kurzen Latenzzeit (1 bis 3 Jahre) auftreten.

Als späte Nebenwirkung ist die Entwicklung von Zweitneoplasien nicht auszuschließen.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Doxorubicin muss als reizend angesehen werden, und es sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Extravasation zu ergreifen. Bei Eintreten einer Extravasation muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die betroffene Stelle kann ca. 30 Minuten lang mit Eis gekühlt werden. Danach muss die Infusion von Doxorubicin in einer anderen Vene als der, in der es zur Extravasation kam, wieder begonnen werden. Doxorubicin kann durch eine zentrale oder durch eine periphere Vene verabreicht werden.

Hämatologische Toxizität

Die Myelosuppression ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen und ist z.T. gravierend. Sie äußert sich vor allem in einem Abfall der Leukozytenzahl. Eine Leukopenie wurde bei annähernd 75% der Patienten mit adäquater Knochenmarkreser-

ve beobachtet, welche alle 21 Tage mit 60 mg/m² KOF behandelt wurden. Wenn auch weniger häufig wurden darüber hinaus ebenfalls Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie berichtet. Superinfektionen (sehr häufig) und Blutungen wurden im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Knochenmarksuppression ebenfalls beobachtet. Die Myelosuppression erreicht im Allgemeinen 10 bis 14 Tage nach Anwendung von Doxorubicin ihren Höhepunkt und klingt in der Regel bis zum Zeitpunkt zwischen dem 21. und 28. Tag ab. Eine etwaige Thrombozytopenie oder Anämie tritt dann im gleichen Zeitraum auf, ist in der Regel aber weniger schwer. Bei Auftreten einer gravierenden Myelosuppression sollte auf die Anwendung von Doxorubicin verzichtet werden, oder eine Dosisreduktion oder Verzögerung der Anwendung erwogen werden.

Es muss sichergestellt sein, dass eine schwere Infektion und/oder Blutungsepisode rasch und wirksam behandelt werden kann. Bestehende Infektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Doxorubicin behandelt werden.

Bei einer normalen Erholung nach arzneimittel-induzierter Toxizität (speziell Knochenmarkdepression und Stomatitis) könnte der Behandlungszyklus alle 3 bis 4 Wochen wiederholt werden. Auch ein wöchentliches Behandlungsschema mit 10 bis 20 mg Doxorubicin/m² hat sich als wirksam erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn Doxorubicin zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln mit möglicherweise überlappender Toxizität angewendet wird, bewegt sich die empfohlene Dosis pro Zyklus im Bereich von 30 bis 60 mg/m².

Sekundärleukämien

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen (einschl. Doxorubicin) behandelt wurden, wurden Sekundärleukämien (gelegentlich) mit oder ohne präleukämischer Phase beobachtet. Die Sekundärleukämien sind häufiger, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit DNA-verändernden Zytostatika (z.B. alkylierenden Substanzen, Platinderivaten) oder einer Strahlentherapie durchgeführt wurden, wenn die Patienten intensiv mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt waren oder die Dosierung der Anthrazyklone erhöht wurde. Diese Leukämien können nach einer Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nach intravesikaler Instillation von Doxorubicin wurden in Einzelfällen schwere systemische Reaktionen einschließlich Anschwellen der Nasenschleimhaut, Tachypnoe und Dyspnoe beobachtet. Strahlenpneumonitis mit tödlichen Komplikationen wurde bei systemischer Kombinationschemotherapie von Doxorubicin mit Methotrexat und Cyclophosphamid in einer Studie beobachtet. Bei Auftreten von Dyspnoe sollte diese zunächst als Hinweis auf eine anthrazyklin-induzierte Herzmuskelschädigung gewertet werden.

Leberfunktion

Eine eingeschränkte Leberfunktion oder eine Gallenabflussstörung führen zu einer

verzögerten Ausscheidung mit einer daraus abgeleiteten erhöhten Toxizität, was eine Dosisänderung notwendig macht.

Bei Patienten mit den folgenden Blutwerten wird eine Dosisreduktion empfohlen:

- Bilirubin 1,2 bis 3 mg/dl: Die Hälfte der empfohlenen Initialdosis
- Bilirubin >3 mg/dl: Ein Viertel der empfohlenen Initialdosis

Doxorubicin darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nach intravesikaler Anwendung wurde häufig über Zystitis mit dysurischen Beschwerden wie Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Polyurie, Nykturie, Strangurie oder Nekrosen der Blasenwand sowie über Blasenspasmen berichtet. Vereinzelt wurde das Auftreten eines akuten Nierenversagens beobachtet, irreversible Störungen der Keimzellbildung sind möglich. Doxorubicin ist mutagen und teratogen. Innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung von Doxorubicin kommt es häufig zu einer bedeutungslosen Rotfärbung des Urins, welche auf die Farbe des Anthrazyklins zurückzuführen ist. Eine Hyperurikämie und konsekutive Harnsäurenephropathie können als Folge eines massiven Tumorzellerfalls auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Das emetogene Potenzial von Doxorubicin ist hoch; relativ schwere Übelkeit und Erbrechen treten bei ca. 80% der Patienten am ersten Tag der Behandlung, aber auch danach auf. Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen. Darüber hinaus können Appetitlosigkeit (häufig) sowie Schleimhautulcerationen in Mund und Rachen sowie im Ösophagus und Darmtrakt auftreten. Diese können bei schwerer Ausprägung den Eintritt von Infektionen bedingen. Zu Diarrhoen (sehr häufig) kann es als Folge einer Proliferationshemmung im Darmepithel kommen. In Einzelfällen wurden im Zusammenhang mit der Kombination von Cytarabin über Nekrosen des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren Infektionen (gelegentlich) berichtet. Nach Strahlentherapie können unter der Anwendung von Doxorubicin Ösophagitiden (gelegentlich) auftreten, die u. U. zu Ösophagusstrikturen führen.

Hinweis: Solange Entzündungen, Ulcerationen oder Diarrhöen bestehen, sollte auf die Anwendung von Doxorubicin verzichtet werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Die regelmäßig auftretende totale oder subtotale Alopezie ist nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel. Weiterhin wurden (z.T. in seltenen Einzelfällen) beobachtet: Hyperpigmentierung der Extremitäten und Nägel (sehr selten), Lichtempfindlichkeit, Ablösung der Nagelplatte, Bläschenbildung, Rötung (sehr häufig), Nesselsucht (sehr selten), Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantar-Erythrodyasäthesie) und Venenentzündung bei Injektion in kleine Venen.

Paravasale Injektionen führen regelmäßig zu schwersten Gewebnekrosen. Das Ausmaß der Gewebeschädigung ist von der Paravasatmenge abhängig. Folge eines Paravasates sind Schmerzen sowie schlecht heilende

Ulzera. Die Applikation von Doxorubicin muss daher streng intravenös erfolgen.

Chirurgische und medizinische Eingriffe

Bereits in Abheilung befindliche Strahlenschäden (Haut, Lunge, Speiseröhre, Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes, Herz) können durch die Anwendung von Doxorubicin erneut auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxorubicin ist ein starker radiosensibilisierender Wirkstoff („Radiosensitizer“), und die hierdurch induzierten Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Eine vorangegangene, gleichzeitige oder spätere Bestrahlungstherapie kann die Kardi- oder Hepatotoxizität von Doxorubicin verstärken. Dies gilt auch für eine gleichzeitige Behandlung mit kardi- oder hepatotoxischen Arzneimitteln.

Wenn eine Doxorubicin-Therapie an die Behandlung mit Cyclophosphamid angeschlossen wird, kann dies neben einer Verstärkung der Kardiotoxizität auch zur Verschlimmerung einer hämorrhagischen Zystitis führen.

Da Doxorubicin rasch metabolisiert und vorwiegend biliär eliminiert wird, könnte die gleichzeitige Gabe bekanntermaßen hepatotoxischer chemotherapeutischer Substanzen (z.B. Mercaptopurin, Methotrexat, Streptozocin) infolge der verminderten hepatischen Clearance von Doxorubicin die Toxizität der Substanz möglicherweise erhöhen. Die Dosierung von Doxorubicin muss angepasst werden, wenn die gleichzeitige Therapie mit hepatotoxischen Arzneimitteln zwingend erforderlich ist.

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z.B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenytoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten. Die Dosierung von Doxorubicin ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Doxorubicintherapie verstärkt werden.

Clozapin kann das Risiko und den Schweregrad der Hämatotoxizität von Doxorubicin erhöhen.

Die Kombination von Doxorubicin mit Amphotericin B sollte vermieden werden, da sie zu ausgeprägter Nephrotoxizität führen kann.

Bei gleichzeitiger Gabe von Doxorubicin und Ritonavir wurde über erhöhte Doxorubicin-Serumspiegel berichtet.

Doxorubicin wird über das Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymsystem verstoffwechselt und ist ein Substrat des Pgp-Transportsystems. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren von CYP450 und/oder Pgp könnte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Doxorubicin und damit zu einer verstärkten Toxizität führen. Umgekehrt könnte es bei gleichzeitiger Anwendung von CYP450-Induktoren wie Rifampicin und Barbituraten zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen

von Doxorubicin und zu einer verminderten Wirksamkeit kommen.

Ciclosporin, ein Inhibitor von CYP3A4 und Pgp, erhöhte die AUC von Doxorubicin und Doxorubicinol um 55% bzw. 350%. Bei dieser Kombination ist eventuell eine Dosisanpassung erforderlich. Auch unter Cimetidin fand sich eine Abnahme der Plasmaelimination und ein Anstieg der AUC von Doxorubicin.

Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin verringern. Während der Therapie mit Doxorubicin sollte daher der Plasmaspiegel von Digoxin regelmäßig überprüft werden.

Doxorubicin bindet an Heparin. Es kann daher zu Präzipitationen und Wirkungsverlust beider Wirkstoffe kommen.

Die Anwendung von kardiotoxischen Arzneimitteln (z.B. Trastuzumab) in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen kardiotoxischen Risiko verbunden. Kardiotoxische Arzneimittel (z.B. Trastuzumab) und Anthrazykline sollten gegenwärtig nicht in Kombination angewendet werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien mit Überwachung der Herzfunktion.

Die Anwendung von Anthrazyklinen nach Beendigung einer Therapie mit kardiotoxischen Arzneimitteln (speziell, wenn sie eine lange Halbwertszeit haben, wie z.B. Trastuzumab) kann ein erhöhtes Risiko kardialer Toxizitäten beinhalten. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt ca. 28,5 Tage und es kann bis zu 24 Wochen im Körper nachgewiesen werden. Wenn möglich, sollte zwischen der Beendigung der Trastuzumabtherapie und vor dem Beginn der Anthrazyklintherapie ein ausreichender Zeitraum (bis zu 24 Wochen) liegen. In jedem Fall sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden.

Wenn Paclitaxel vor Doxorubicin gegeben wird kann dies zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Doxorubicin und/oder dessen Metaboliten führen. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass dieser Effekt geringer ausfällt, wenn das Anthrazyklin vor Paclitaxel verabreicht wird.

Bei der Komedikation mit zweimal täglich 400 mg Sorafenib wurden sowohl Zunahmen (21 bis 47%) als auch keine Veränderung der AUC von Doxorubicin beobachtet. Die klinische Signifikanz dieser Beobachtungen ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Doxorubicin ist mutagen und teratogen (erbgut- und fruchtschädigend). Männer und Frauen sollen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Tritt während der Behandlung eines der Partner eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen. Männern mit Kinderwunsch wird empfohlen, sich vor Behandlungsbeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Doxorubicin kann bei Frauen während der Behandlungsdauer zu Unfruchtbarkeit führen. Doxorubicin verursacht möglicherweise Amenorrhoe. Nach Beendigung der Therapie scheinen sich Ovulation und Menstruation wieder zu normalisieren, allerdings kann die Menopause vorzeitig eintreten.

Schwangerschaft:

Es gibt eine begrenzte Anzahl von Daten über die Verwendung von Doxorubicin bei schwangeren Frauen. In tierexperimentellen Studien zeigte Doxorubicin embryotoxische, fötotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der tierexperimentellen Ergebnisse und der pharmakologischen Wirkung sollte Doxorubicin während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, nicht angewendet werden. Im Allgemeinen sollten Zytostatika nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden und der Nutzen für die Mutter muss gegen potenzielle Gefahren für den Fötus abgewogen werden.

Stillzeit:

Es wurde berichtet, dass Doxorubicin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Doxorubicin darf nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wegen des häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen, sollte vom Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektionen

Gelegentlich: Sepsis/Septikämie

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Gelegentlich: Akute lymphozytäre Leukämie, akute myelogene Leukämie, sekundäre akute myeloische Leukämie

Selten: Tumorlyse-Syndrom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Anämie
Gelegentlich: Sekundärleukämien

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Angioödem der Augenlider und Zunge und respiratorischer Beeinträchtigung
Sehr selten: Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Gelegentlich: Dehydratation

Sehr selten: Hyperurikämie

Augenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Konjunktivitis/Keratitis, verstärkte Sekretion von Tränenflüssigkeit

Herzkrankungen

Häufig: Kardiotoxizität wie z.B. Kardiomyopathie; asymptomatische Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion, Bradykardie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Sinustachykardie, Tachyarrhythmie
Sehr selten: EKG-Veränderungen, Atrioventrikulärer- und Schenkelblock

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Thrombophlebitis

Häufig: Phlebitis, Hämorrhagie

Gelegentlich: Phlebosklerose

Sehr selten: Thromboembolie, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemstörungen, Schwellung der Nasenmukosa, Tachypnoe und Dyspnoe, Strahlenpneumonitis

Nicht bekannt: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mukositis, Stomatitis, Diarrhoe, Nausea/Erbrechen

Häufig: Appetitlosigkeit, Ösophagitis

Gelegentlich: Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Kolitis, Bauchschmerzen

Sehr selten: Gastrale Erosionen/Ulzera, Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Hepatotoxizität, vorübergehender Anstieg von Leberenzymen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Lokale Toxizität, Photosensibilität, Onycholyse, Exanthem, Erythem

Häufig: Haarausfall, Jucken (Pruritus), lokale Überempfindlichkeitsreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen), Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln

Sehr selten: Akrale Erytheme, Hyperpigmentierung von Extremitäten und Nägeln, Urtikaria

Häufigkeit nicht bekannt: palmar-plantare Erythrodysesthesie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Generalisierte Muskelschwäche.

Häufigkeit nicht bekannt: Gelenkschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hämorrhagische Zystitis

Häufigkeit nicht bekannt: Nierenschädigung, akutes Nierenversagen; Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4), Rotfärbung des Urins für 1 bis 2 Tage nach der Verabreichung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Amenorrhoe, Hitzewallungen, Oligospermie, Azoospermie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber

Gelegentlich: Dehydratation

Sehr selten: Unwohlsein/Kraftlosigkeit

Häufigkeit nicht bekannt: Schmerzen/Erythem an der Injektionsstelle

Untersuchungen

Häufig: Asymptomatische Verringerung der LVEF

Häufigkeit nicht bekannt: Gewichtszunahme

Chirurgische und medizinische Eingriffe

Nicht bekannt: Paravasation kann zu schwerer Zellulitis, Vesikation und lokaler Gewebnekrose führen und daher chirurgische Maßnahmen (einschließlich Hauttransplantation) erforderlich machen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

*Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte*

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot für Doxorubicin ist nicht bekannt. Eine akute Intoxikation kann sich z.B. innerhalb von 24 Stunden als Herzinsuffizienz einschließlich Stenokardien, Angina pectoris und Myokardinfarkt äußern. In diesen Fällen ist ein Kardiologe hinzuzuziehen. Weitere Zeichen der Überdosierung sind schwere Myelosuppression, die im allgemeinen 10–14 Tage nach Therapiebeginn auftritt sowie schwere Schleimhautentzündungen. Die Therapie einer ausgeprägten Myelosuppression muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht unter Umständen in der Substitution der fehlenden Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden. Bei Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von Doxorubicin sofort abgebrochen werden. Die chronische Intoxikation äußert sich insbesondere mit den o.g. Zeichen der Kardiotoxizität. Bei Auftreten einer Herzinsuffizienz ist ein Kardiologe hinzuzuziehen.

Eine Hämodialysebehandlung ist bei Intoxikationen mit Doxorubicin vermutlich nutzlos, da Doxorubicin ein sehr großes Verteilungsvolumen hat und nur ca. 5% der applizierten Dosis renal eliminiert werden.

Paravasate

Eine paravenöse Fehlinjektion führt zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis. Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravenöse Applikation hin.

Therapie von Paravasaten

Bei erfolgten Paravasaten ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen: die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Es wird empfohlen, DMSO 99% über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies dreimal

täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Débridement in Erwägung gezogen werden. Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte eine Kühlung des Areals, z.B. zur Schmerzreduktion, sequentiell mit der DMSO-Applikation erfolgen (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation). Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigen Wert.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxische Antibiotika

ATC-Code: L01DB01

Doxorubicin ist ein Fermentationsprodukt des Pilzes *Streptomyces peuceius* und gehört zur Gruppe der Anthracyclinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften. Es ist direkt wirksam und bedarf keiner metabolischen Aktivierung, um zytostatisch wirksam zu sein. Durch Spaltung der Glykosidbindung wird es inaktiviert. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Diskutiert werden:

- DNA-Bindungsfähigkeit und daraus folgende Interkalation zwischen Basenpaaren, was zu einer sterischen Behinderung der DNA- und RNA-Synthese führt,
- Bildung freier Radikale,
- eine direkte Membranwirkung
- Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenVerteilung

Das Verteilungsvolumen von Doxorubicin liegt deutlich über dem Volumen des Gesamtkörperwassers, wobei über eine erhebliche interindividuelle Variabilität mit Werten von 500–2900 l/m² KOF berichtet wurde. Nach i.v. Applikation verteilt sich Doxorubicin demnach sehr schnell im Organismus. Die höchsten Konzentrationen wurden beim Menschen in Leber, Milz, Niere, Lunge und Herz gefunden. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt nach i.v. Applikation etwa 12 Minuten. Dieser folgt eine biphasische Elimination mit Halbwertszeiten von etwa 3 und 30–50 Stunden.

Doxorubicin verteilt sich rasch im Aszites und erreicht dort Konzentrationen über dem Plasmaspiegel („third space“; Toxizitätssteigerung!). Die Liquorgängigkeit scheint vernachlässigbar gering, ist aber bei Hirnmetastasen oder leukämischem Befall des Cerebrums erhöht.

Übergang in die Muttermilch

Doxorubicin tritt in die Muttermilch über.

Metabolisierung/Elimination

Die Metabolisierung von Doxorubicin erfolgt hauptsächlich in der Leber. Der wichtigste Metabolit ist das ebenfalls zytotoxische aktive Doxorubicinol. Darüber hinaus wurden weitere, inaktive Metaboliten gefunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich via Leber und Galle über die Fäzes, mit denen 40–50% der verabreichten Dosis binnen 7 Tagen ausgeschieden werden. Lediglich 5 bis 15% der applizierten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden. Eingeschränkte Leberfunktion oder Gallenabflussbehinderungen haben eine verzögerte Elimination

und damit eine Toxizitätssteigerung zur Folge, die eine Dosismodifikation notwendig macht.

Die Plasmaproteinbindung von Doxorubicin beträgt ca. 75%. In der Literatur wird nach wie vor diskutiert, ob die Plasmaspitzenkonzentrationen oder die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für die therapeutischen und toxischen Effekte von Doxorubicin verantwortlich zu machen sind. Angesichts dieser Überlegungen ist zu berücksichtigen, dass AUC und Plasmaspitzenkonzentration entscheidend durch die Applikationsart von Doxorubicin (Bolusinjektion versus Dauerinfusion) beeinflusst werden.

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitAkute Toxizität

Toxizitätsuntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt (i.v. Applikation unterschiedlicher Dosierungen mg/kg). Die LD₅₀ bei der Maus liegt bei etwa 22 mg/kg. Bei der Ratte zwischen 8 bis 14 mg/kg in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer (Maus 28 bis 91 Tage, Ratte 56 bis 182 Tage). Bei Hunden betrug die LD₅₀ nach i.v. Gabe 2,5 mg/kg. Diese tierexperimentellen Untersuchungen zeigten eine deutliche dosisabhängige akute Toxizität.

Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität von Doxorubicin entspricht in ihren klinischen Manifestationen der anderer in der Chemotherapie maligner Neoplasien angewendeter Substanzen. Durch die besondere kardiotoxische Wirkung (Frühmanifestation sowie Kardiomyopathie) unterscheidet sich Doxorubicin von anderen zytotoxischen Substanzen.

Mutagenes und tumorerzeugendesPotential

Doxorubicin wirkt in Modellsystemen in vitro und in vivo mutagen. So werden in Bakterien- und Säugerzellkulturen Genmutationen sowie in Säugerzellkulturen und im Tierversuch Chromosomenmutationen hervorgerufen. Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch im Menschen auftreten. Nach einmaliger intravenöser Gabe an Ratten wurde nach Ablauf einer längeren Entwicklungszeit bei den Tieren ein Anstieg der Tumorraten beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Hinsichtlich Fertilität, embryonaler und fetaler Toxizität liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vor.

Gemäß den wenigen vorliegenden Daten ist ein Schwangerschaftsabbruch nicht zwingend. Über dessen Notwendigkeit kann jedoch nur im Einzelfall entschieden werden. Das Risiko von Fehlbildungen und Funktionsstörungen beim Kind muss als hoch angesehen werden. In jedem Fall wird bei Feten und Neugeborenen eine kardiologische Untersuchung und eine Untersuchung des Blutbildes dringend empfohlen.

Die Auswirkungen auf reproduktionstoxikologische Parameter wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. An weiblichen Ratten wurde Doxorubicin in Dosierungen von 0,025, 0,050 und 0,200 mg/kg i.v. täglich vom 14. Tag vor der Verpaarung bis zur Laktationsperiode verabreicht. Es wurden

keine maternaltoxischen Effekte beobachtet. Der Fertilitätsindex der mittleren und hohen Dosisgruppe war vermindert, allerdings nicht signifikant.

Männliche Ratten, denen Doxorubicin an den Tagen 6, 16, 24 und 45 postnatal verabreicht wurde, zeigten bis zum 16. Tag schwere Beeinträchtigungen der Fortpflanzungsorgane und Fertilität. Ab Tag 24 waren die Effekte auf Reproduktionsorgangewichte und Spermienanzahl reversibel, ab Tag 45 waren keine Effekte erkennbar. Embryotoxische Effekte traten im Dosisbereich von 0,2 mg/kg bei Ratten und Kaninchen auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 36%
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Doxorubicin bindet an Heparin, es kann zu Präzipitationen und Wirkungsverlust beider Wirkstoffe kommen. Doxorubicin darf nicht mit Heparin oder anderen Zytostatika in einer Infusion vermischt werden. Auch das Mischen in einer alkalischen Lösung ist zu vermeiden.

Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet: Allopurinol, Aluminium, Cephalotin, Dexamethason, Diazepam, Fluorouracil, Furosemid, Galliumnitrat, Heparin, Hydrocortison, Methotrexat, parenterale Ernährungslösungen, Piperacillin, Theophyllin, Vincristin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch Reste verwerfen.

Infusionslösung:

Die für den Gebrauch mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnten Lösungen von DOXO-cell® sind bei lichtgeschützter Lagerung im Kühlschrank und bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch 7 Tage und ohne Lichtschutz bei Raumtemperatur 1 Tag haltbar.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenn die Lösung im Kühlschrank aufbewahrt wird, kann sie eine gelartige Konsistenz annehmen, ohne dass dadurch die Qualität eingeschränkt wird. Nach zwei bis maximal vier Stunden bei Zimmertemperatur (+ 15 – + 25 °C) erlangt die Lösung wieder ihre normale Viskosität.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Durchstechflaschen (Glasart I) mit Chlorbutylstopfen und Aluminium-Bördelkappen mit einer flip-off Scheibe aus Plastik.

DOXO-cell® 10 mg:

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung (2mg/ml)

DOXO-cell® 50 mg:

Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen mit 25 ml Injektionslösung (2mg/ml)

DOXO-cell® 150 mg:

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 75 ml Injektionslösung (2mg/ml)

Klinikpackungen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung muss mit Hilfe eines absolut aseptischen Arbeitsverfahrens erfolgen. Die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) wird empfohlen. Bei Umgang mit Doxorubicin muss Schutzkleidung getragen werden.

Haut und Schleimhautkontakte mit Doxorubicin sind zu vermeiden (Handschuhe tragen!). Wenn Doxorubicin in gelöster Form mit der Haut, Schleimhaut oder den Augen in Berührung kommt, muss sofort gründlich mit Wasser gespült werden. Zur Reinigung der Haut kann Seife verwendet werden.

Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von ca. 3,0. Vor Verabreichung sollte sie auf Raumtemperatur gebracht werden. Sie enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

Die Lösungen sollten vor Verwendung visuell auf Partikel geprüft werden, wenn Lösung und Behältnis das zulassen.

Die Empfehlungen „Sichere Handhabung von Zytostatika“ des Merkblattes M 620 der Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

Hinweise zur Beseitigung des nicht verwendeten Arzneimittels:

Nicht verwendetes DOXO-cell® und alle Materialien, die mit DOXO-cell® in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytostatische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummern

DOXO-cell 10 mg: 44925.00.00
DOXO-cell 50 mg: 44925.01.00
DOXO-cell 150 mg: 44925.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. August 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. April 2013

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin