

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 10 mg Doxorubicinhydrochlorid.
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Doxorubicinhydrochlorid.
Jede 25-ml-Durchstechflasche enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.
Jede 50-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Doxorubicinhydrochlorid.
Jede 100-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Enthält Natrium 3,5 mg/ml (0,15 mmol).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Arzneimittel ist eine klare, rote Flüssigkeit mit einem pH im Bereich von 2,5 bis 3,5 und einer Osmolalität zwischen 270 mOsm/kg und 320 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxorubicin ist zur Behandlung der folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt,

Anwendungsbeispiele umfassen:

- Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)
- Mammakarzinom
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Intravesikal bei Harnblasenkarzinom
- Neoadjuvante und adjuvante Therapie von Osteosarkom
- Fortgeschrittenes Weichteilsarkom bei Erwachsenen
- Ewing-Sarkom
- Hodgkin-Krankheit
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Akute lymphatische Leukämie
- Akute Myeloblastenleukämie

- Fortgeschrittenes multiples Myelom
- Fortgeschrittenes oder rezidives Endometriumkarzinom
- Wilms-Tumor
- Fortgeschrittener papillärer/follikulärer Schilddrüsenkrebs
- Anaplastischer Schilddrüsenkrebs
- Fortgeschrittenes Neuroblastom

Doxorubicin wird häufig in kombinierten Chemotherapien mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln eingesetzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Doxorubicin zur Injektion sollte nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes, der in der Anwendung zytotoxischer Therapie umfangreiche Erfahrung hat, verabreicht werden. Des Weiteren müssen Patienten während der Behandlung sorgfältig und regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Risikos einer oft letalen **Kardiomyopathie** sollten vor jeder Anwendung die Risiken und Nutzen für den jeweiligen Patienten abgewogen werden.

Doxorubicin wird intravenös und intravesikal verabreicht und darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal gegeben werden. Doxorubicin kann intravenös als Bolusgabe innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde oder als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden verabreicht werden.

Die Verabreichung der Lösung erfolgt über den Schlauch einer frei fließenden intravenösen Infusion von physiologischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) innerhalb von 2 bis 15 Minuten. Dadurch wird das Risiko von Thrombophlebitis oder perivenöser Extravasation vermindert, was zu schwerer lokaler Zellulitis, Blasenbildung und Gewebenekrose führen kann. Eine direkte intravenöse Injektion wird aufgrund des Risikos einer Extravasation, die selbst bei ausreichendem Blutrückfluss bei Nadelaspiration auftreten kann, nicht empfohlen.

Intravenöse Verabreichung:

Die Dosierung von Doxorubicin ist abhängig von Behandlungsplan, Allgemeinzustand und vorausgehender Therapie des Patienten. Das Dosierungsschema der Verabreichung von Doxorubicin-Hydrochlorid variiert je nach Indikation (solide Tumore oder akute Leukämie) und gemäß der An-

wendung in dem spezifischen Behandlungsregime (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln oder als Bestandteil von interdisziplinären Verfahren, die eine Kombination von Chemotherapie, chirurgischem Eingriff und Strahlentherapie sowie Hormontherapie einschließen).

Monotherapie

Die Dosierung wird im Allgemeinen aufgrund der Körperoberfläche (mg/m²) berechnet. Auf dieser Basis wird bei Anwendung von Doxorubicin als Monotherapie eine Dosis von 60 - 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen empfohlen.

Kombinationstherapie

Bei Verabreichung von Doxorubicin-Hydrochlorid in Kombination mit anderen krebsbekämpfenden Arzneimitteln mit überschneidender Toxizität, wie hoch dosierten i.v. Cyclophosphamiden oder verwandten Anthrazyklinen wie Daunorubicin, Idarubicin und/oder Epirubicin, sollte die Dosierung von Doxorubicin auf 30-60 mg/m² alle 3 - 4 Wochen reduziert werden.

Bei Patienten, die nicht die volle Dosis erhalten können (z. B. in Fällen von Immunsuppression, hohem Alter), beträgt die alternative Dosis 15-20 mg/m² Körperoberfläche pro Woche.

Intravesikale Verabreichung:

Doxorubicin kann als intravesikale Instillation zur Behandlung oberflächlicher Blasenkarzinome oder als Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion (T.U.R) bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko verabreicht werden. Die empfohlene Dosis Doxorubicin-Hydrochlorid bei lokaler intravesikaler Therapie eines oberflächlichen Harnblasentumors ist die Instillation von 30-50 mg in 25-50 ml physiologischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) zur Injektion. Die optimale Konzentration beträgt ca. 1 mg/ml. Im Allgemeinen sollte die Lösung für 1-2 Stunden in der Blase verbleiben. Während dieser Zeit sollte der Patient alle 15 Minuten um 90° gedreht werden. Um eine unerwünschte Verdünnung mit Urin zu vermeiden, sollte der Patient 12 Stunden vor der Behandlung keine Flüssigkeiten zu sich nehmen (dies sollte die Urinproduktion auf ca. 50 ml/h reduzieren). Abhängig davon, ob die Behandlung therapeutisch oder prophylaktisch ist, kann die Instillation gegebenenfalls im Abstand von 1 Woche bis zu 1 Monat wiederholt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da Doxorubicin-Hydrochlorid hauptsächlich über die Leber und die Galle ausgeschieden wird, kann die Eliminierung des Arzneimittels bei Patienten mit Leberfunktions- oder Gallenabflussstörung gegebenenfalls vermindert sein und kann schwere sekundäre Auswirkungen zur Folge haben.

Die allgemein empfohlene Dosierungsanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung basiert auf der Serumbilirubin-Konzentration:

Serumbilirubin	Empfohlene Dosis
20-50 Mikromol/L	½ der Normaldosis
> 50 Mikromol/L	¼ der Normaldosis

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Doxorubicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min) sollten nur 75% der geplanten Dosis verabreicht werden.

Zur Vermeidung einer Kardiomyopathie wird empfohlen, dass die kumulative Gesamt-Lebenszeitdosis von Doxorubicin (einschließlich verwandter Arzneimittel wie Daunorubicin) 450-550mg/m² Körperoberfläche nicht überschreiten sollte. Bei Patienten mit gleichzeitiger Herzerkrankung, die **Strahlentherapie des Mediastinums und/oder Herzens erhalten, einer Vorbehandlung mit Alkylierungsmitteln sowie Hochrisiko-Patienten (mit arterieller Hypertonie > 5 Jahre, mit vorbestehendem koronaren, valvulären oder myokardialen Herzschaden, Alter über 70 Jahre)** sollte eine maximale Gesamtdosis von 400 mg/m² Körperoberfläche nicht überschritten werden. Die Herzfunktion dieser Patienten sollte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Kindern

Bei Kindern ist die Dosierung gegebenenfalls zu reduzieren. Bitte beziehen Sie sich auf Behandlungsprotokolle und die entsprechende Fachliteratur.

Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten muss gegebenenfalls eine verminderte Anfangsdosis oder ein verlängertes Dosisintervall in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Doxorubicinhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile.

Kontraindikationen bei intravenöser Verabreichung:

- Überempfindlichkeit gegen Anthrazendione oder andere Anthrazykline
- Ausgeprägte andauernde Myelosuppression und/oder schwere Stomatitis verursacht durch vorausgehende Behandlung mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder Strahlentherapie.
- Vorbehandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Doxorubicin und/oder anderen Anthrazyklinen (z. B. Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin) und Anthrazendionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Allgemeine Infektion
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Arrhythmien, Herzversagen, vorbestehender Myokardinfarkt, akute entzündliche Herzerkrankung.
- Erhöhte Blutungsneigung
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)

Kontraindikationen bei intravesikaler Anwendung:

- Invasive Tumore, welche die Harnblase durchdrungen haben (> T1)
- Harnblasenentzündung
- Hämaturie
- Probleme bei der Einführung eines Harnblasenkatheters (z. B. bei großen intravesikalen Tumoren)
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)
- Harnwegsinfektionen

Doxorubicin darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Doxorubicin Injektion sollte nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes, der in der intravenösen oder intravesikalen Anwendung zytotoxischer Therapie Erfahrung hat, verabreicht werden. Doxorubicinhydrochlorid kann die Toxizität anderer Therapien zur Krebsbekämpfung verstärken. Vor allem bei älteren Patienten, Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung oder Knochenmarkdepression oder Patienten, die zuvor mit Anthrazyklinen behandelt wurden oder, die Strahlentherapie des Mediastinums erhalten haben, sollte eine sorgfältige Überwachung möglicher klinischer Komplikationen erfolgen.

Der Beginn einer Therapie mit Doxorubicin erfordert enge Beobachtung des Patienten sowie umfangreiche Laboruntersuchungen. Daher wird empfohlen, dass der Patient zumindest während der Anfangsphase der Behandlung in ein Krankenhaus eingewiesen wird. Doxorubicin kann während der Dauer der Anwendung möglicherweise Infertilität verursachen.

Vor Behandlungsbeginn mit Doxorubicin, sollten Patienten sich von den akuten Toxizitäten vorausgegangener zytotoxischer Therapien (wie Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und allgemeinen Infektionen) erholt haben.

Die folgenden Kontrolluntersuchungen werden vor und während der Behandlung mit Doxorubicin empfohlen (wie oft diese durchgeführt werden, ist abhängig vom Allgemeinzustand, der Dosis und der Begleitmedikation):

- Röntgenaufnahmen der Lungen und des Brustkorbs sowie EKG
- Regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion (LVEF mittels z. B. EKG, UKG und MUGA Scan)
- Tägliche Überprüfung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, SGPT, SGOT, LDH, Bilirubin, Harnsäure.

Behandlungskontrolle

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mittels konventioneller Untersuchungen von AST, ALT, ALP und Bilirubin die Leber- und Nierenfunktion zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kontrolle der linksventrikulären Funktion

Um die Kontrolle des Herzzustands des Patienten zu optimieren, sollte eine Analysis der LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) mittels Ultraschall oder Herzsintigraphie durchgeführt werden. Diese Kontrolle sollte vor Behandlungsbeginn und nach jeder akkumulierten Dosis von ca. 100 mg/m² ausgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Herzfunktion

Bei der Therapie mit Anthrazyklinen besteht das Risiko von Kardiotoxizität, die sich durch frühe (d.h. akute) oder späte (d.h. verzögerte) Ereignisse manifestieren kann.

Frühe (d.h. Akute) Ereignisse: Die frühe Form der Kardiotoxizität von Doxorubicin besteht hauptsächlich in

Sinustachykardien und/oder EKG-Abweichungen wie unspezifischen Änderungen der ST-Strecke und der T-Welle. Des Weiteren wurden Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen und Kamertachykardie, Bradykardie sowie AV- und Schenkelblock berichtet. Diese Symptome weisen im Allgemeinen auf eine akute vorübergehende Toxizität hin. Diese Wirkungen sind in der Regel nicht prädiktiv für die nachfolgende Entstehung einer verzögerten Kardiotoxizität und sind im Allgemeinen kein wesentlicher Faktor für die Erwägung des Absetzens der Behandlung mit Doxorubicin. Abflachen und Erweiterung des QRS-Komplexes über die normalen Werte hinaus können auf eine durch Doxorubicinhydrochlorid verursachte Kardiomyopathie hinweisen. Bei Patienten mit einem normalen LVEF-Ausgangswert (=50%) deutet eine 10%ige Verringerung des absoluten Wertes oder das Unterschreiten des 50%-Schwellenwertes in der Regel auf Herzfunktionsstörungen hin. In solchen Situationen sollte die Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sorgfältig beachtet werden.

Späte (d.h. verzögerte) Ereignisse: Eine verzögerte Form der Kardiotoxizität tritt im Allgemeinen im späteren Verlauf der Therapie mit Doxorubicin oder 2-3 Monate nach Behandlungsende auf. Es wurden jedoch auch spätere Ereignisse, mehrere Monate oder Jahre nach Abschluss der Therapie, berichtet. Die spät auftretende Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome von kongestiver Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, lageabhängigem Ödem, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Ascites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Weniger akute Auswirkungen wie Perikarditis/Myokarditis wurden ebenfalls berichtet. Eine lebensbedrohende kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form der durch Anthrazykline verursachten Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative Dosis-beschränkende Toxizität des Arzneimittels.

Die Herzfunktion sollte vor Behandlungsbeginn mit Doxorubicin kontrolliert, und während der gesamten Behandlungsdauer beobachtet werden, um das Risiko einer schweren Funktionsstörung des Herzens zu reduzieren. Das Risiko kann durch regelmäßige Kontrolle der LVEF während der Behandlung vermindert werden, mit sofortigem Abbruch der Doxorubicin-Gabe beim ersten Anzeichen einer

eingeschränkter Funktion. Eine geeignete quantitative Methode zur wiederholten Überprüfung der Herzfunktion (LVEF-Bestimmung) stellt die Multigate Radionuclid-Angiographie (MUGA) oder die Echokardiographie (ECHO) dar. Besonders bei Patienten mit Risikofaktoren einer erhöhten Kardiotoxizität wird die Ausgangsbewertung des Herzens mittels EKG und entweder MUGA oder ECHO empfohlen. Wiederholte LVEF-Bestimmungen durch MUGA oder ECHO sollten insbesondere bei höheren, kumulativen Anthrazyklin-Dosen durchgeführt werden. Das bei der Ausgangskontrolle eingesetzte Verfahren sollte während des gesamten Beobachtungszeitraums verwendet werden.

Die Wahrscheinlichkeit kongestiver Herzinsuffizienz, die bei einer kumulativen Dosis von 300 mg/m² auf etwa 1% bis 2% geschätzt wird, steigt langsam bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 450-550 mg/m². Danach erhöht sich das Risiko kongestiver Herzinsuffizienz stark und es wird empfohlen, eine kumulative Höchstdosis von 550 mg/m² nicht zu überschreiten. Wenn bei dem Patienten andere potenzielle Risikofaktoren von Kardiotoxizität bestehen (Anamnese von Herz-Kreislauf-Erkrankung, vorausgegangene Therapie mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen, vorherige oder gleichzeitige Radiotherapie des Mediastinal-/Perikardbereichs sowie Begleittherapie mit Arzneimitteln, welche die Kontraktionsfähigkeit des Herzens unterdrücken können, einschließlich Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil), kann die durch Doxorubicin bewirkte Kardiotoxizität schon bei niedrigeren kumulativen Dosen eintreten. Daher sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden.

Bei Kindern und Jugendlichen besteht ein erhöhtes Risiko einer verzögerten Kardiotoxizität nach der Verabreichung von Doxorubicin. Bei Frauen könnte das Risiko höher sein als bei Männern. Zur Überwachung dieser Wirkung werden regelmäßige Nachuntersuchungen der Herzfunktion empfohlen.

Es besteht die Möglichkeit, dass die Toxizität von Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen additiv ist.

Leberfunktion

Doxorubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System ausgeschieden. Vor und während der Behandlung mit Doxorubicin sollte das Ge-

samtbilirubin im Serum überprüft werden. Bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin kann es zur langsameren Clearance des Arzneimittels zusammen mit einer Zunahme der Gesamtoxizität kommen. Für diese Patienten werden niedrigere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten Doxorubicin nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Hämatologische Toxizität

Doxorubicin kann Myelosuppression verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Vor und während eines jeden Behandlungszyklus mit Doxorubicin sollten hämatologische Profile erstellt werden, einschließlich des Differenzialblutbilds. Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die Hauptmanifestation einer durch Doxorubicin ausgelösten hämatologischen Toxizität und ist die häufigste akute Dosis-beschränkende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie erreichen im Allgemeinen den Nadir zwischen Tag 10 und 14 nach Verabreichung des Medikaments; in den meisten Fällen erreicht die Leukozyten-/Neutrophilenzahl bis zum 21. Tag wieder den Normalwert. Falls sich die Blutwerte nicht normalisieren, sollte Dosisreduzierung oder Verlängerung des Dosisintervalls in Betracht gezogen werden. Des Weiteren können Thrombozytopenie und Anämie auftreten. Die klinischen Auswirkungen einer schweren Myelosuppression umfassen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder Tod.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase wurde bei mit Anthrazyklinen (einschließlich Doxorubicin) behandelten Patienten festgestellt. Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn solche Arzneimittel in Kombination mit anderen DNA-schädigenden Antineoplastika verabreicht werden, nach einer Vorbehandlung mit zytotoxischen Arzneimitteln oder wenn die Dosis der Anthrazykline erhöht wurde. Diese Leukämien haben eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren.

Intravesikale Verabreichung

Die intravesikale Verabreichung von Doxorubicin kann gegebenenfalls Symptome von chemisch induzierter Zystitis (d.h. Dysurie, Miktionshäufigkeit, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Nekrose der Harnblasenwand) verursachen. Besondere Vorsicht ist im Fall von Problemen bei der Katheterisierung (d.h. urethrale Obstruktion,

die durch Eindringen eines intravesikal Tumors bedingt wird) erforderlich. Bei Tumoren, welche die Harnblase durchdrungen haben (> T1), ist die intravesikale Verabreichung kontraindiziert.

Die intravesikale Applikation sollte bei Patienten mit invasiven Tumoren, welche die Harnblasenwand durchdrungen haben, Harnwegsinfektionen und entzündlichen Erkrankungen der Harnblase nicht in Betracht gezogen werden.

Kontrolle der Serum-Harnsäure:
Während der Therapie kann der Harnsäuregehalt des Blutes erhöht sein. Im Fall einer Hyperurikämie sollte eine harnsäuresenkende Therapie eingeleitet werden.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduzierung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Auswirkungen
Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen.
Hinweis: Doxorubicin sollte bei Entzündungen, Geschwüren oder Diarrhö nicht verabreicht werden.

Extravasation
Eine perivenöse Fehlinjektion führt zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis. Ein brennendes Gefühl im Bereich der Infusionskanüle lässt auf perivenöse Verabreichung schließen. Bei Auftreten einer Extravasation muss die Infusion oder Injektion umgehend abgebrochen werden; die Kanüle sollte erst nach einer Weile und nach kurzer Aspiration entfernt werden. Die intravenöse Infusion von Dexrazoxan nicht später als 6 Stunden nach der Extravasation einleiten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Dexrazoxan bzgl. Dosierung und weiteren Informationen). Im Fall, dass Dexrazoxan kontraindiziert ist, wird die topische Applikation von 99%igem Dimethylsulfoxid (DMSO) auf einen Bereich zweimal so groß wie die betroffene Stelle empfohlen (4 Tropfen pro 10 cm² Hautoberfläche). Dies wird dreimal täglich für mindestens 14 Tage wiederholt. Falls erforderlich, sollte Debridement in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der antagonistischen Wirkung sollte die Stelle nach der Anwendung von DMSO gekühlt werden (Vasokonstriktion gegenüber Vasodilatation), z. B. zur Schmerzlinderung. DMSO nicht bei Patienten anwenden, die Dexrazoxan zur Behandlung einer durch Anthrazykline verursachten Extravasation erhalten. Andere Maß-

nahmen sind in der Fachliteratur umstritten und haben keinen konkreten Nutzen.

Strahlentherapie

Durch Strahlentherapie induzierte Toxizitäten (Herzmuskel, Schleimhaut, Haut und Leber) wurden ebenfalls berichtet. Bei Patienten mit vorausgegangener, gleichzeitiger oder geplanter Radiotherapie muss besondere Vorsicht walten. Diese Patienten sind dem Risiko lokaler Reaktionen im Bestrahlungsbereich (Recall-Phänomen) bei der Anwendung von Doxorubicin-Hydrochlorid besonders ausgesetzt. Schwere, manchmal tödliche, Lebertoxizität (Leberschädigung) wurde in diesem Zusammenhang berichtet. Vorausgehende medikamentöse Strahlentherapie verstärkt die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Die kumulative Dosis von 400 mg/m² darf vor allem in diesem Fall nicht überschritten werden.

Infertilität

Doxorubicin kann genotoxische Wirkungen haben. Während der Dauer der Anwendung kann Doxorubicin Infertilität verursachen. Bei Frauen verursacht Doxorubicin möglicherweise Amenorrhö. Obwohl sich Ovulation und Menstruation nach Beendigung der Therapie anscheinend wieder normalisieren, kann es zu einem frühzeitigen Beginn der Menopause kommen. Frauen sollten während der Behandlung mit Doxorubicin und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger werden.

Doxorubicin ist mutagen und kann zu Chromosomenschäden der menschlichen Spermatozoen führen. Eine dauerhafte Oligospermie oder Azoospermie ist möglich; dennoch wurde in manchen Fällen berichtet, dass sich die Spermienzahl normalisiert. Dies kann mehrere Jahre nach Therapieende eintreten. Männliche Patienten, die mit Doxorubicin behandelt werden, sollten wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Ihnen wird des Weiteren empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen. Aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität aufgrund der Therapie mit Doxorubicin sollten sie sich hinsichtlich einer Kryokonservierung (bzw. Kryopräservierung) von Sperma vor der Behandlung beraten lassen.

Therapien zur Krebsbekämpfung:

Doxorubicin kann die Toxizität anderer Therapien zur Krebsbekämpfung verstärken. Die Verschlimmerung von Cyclophosphamid-induzierter hämorrhagischer Zystitis und erhöhte Lebertoxizität durch 6-Mercaptopurin wurden berichtet. Wie bei anderen zytotoxischen Arzneimitteln wurden auch für Doxorubicin Thrombophlebitis und thromboembolische Ereignisse einschließlich Lungenembolie (in manchen Fällen tödlich) berichtet.

hagischer Zystitis und erhöhte Lebertoxizität durch 6-Mercaptopurin wurden berichtet. Wie bei anderen zytotoxischen Arzneimitteln wurden auch für Doxorubicin Thrombophlebitis und thromboembolische Ereignisse einschließlich Lungenembolie (in manchen Fällen tödlich) berichtet.

Impfungen:

Dieses Arzneimittel wird im Allgemeinen nicht in Kombination mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen empfohlen.

Der Kontakt mit Personen, die vor Kurzem gegen Polio geimpft wurden, sollte vermieden werden. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika einschließlich Doxorubicin beeinträchtigt ist, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Abgetötete oder deaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann aber vermindert sein.

Sonstige:

Bei adipösen Patienten (d.h. >130% ideales Körpergewicht) ist die systemische Clearance von Doxorubicin vermindert (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlysesyndrom:

Doxorubicin kann infolge des beträchtlichen Purinabbaus, der den medikamenteninduzierten raschen Zerfall der Tumorzellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), Hyperurikämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Therapiebeginn sollten Blutharnsäurespiegel, Kalium, Calciumphosphat und Kreatinin überprüft werden. Hydratation, Harn-Alkalinisierung und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Verhinderung einer Hyperurikämie können potenzielle Komplikationen des Tumorlyse-Syndroms vermindern.

Ein stechendes oder brennendes Gefühl an der Injektionsstelle kann eine leichte Extravasation anzeigen. Wenn Extravasation vermutet wird oder auftritt, sollte die Injektion abgebrochen und in einem anderen Blutgefäß erneut gestartet werden. Das Kühlen der Stelle für 24 Stunden kann die Beschwerden lindern. Der Patient sollte mehrere Wochen sorgfältig überwacht werden. Chirurgische Maßnahmen können erforderlich sein.

Doxorubicinhydrochlorid kann eine Rotfärbung des Urins verursachen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies gesundheitlich unbedenklich ist.

Bei Vorliegen oder Auftreten von Knochenmarkdepression oder Geschwüren in den Wangen sollte die Dosierung nicht wiederholt werden. Dem Letzteren kann möglicherweise ein brennendes Gefühl der Wangenschleimhaut als warnendes Zeichen vorausgehen. Bei Vorhandensein dieser Beschwerden ist die Wiederholung der Verabreichung nicht empfohlen.

Doxorubicin Accord enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Milliliter.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorherige oder gleichzeitige Anwendung anderer Anthrazykline oder potenziell kardiotoxischer Arzneimittel (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid oder Paclitaxel) oder Arzneimittel, welche die Herzfunktion beeinträchtigen (wie Calcium-Antagonisten) erhöht die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Wenn Doxorubicin zusammen mit den oben erwähnten Arzneimitteln angewendet wird, muss die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden.

Die Verabreichung von Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) wird mit einem hohen kardiotoxischen Risiko assoziiert. Trastuzumab und Anthrazykline sollten vorerst nicht als Kombinationspräparate eingesetzt werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien mit Überwachung der Herzfunktion. Die Anwendung von Anthrazyklinen nach Abschluss einer Therapie mit Trastuzumab kann ein erhöhtes Risiko von Kardiotoxizität zur Folge haben. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt ungefähr 28-38 Tage, und das Arzneimittel kann bis zu 27 Wochen lang im Blut zirkulieren. Wenn möglich sollte zwischen dem Ende der Therapie mit Trastuzumab und dem Behandlungsbeginn mit Anthrazyklinen ein ausreichend langes Intervall (bis zu 27 Wochen) liegen. Die sorgfältige Überwachung der Herzfunktion ist unbedingt erforderlich.

Die Lebertoxizität von Doxorubicin kann durch andere hepatotoxische Behandlungsformen (z. B. 6-Mercaptopurin) verstärkt sein.

Doxorubicin wird über Cytochrom P450 (CYP450) metabolisiert und ist ein Substrat für den Pgp Transporter. Gleichzeitige Verabreichung des Hemmstoffs von CYP450 und/oder

Pgp kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Doxorubicin und somit erhöhte Toxizität zur Folge haben. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung eines Induktors von CYP450, wie Rifampicin und Barbiturate, die Plasmakonzentrationen von Doxorubicin vermindern und die Wirksamkeit reduzieren.

Ciclosporin, ein Hemmstoff von CYP3A4 und Pgp, bewirkt die Zunahme der AUC von Doxorubicin und Doxorubicinol um 55% bzw. 350%. Bei dieser Kombination ist gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich. Von Cimetidin wurde des Weiteren gezeigt, dass es die Plasma-Clearance von Doxorubicin reduziert und die AUC erhöht.

Paclitaxel kurz vor Doxorubicin verabreicht, kann die Clearance vermindern und die Plasmakonzentrationen von Doxorubicin erhöhen. Manche Angaben deuten darauf hin, dass diese Wechselwirkung weniger ausgeprägt ist, wenn Doxorubicin vor Paclitaxel verabreicht wird.

Barbiturate können zu einer beschleunigten Plasma-Clearance von Doxorubicin führen, während die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin in niedrigere Plasma-Phenytoinspiegel resultieren kann.

Nach der gleichzeitigen Verabreichung von Doxorubicin und Ritonavir wurden erhöhte Serumkonzentrationen von Doxorubicin berichtet.

In Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Auswirkungen der Doxorubicin-Therapie vermehrt sein. Nekrosen des Dickdarms mit massiver Blutung und schweren Infektionen können bei einer Kombinationstherapie mit Cytarabin entstehen.

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

Während der Doxorubicin-Therapie kann eine ausgeprägte Nephrotoxizität von Amphotericin B auftreten.

Da Doxorubicin rasch abgebaut und überwiegend über die Gallenwege ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Verabreichung von bekannten hepatotoxischen Chemotherapeutika (z. B. Mercaptopurin, Methotrexat, Streptozocin) möglicherweise die Toxizität von Doxorubicin infolge der verminderten hepatischen Clearance des Arzneimittels steigern. Wenn die Begleittherapie mit hepatotoxischen Arzneimitteln unbedingt erforderlich

ist, muss die Dosierung von Doxorubicin angepasst werden.

Doxorubicin ist eine hochwirksame, radiosensibilisierende Substanz ("Radiosensibilisator") und das verursachte Recall-Phänomen kann lebensbedrohend sein. Jede vorausgehende, gleichzeitige oder anschließende Bestrahlungstherapie kann die Kardio- oder Hepatotoxizität von Doxorubicin erhöhen. Dies gilt ebenfalls für gleichzeitige Behandlungen mit kardio- oder hepatotoxischen Arzneimitteln.

Eine durch vorangegangene Behandlung mit Cyclophosphamid verursachte hämorrhagische Zystitis kann durch Doxorubicin verschlimmert werden.

Die Behandlung mit Doxorubicin kann zu gesteigerten Harnsäurewerten im Serum führen; daher kann eine Dosisanpassung von Harnsäure senkenden Arzneimitteln erforderlich sein.

Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin reduzieren.

Während der Doxorubicin-Behandlung sollten Patienten keine aktiven Impfungen erhalten und zudem den Kontakt mit Personen vermeiden, die kürzlich gegen Polio geimpft wurden.

In einer klinischen Studie wurde beobachtet, dass sich die AUC von Doxorubicin bei Gabe mit Sorafenib 400 mg zweimal täglich um 21% erhöhte. Die klinische Bedeutung dieses Befunds ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Doxorubicin wurde im fetalen Gewebe (Leber, Nieren, Lungen) in Konzentrationen gefunden, welche die im mütterlichen Plasma mehrfach überschreiten, was darauf schließen lässt, dass es die Plazenta passiert. In Tierversuchen zeigte Doxorubicin embry-, fet- und teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3) und hat sich beim Ames-Test als stark mutagen erwiesen. Zytostatische Arzneimittel sollten während der Schwangerschaft 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 der Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da die Anwendung von Doxorubicin-

Hydrochlorid während der Stillzeit kontraindiziert ist, muss vor einer Behandlung mit Doxorubicin ihr nicht beinhalten werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Aus Sicherheitsgründen sollten Männer mit Kinderwunsch vor einer Behandlung mit Doxorubicin ihr nicht beinhaltenes Spermium konservieren lassen sowie während und bis zu 6 Monate nach der Therapie keine Kinder zeugen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 6 Monate nach der Doxorubicin-Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung benutzen.

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

Aufgrund des häufigen Vorkommens von Übelkeit und Erbrechen wird das Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Doxorubicin treten oft Nebenwirkungen auf. Diese sind teilweise so schwerwiegend, dass der Patient sorgfältig beobachtet werden muss. Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen sind abhängig von der Geschwindigkeit der Verabreichung und der Dosierung. Knochenmarkssuppression ist eine akute Dosis-limitierende jedoch vorübergehende Nebenwirkung. Als klinische Folgen einer Knochenmarks-/hämatologischen Toxizität können Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septi-

scher Schock, Hämorrhagie, Gewebehypoxie oder Tod auftreten. Übelkeit und Erbrechen sowie Alopezie werden bei fast allen Patienten beobachtet.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden in Verbindung mit einer Doxorubicin-Therapie berichtet:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100 bis <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
- Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)
- nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht geschätzt werden).

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Unbekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis, Septikämie			
Gutartige und bösartige Neubildungen			Sekundäre akute myeloische Leukämie in Kombination mit antineoplastischen Arzneimitteln, welche die DNS schädigen (siehe Abschnitt 4.4) Tumorlyse-Syndrom	Akute lymphozytäre Leukämie und akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Knochenmarkssuppression, Leukopenie und Neutropenie			Thrombozytopenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Dehydratation		Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Konjunktivitis	Keratitis und Tränenbildung
Herzkrankungen	Kardiomyopathie, (2%: z. B. reduzierte LVEF, Dyspnoe)			Arrhythmie, asymptotische Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion und kongestive Herzinsuffizienz Kardiotoxizität kann sich durch Tachykardie manifestieren, u. a. supraventrikuläre Tachykardie und Änderungen im EKG (z. B. Sinustachykardie, Tachyarrhythmie, ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block und Schenkelblock). Bei Patienten mit Herzfunktionsstörungen ist Sorgfalt geboten und eine routinemäßige EKG-Überwachung wird empfohlen.
Gefäßerkrankungen		Phlebitis		Thrombophlebitis;

				Thromboembolie, Hitzewallungen, Schock
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit; Erbrechen; Schleimhautentzündung/Stomatitis; Durchfall	Magen-Darm-Blutungen, Abdominalschmerzen: Ulzeration der Schleimhaut im Mund, Rachen, Ösophagus und Gastrointestinaltrakt können in Kombination mit Cytarabin auftreten, Ulzeration und Nekrose des Colon besonders des Blinddarms wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.5)		Ösophagitis, Magenerosionen, Kolitis, Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				Bronchospasmus, Strahlenpneumonitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Juckreiz, lokale Überempfindlichkeitsreaktion im Bereich der Strahlentherapie (Recall-Phänomen)	Urtikaria, Exanthem, lokale erythematöse Reaktionen entlang der für die Injektion verwendeten Vene, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Onycholyse	Gewebehypoxie, Erythem der Akren und plantar-palmare Dysästhesie, Photosensibilität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Lokale Reaktionen (chemisch induzierte Zystitis) können bei intravesikularer Behandlung auftreten (d.h. Dysurie erhöhte Miktionshäufigkeit, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Nekrose der Blasenwand)			akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Amenorrhö, Oligospermie, Azoospermie (Siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			anaphylaktische Reaktionen, Fieber, Schwindel	Ein stechendes oder brennendes Gefühl am Verabreichungsort (siehe Abschnitt 4.4) Krankheitsgefühl/Schwäche, Asthenie, Schüttelfrost
Leber- und Gallenerkrankungen				Lebertoxizität, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme.
Chirurgische und medizinische Eingriffe				Extravasation kann schwere Zellulitis, Blasenbildung und lokale Gewebenekrose verursachen, die möglicherweise chirurgische Maßnahmen benötigen (einschließlich Hauttransplantationen) (siehe Abschnitt 4.4)

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

Es wurde nachgewiesen, dass Einzeldosen von 250 mg und 500 mg Doxorubicin tödlich waren. Akute Überdosierung von Doxorubicin kann im Allgemeinen 10 bis 15 Tage nach der Überdosierung zu einer Myelosuppression (besonders Leukopenie und Thrombozytopenie) und akuten Veränderungen des Herzens führen, die innerhalb von 24 Stunden auftreten können. Die Gegenmaßnahmen umfassen intravenöse Gaben von Antibiotika, Transfusion von Granulozyten und Thrombozyten und Schutzisolation des Patienten sowie Behandlung der kardiologischen Effekte. Die Verlegung des Patienten in einen sterilen Raum sowie die Gabe eines hämopoetischen Wachstumsfaktors sollten in Erwägung gezogen werden.

Akute Überdosierung mit Doxorubicin führt außerdem zu toxischen Effekten auf den Gastrointestinaltrakt (insbesondere Mukositis). Diese treten im Allgemeinen schon früh nach der Gabe des Arzneimittels auf, aber die meisten Patienten erholen sich innerhalb von drei Wochen wieder davon.

Chronische Überdosierung mit einer kumulativen Dosis von mehr als 550 mg/m² erhöht das Risiko einer Kardiomyopathie und kann zu einer Herzinsuffizienz führen.

Verzögertes Herzversagen kann bis zu 6 Monate nach der Überdosierung auftreten. Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und bei Auftreten von Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz konventionell behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthracycline und verwandte Substanzen

ATC-Code: L01DB01

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig erforscht. Man geht davon aus, dass Doxorubicinhydrochlorid seine antineoplastische Wirkung über verschiedene zytotoxische Wirkungsmechanismen ausübt, besonders Interkalation in die DNS, Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS, reactive oxygen species). Sie haben alle eine schädigende Wirkung auf die DNS-Synthese: Interkalation der Doxorubicin-Moleküle führt zur Hemmung der RNS und DNS-Polymerase durch Beeinträchtigung der Basenerkennung und Frequenzspezifität. Die Blockierung der Topoisomerase II bewirkt Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS-Helix. Spaltung der DNS wird auch durch die chemische Reaktion mit stark reaktiven Sauerstoffverbindungen wie dem Hydroxyl-Radikal OH[•] verursacht. Dies hat Mutagenese und chromosomale Abweichungen zur Folge.

Die Spezifität der durch Doxorubicin ausgelösten Toxizität scheint im Wesentlichen mit der proliferativen Aktivität des normalen Gewebes zusammenzuhängen. Daher sind hauptsächlich Knochenmark, Gastrointestinaltrakt und Keimdrüsen beeinträchtigt.

Eine bedeutende Ursache des Therapieversagens bei Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen ist die Resistenzentwicklung. Um die zelluläre Resistenz gegen Doxorubicin zu überwinden, wurde die Anwendung von Calcium-Antagonisten wie Verapamil in Erwägung gezogen, da die Zellmembran das Primärziel ist. Verapamil hemmt den langsamen Kanal des Calcium-Transports und kann die zelluläre Aufnahme von Doxorubicin erhöhen. Eine Kombination von Doxorubicin und Verapamil wird mit schweren kardiotoxischen Effekten assoziiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Doxorubicin rasch aus dem Blut eliminiert und weitgehend in die Gewebe einschließlich Lungen, Leber, Herz, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Nieren verbreitet. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 25 Liter. Der Grad der Proteinbindung beträgt 60-70%.

Doxorubicin passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke, obwohl beim Vorliegen von Gehirnmastasen oder leukämischer zerebraler Dissemination höhere Werte erreicht werden können. Doxorubicin wird rasch in den Aszites verbreitet, wo höhere Konzentrationen erreicht werden als im Plasma. Doxorubicin wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Elimination

Die Elimination von Doxorubicin aus dem Blut verläuft triphasisch mit mittleren Halbwertszeiten von 12 Minuten (Verbreitung), 3,3 Stunden und ca. 30 Stunden. Doxorubicin wird in der Leber rasch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das pharmakologisch wirksame Doxorubicinol. Andere Metaboliten sind Deoxyrubicin Aglykon, Glucuronid und Sulfatkonjugat. Innerhalb von 7 Tagen werden ca. 40 bis 50% der Dosis biliär eliminiert, wobei etwa die Hälfte als unverändertes Arzneimittel und der Rest als Metaboliten ausgeschieden wird. Lediglich 5-15% der verabreichten Dosis wird im Urin eliminiert.

Besondere Patientengruppen

Da die Eliminierung von Doxorubicin hauptsächlich hepatisch ist, führt eine Leberfunktionsstörung zu verlangsamter Ausscheidung und infolgedessen erhöhter Retention und Akkumulation in Plasma und Gewebe. Eine Dosisreduzierung wird generell empfohlen.

Obwohl die renale Elimination bei Doxorubicin unbedeutend ist, kann schwere Nierenfunktionsstörung die Gesamtausscheidung beeinträchtigen und erfordert Dosisreduzierung.

In einer Studie an adipösen Patienten (>130% des idealen Körpergewichts) war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Normalgewicht die Clearance von Doxorubicin reduziert und die Halbwertszeit erhöht. Bei adipösen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Bei Krebspatienten wird Doxorubicin zu Adriamycinol reduziert, einem aktiven zytotoxischen Wirkstoff. Diese Reduktion scheint durch zytoplasmische NADPH-abhängige Aldo-Keto-Reduktasen katalysiert zu werden, die in allen Geweben vorkommen und eine wichtige Rolle bei der Pharmakokinetik von Doxorubicin insgesamt spielen.

In den meisten Geweben vorhandene mikrosomale Glycosidasen spalten Doxorubicin und Adriamycinol in inaktive Aglycone. Die Aglycone können anschließend eine O-Demethylierung

mit nachfolgender Konjugation an Sulfat- oder Glucuronidester unterlaufen und über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus der Literatur bekannte tierexperimentelle Studien zeigen, dass Doxorubicin die Fertilität beeinflusst und embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen ist. Andere Daten weisen darauf hin, dass Doxorubicin mutagen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure (37%)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Doxorubicin sollte nicht mit Heparin oder 5-Fluorouracil in einer Infusion gemischt werden, da dies zu Ausflockung bzw. Zersetzung führen kann. Anhaltender Kontakt mit jeglicher alkalischen Lösung sollte vermieden werden, da dies die Hydrolyse des Arzneimittels zur Folge hat. Bis genaue Angaben zur Kompatibilität über die Mischbarkeit vorliegen, sollte Doxorubicin nicht mit anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 genannten vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflaschen: 18 Monate

Angebrochene Durchstechflaschen: Nach dem ersten Öffnen der Durchstechflasche sofort verbrauchen.

Zubereitete Infusionslösungen: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung und Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung bis zu 28 Tage bei 2 – 8°C und bis zu 7 Tage bei 25°C bei Zubereitung in vor Licht geschützten Glasbehältnissen nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung sind Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor Gebrauch die Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, außer die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validiert keimfreien Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bezüglich der Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml:
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 5 ml zylindrischen Durchstechflasche Typ I aus Klarglas, versiegelt mit Chlorbutylkautschuk-Stopfen und pinkfarbener Flip-off-Aluminiumkappe.

10 ml:
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 10 ml zylindrischen Durchstechflasche Typ I aus Klarglas, versiegelt mit Chlorbutylkautschuk-Stopfen und pinkfarbener Flip-off-Aluminiumkappe.

25 ml:
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 30-ml-Durchstechflasche Typ I aus klarem Pressglas, versiegelt mit Chlorbutylkautschuk-Stopfen und pinkfarbener Flip-off-Aluminiumkappe.

50 ml:
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 50-ml-Durchstechflasche Typ I aus klarem Pressglas, versiegelt mit Chlorbutylkautschuk-Stopfen und pinkfarbener Flip-off-Aluminiumkappe.

100 ml:
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 100-ml-Durchstechflasche Typ I aus klarem Pressglas, versiegelt mit Chlorbutylkautschuk-Stopfen und pinkfarbener Flip-off-Aluminiumkappe.

Packungsgrößen:
1 × 5-ml-Durchstechflasche
1 × 10-ml-Durchstechflasche
1 × 25-ml-Durchstechflasche
1 × 50-ml-Durchstechflasche
1 × 100-ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Doxorubicin ist eine hochwirksame zytotoxische Substanz, die nur von

Fachpersonal, das in der sicheren Anwendung des Präparates geschult ist, verordnet, zubereitet und verabreicht werden kann. Bei der Handhabung, Zubereitung und Entsorgung von Doxorubicin sollten die folgenden Richtlinien beachtet werden.

Zubereitung

1. Das Personal sollte in der entsprechenden Handhabung geschult sein.
2. Schwangere sollten nicht mit diesem Arzneimittel in Berührung kommen.
3. Das Personal sollte beim Umgang mit Doxorubicin Schutzkleidung tragen: Schutzbrille, Kittel, Einmalhandschuhe und Schutzmaske.
4. Alle zur Verabreichung oder Reinigung verwendeten Artikel, einschließlich Handschuhe, sollten in einem Abfallbeutel zur Entsorgung von Sondermüll zur Hochtemperatur-Verbrennung (700°C) gegeben werden.
5. Alle zur Reinigung verwendeten Materialien sollten wie oben beschrieben entsorgt werden.
6. Nach Entfernen der Handschuhe immer die Hände waschen.

Verunreinigung

1. Im Fall von Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut, die betroffene Stelle gründlich mit Wasser und Seife oder Natriumbicarbonatlösung waschen. Allerdings nicht die Haut durch Gebrauch einer Handwaschbürste aufscheuern. Eine milde Creme kann verwendet werden, um das vorübergehende stechende Gefühl der Haut zu behandeln.
2. Bei Kontakt mit dem Auge, das Augenlid zurückhalten und das Auge mindestens 15 Minuten mit reichlich Wasser oder normaler physiologischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) spülen. Danach einen Arzt oder Augenfacharzt konsultieren.
3. Im Fall von Verschütten oder Auslaufen mit 1%iger Natriumhypochloritlösung oder am einfachsten mit einem Phosphatpuffer (pH>8) behandeln, bis die Lösung entfärbt ist. Dazu ein Tuch oder einen Schwamm benutzen, der in dem dazu vorgesehen Bereich aufbewahrt wird. Zweimal mit Wasser ausspülen. Alle Tücher in eine Plastiktüte geben und zur Verbrennung verschließen.

Anwendung:

Die intravenöse (i.v.) Verabreichung von Doxorubicin muss sorgfältig ausgeführt werden. Es ist ratsam, das

Arzneimittel über den Schlauch einer frei fließenden intravenösen physiologischen Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) innerhalb von 2 bis 15 Minuten zu geben. Dieses Verfahren reduziert das Risiko einer Thrombose und perivenösen Extravasation, die zu schwerer Zellulitis, Blasenbildung und Gewebenekrose führen, und spült zudem die Vene nach der Verabreichung.

Reste des Arzneimittels sowie sämtliche Materialien, die bei der Verdünnung und Verabreichung verwendet wurden, müssen entsprechend krankenhausblicher Standardverfahren für zytotoxische Stoffe in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für die Entsorgung von Sondermüll vernichtet werden.

Entsorgung

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Beachten Sie die Richtlinien zur Handhabung zytotoxischer Substanzen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul. Nr. 75982.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Februar 2012
Datum der Verlängerung der Zulassung:
27. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

11/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig