



Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxorubicin Aurobindo 50 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 2 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rotes, kompaktes Aggregat oder Fragment mit einem porösen Aussehen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxorubicin Aurobindo wird angewendet zur Behandlung von:

- kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Brustkrebs
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- zur intravesikalen Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasentumore 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
- Hodgkin-Lymphome
- hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Remissionsinduktion und Konsolidierung bei akuter lymphatischer Leukämie
- fortgeschrittene myeloische Leukämie
- fortgeschrittenes multiples Myelom
- fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom
- Wilms-Tumor (im Stadium II bei hochmalignen Varianten, alle fortgeschrittenen Stadien (III - IV))
- fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- fortgeschrittenes Neuroblastom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom

Doxorubicin wird häufig als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie mit anderen Zytostatika in etablierten Therapie-Protokollen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Doxorubicin sollte nur von Ärzten, die in der Tumorthherapie erfahren sind, durchgeführt werden. Desweiteren müssen Patienten während der Behandlung sorgfältig und regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Risikos einer letalen Kardiomyopathie, sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis eines jeden Patienten sorgfältig vor der Verabreichung abgewogen werden.

Die verdünnte Lösung wird in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion über 3 - 5 Minuten injiziert.

Diese Methode minimiert das Risiko zur Entwicklung einer Thrombose und perivenösen Paravasation, was zu schwerer Zellgewebsentzündung, Blasenbildung und Gewebekrose führen kann (für Hinweise zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

Die Administrationsrate hängt von der Größe der Vene und der Dosierung ab. Eine direkt intravenöse Injektion wird wegen des Risikos einer Extravasation, die sogar bei ausreichendem Blutrückfluss nach Nadelaspiration auftreten kann, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Intravenöse Anwendung:

Die Dosierung von Doxorubicinhydrochlorid hängt vom Dosierungsregime, dem Allgemeinzustand und den vorangegangenen Behandlungen des Patienten ab.

Es gibt diverse Dosierungsregime:

Die empfohlene Dosierung beträgt 60 - 75 mg/m² Körperoberfläche als Einzeldosis i. v. oder in Teildosierungen über 2 - 3 aufeinander folgende Tage alle 3 Wochen. Patienten mit Knochenmarksdepression sollten die geringere Dosierung verabreicht bekommen.

Wenn Doxorubicinhydrochlorid zusammen mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte die Dosierung auf 30 - 60 mg/m² Körperoberfläche alle 3 Wochen reduziert werden.

Für Patienten, die nicht die gesamte Dosis verabreicht bekommen können (z. B. aufgrund einer Immunsuppression, ältere Patienten), ist 15 - 20 mg/m² Körperoberfläche pro Woche eine alternative Dosierung.

Um eine Kardiomyopathie zu vermeiden, wird empfohlen, eine über die Lebenszeit kumulative Dosis an Doxorubicinhydrochlorid (einschließlich verwandter Arzneimittel wie z. B. Daunorubicin) von 450 - 550 mg/m² Körperoberfläche nicht zu überschreiten.

Wenn Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit eine Bestrahlung des Mediastinums und/oder des Herzens vor Behandlung mit Alkylantien erhalten oder gleichzeitig potentiell kardiotoxische Substanzen verabreicht werden, sowie bei anderen Hochrisiko-Patienten (vorbestehende arterielle Hypertonie > 5 Jahre, vorbestehende koronare, valvuläre oder myokardiale Schädigung, Alter > 70 Jahre), so sollte die maximale kumulative Gesamtdosis 400 mg/m² KOF nicht übersteigen und die Herzfunktion sollte bei diesen Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Im Falle einer verminderten Leberfunktion, sollte die Dosierung entsprechend der folgenden Angaben verringert werden.

Serumbilirubin	Empfohlene Dosierung
20 - 50 micro mol/L	½ normale Dosierung
> 50 micro mol/L	¼ normale Dosierung

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

Nierenfunktionsstörung

Im Falle einer Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 10 ml/min sollte 75 % der kalkulierten Dosis verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Da bei Kindern ein erhöhtes Risiko einer kardialen Toxizität, insbesondere einer besonders späten Toxizität, besteht, sollte die Dosierung reduziert werden.

Mit Myelotoxizität, mit einem Tiefpunkt 10 - 14 Tage nach Beginn der Behandlung, sollte gerechnet werden. Die maximale kumulative Dosis bei Kindern beträgt 400 mg/m².

Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten sollte eine verringerte Anfangsdosis oder ein verlängerter Zeitraum zwischen den Dosen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Intravesikale Anwendung:

Doxorubicinhydrochlorid kann als intravesikale Instillation zur Behandlung eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms und zur Vorbeugung eines Rückfalls nach transurethraler Resektion (TUR) gegeben werden.

Die empfohlene Dosierung zur Behandlung eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms beträgt 30 - 50 mg gelöst in 25 - 50 ml isotonischer Kochsalzlösung pro Instillation. Die optimale Konzentration beträgt 1 mg/ml. Die Lösung sollte für 1 - 2 Stunden in der Harnblase verweilen. Während dieser Zeit sollte der Patient alle 15 Minuten um 90° gedreht werden. Um eine unerwünschte Verdünnung mit Urin zu vermeiden, muss der Patient

Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



darüber informiert werden, dass er für einen Zeitraum von 12 Stunden vor der Verabreichung keine Flüssigkeit mehr zu sich nimmt (dies sollte die Bildung von Urin auf ca. 50 ml/Stunde reduzieren). Die Verabreichung kann in einem Intervall von einer Woche bis zu einem Monat, abhängig davon ob die Behandlung therapeutisch oder prophylaktisch erfolgt, wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Anthrazendione oder andere Anthrazykline.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Kontraindikationen bei intravenöser Anwendung

- ausgeprägte andauernde Myelosuppression und/oder schwere Stomatitis, verursacht durch vorausgehende Behandlung mit anderen zytostatischen Arzneimitteln und/oder Strahlentherapie
- Vorbehandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Doxorubicin und/oder anderen Anthrazykline (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

Kontraindikation 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)
- Harnwegsinfektionen

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 Knochenmarksdepression oder Patienten, die zuvor mit Anthrazykline 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.

Doxorubicin ist mutagen, genotoxisch und teratogen.

Vor Beginn der Behandlung mit Doxorubicin sollte sich der Patient von den toxischen Auswirkungen (wie z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierten Infektionen) einer vorangegangenen zytotoxischen Behandlung erholt haben.

Vor oder während der Behandlung mit Doxorubicin werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

- Thorax-Röntgenaufnahme
- EKG
- Regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion (linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) z. B. mittels EKG, UKG und MUGA Scan)
- Tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differentialblutbild, SGPT, SGOT, LDH, Bilirubin, Harnsäure

Behandlungskontrolle

Vor Therapiebeginn sollte die Leberfunktion durch Anwendung üblicher Tests wie AST, ALT, ALP und Bilirubin, sowie die Nierenfunktion überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kontrolle der linksventrikulären Herzfunktion

Untersuchungen der LVEF mittels Ultraschall oder Herzsintigrafie sollten zur Optimierung des Herzstatus der Patienten durchgeführt werden. Diese Kontrolle sollte jeweils vor Beginn der Therapie und nach jeder akkumulierten Dosis von ungefähr 100 mg/m² erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Herzfunktion

Anthrazykline können kardiotoxisch sein. Die kardiotoxischen Nebenwirkungen können sich in zwei Erscheinungsformen, frühe bzw. akute Ereignisse (Soforttyp) oder späte bzw. verzögerte Ereignisse (Spättyp), manifestieren.

Frühe (d. h. Akute) Ereignisse:

Eine frühe Kardiotoxizität von Doxorubicin ist hauptsächlich durch Sinustachykardie und/oder EKG-Veränderungen wie unspezifische ST-T-Wellen Veränderung gekennzeichnet.

Über Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen und ventrikulärer Tachykardien, Bradykardie, sowie über atrioventrikulären Block und Rechtsschenkelblock wurde berichtet.

Diese Symptome deuten generell auf eine akute transiente 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 Erzeugung des Absetzens der Behandlung mit Doxorubicin. Eine Abflachung und Aufweitung des QRS-Komplexes unterhalb der normalen Grenzen kann auf eine durch Doxorubicinhydrochlorid erzeugte Kardiomyopathie hinweisen. Als Regel gilt, dass bei Patienten mit einem normalen LVEF-Basiswert (= 50 %) eine 10%ige Reduzierung des absoluten Werts oder ein Abfall unter die 50 %-Grenze eine kardiologische Dysfunktion anzeigt. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sorgfältig bedacht werden.

Späte (d. h. Verzögerte) Ereignisse:

Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich spät im Verlauf der Behandlung mit Doxorubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Beendigung der Behandlung. Aber auch späte Ereignisse, einige Monate oder Jahre nach Abschluss der Behandlung, wurden berichtet.

Die späte Kardiotoxizität manifestiert sich durch eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) und/oder Zeichen und Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödeme, Ödeme, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmen. Subakute Effekte wie Perikarditis/Myokarditis wurden ebenfalls berichtet. Eine lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerwiegendste Form einer anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und zeigt die kumulative dosislimitierende Toxizität der Substanz.

Vor Beginn der Behandlung mit Doxorubicin sollte die Herzfunktion der Patienten überprüft werden. Während der Behandlung muss die Herzfunktion überwacht werden, um das Risiko des Auftretens von kardialen Schäden zu minimieren. Das Risiko kann durch eine regelmäßige Kontrolle der LVEF während der gesamten Therapie reduziert werden. Beim ersten Anzeichen von Funktionsbeeinträchtigungen muss die Therapie umgehend abgebrochen werden. Für die regelmäßige Beurteilung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) werden MUGA-Scans (multi-gated radionuclide angiography) oder Echokardiographie empfohlen. Eine Beurteilung der kardiologischen Ausgangslage mittels EKG und MUGA-Scan oder Echokardiographie wird empfohlen. Dies gilt besonders bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität. Eine wiederholte MUGA oder Echokardiographie Bestimmung der LVEF sollte



Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

durchgeführt werden, besonders mit höherer, kumulativer Anthrazyklindosis. Die Kontrollmethode sollte während des follow-up gleich bleiben.

Die Wahrscheinlichkeit eine kongestive Herzinsuffizienz zu entwickeln, die bei einer kumulativen Dosis von 300 mg/m² auf 1 % - 2 % geschätzt wird, steigt langsam bis zu einer kumulativen Dosis von 450 - 550 mg/m² an. Danach steigt das Risiko zur Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz steil an und es wird empfohlen die maximale kumulative Dosis von 550 mg/m² nicht zu überschreiten. Sollte der Patient andere Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität aufweisen (kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte, eine vorangegangene Therapie mit anderen Anthrazyklinen oder Anthrachinonen, vorherige oder gleichzeitige Strahlentherapie des mediastinalen/perikardialen Bereichs und gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit der Eigenschaft kardiologische Kontraktionen zu unterdrücken, einschließlich Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil), kann eine Kardiotoxizität durch Doxorubicinhydrochlorid bereits bei einer geringeren kumulativen Dosis auftreten und die kardiologische Funktion sollte 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 ist möglich, dass die Toxizität von Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthrachinonen additiv ist.

Leberfunktion

Doxorubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System ausgeschieden. Das Gesamterumbilirubin sollte vor und während der Behandlung mit Doxorubicin überwacht werden. Bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin kann es zu einer langsameren Clearance des Arzneimittels kommen, was zu einer Erhöhung der Gesamtoxizität führen kann. Bei diesen Patienten ist eine geringere Dosierung angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion sollten nicht mit Doxorubicin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hämatologische Toxizität

Doxorubicin kann zu einer Myelosuppression führen (siehe Abschnitt 4.8). Das hämatologische Profil sollte vor und während jedes Therapiezyklus mit Doxorubicin ermittelt werden – einschließlich der Differentialbestimmung der weißen Blutkörperchen. Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die überwiegende Manifestation einer durch Doxorubicin hervorgerufenen hämatologischen

Toxizität und ist die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie erreichen im Allgemeinen den Nadir zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung des Arzneimittels. Die Anzahl der weißen Blutzellen und der Neutrophilen gehen nach ungefähr 3 Wochen wieder auf den Normalwert zurück. Wenn sich die Blutwerte nicht normalisieren, sollte die Dosierung reduziert werden oder das Dosierungsintervall erhöht werden. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Die klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression sind Fieber, Infektionen, Sepsis, septischer Schock, Blutungen, Gewebehypoxie oder Tod.

Sekundäre Leukämie

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen (einschließlich Doxorubicin) behandelt wurden, wurde über sekundäre Leukämie, mit oder ohne prä-leukämische Phasen berichtet.

Eine sekundäre Leukämie ist häufiger, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit anderen DNA-schädigenden antineoplastischen Substanzen verabreicht werden, wenn die Patienten stark mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt wurden oder wenn die Dosen der Anthrazyklone erhöht wurden. Diese Leukämie kann eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben.

Intravesikale Verabreichung

Die intravesikale Verabreichung von Doxorubicin kann zu Symptomen einer Zystitis führen (d. h. Dysurie, häufiges Wasserlassen, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Nekrose der Harnblasenwand).

Besondere Aufmerksamkeit ist bei Katheterproblemen erforderlich (z. B. Harnröhrenobstruktion verursacht durch die Invasion eines intravesikalen Tumors).

Eine intravesikale Verabreichung ist bei Tumoren, die die Harnblase penetriert haben, kontraindiziert (außerhalb T1). Die intravesikale Verabreichung sollte nicht bei Patienten mit invasiven Tumoren, die die Harnblasenwand bereits penetriert haben, bei Harnwegsinfektionen und Entzündungen der Harnblase angewendet 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 Anthrazyklone verursachten Extravasation erhalten. Andere Maßnahmen sind in der Fachliteratur umstritten und haben keinen konkreten Nutzen.

Strahlentherapie

Durch Strahlentherapie induzierte Toxizitäten (Herzmuskel, Schleimhaut, Haut und Leber) wurden ebenfalls berichtet. Besondere Vorsicht ist zwingend bei Patienten erforderlich, die vorher eine Bestrahlung erhalten haben, die gleichzeitig eine Strahlentherapie erhalten oder für die eine Strahlentherapie geplant ist. Diese Patienten haben ein besonderes Risiko für lokale Reaktionen im Bereich des Strahlungsfeldes (Recall-Phänomen), wenn Doxorubicinhydrochlorid angewendet wird. Schwere, manchmal tödliche Hepatotoxizität (Leberschäden) wurden für diese Kombinationen berichtet. Eine vorhergehende Bestrahlung des Mediastinums erhöht die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Die kumulative Dosis von 400 mg/m² darf besonders in diesem Fall nicht überschritten werden.

Fertilität

Doxorubicin kann die Fertilität von Männern und Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6). Männliche Patienten, die ein Kind zeugen möchten, sollten sich wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit aufgrund der Therapie mit Doxorubicin vor der Einleitung der Therapie beraten lassen.

Empfängnisverhütung

Doxorubicin ist mutagen und teratogen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden, während sie oder ihr männlicher

Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Partner Doxorubicin erhalten, und in den sechs Monaten nach dem Absetzen der Doxorubicin-Therapie. Wenn eine Frau während der Schwangerschaft Doxorubicin erhält oder schwanger wird, während sie oder ihr Partner das Arzneimittel anwendet, sollte eine genetische Beratung erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.6).

Krebstherapien

Doxorubicin kann die Toxizität anderer Krebstherapien verstärken. Über eine Verschlimmerung einer cyclophosphamid-induzierten hämorrhagischen Zystitis und eine erhöhte Hepatotoxizität von 6-Merkaptopurin wurde berichtet. Wie bei anderen zytotoxischen Stoffen auch, wurde über Thrombophlebitis und thromboembolische Phänomene, einschließlich pulmonare Embolie (in einigen Fällen tödlich) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Impfstoffe

Generell wird die Kombination von Doxorubicin mit lebenden attenuierten Impfstoffen nicht empfohlen. Der Kontakt zu Personen, die kürzlich 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.

Tumorlyse-Syndrom

Doxorubicin kann eine Hyperurikämie als Folge eines extensiven Purinabbaus infolge der arzneimittelinduzierten, schnellen Lyse der neoplastischen Zellen (Tumorlyse-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8) hervorrufen. Harnsäurespiegel im Blut, Kalium, Calciumphosphat und Kreatinin sollten nach Behandlungsbeginn gemessen werden. Hydratation, Harnalkalisierung und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vorbeugung einer Hyperurikämie können die mögliche Komplikation durch ein Tumorlyse-Syndrom minimieren.

Extravasation

Ein stechendes oder brennendes Gefühl am Verabreichungsort kann ein geringes Ausmaß an Extravasation bedeuten. Wenn eine Paravasation vermutet wird oder auftritt, sollte die Injektion beendet und in einem anderen Blutgefäß neu gestartet werden. Eine Kühlung der betroffenen Stelle für 24 Stunden kann das Unwohlsein reduzieren. Der Patient sollte sorgfältig über einige Wochen kontrolliert werden. Chirurgische Maßnahmen können notwendig sein.

Sonstiges

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion können Dosisreduktionen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Bei Vorliegen oder Auftreten von Knochenmarksdepression 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 Aurobindo enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), das allergische Reaktionen (auch Spätreaktionen) hervorrufen kann sowie in seltenen Fällen eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kardiotoxizität von Doxorubicin wird durch vorangehende oder gleichzeitige Anwendung anderer Anthrazykline oder anderer potentiell kardiotoxischer Arzneimittel (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid oder Paclitaxel) oder anderer Arzneimittel, die die Herzfunktion (wie Calciumantagonisten) beeinflussen, verstärkt. Wenn Doxorubicin zusammen mit den oben genannten Stoffen angewendet wird, muss die kardiologische Funktion besonders sorgfältig beobachtet werden.

Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen kardiotoxischen Risiko verbunden. Trastuzumab und Anthrazykline sollten gegenwärtig nicht zusammen angewendet werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien, in denen die Herzfunktion überwacht wird. Die Anwendung von Anthrazyklinen nach Beendigung einer Trastuzumabtherapie kann ein erhöhtes Risiko kardialer Toxizität beinhalten. 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 der Beendigung der Trastuzumabtherapie und vor Beginn der Anthrazyklintherapie ein ausreichend langer Zeitraum (bis zu 22 Wochen) liegen. Eine sorgfältige Überwachung der kardiologischen Funktion ist zwingend erforderlich.

Die Hepatotoxizität von Doxorubicin kann durch andere hepatotoxische Behandlungsmodalitäten verstärkt werden (z. B. 6-Merkaptopurin).

Doxorubicin wird durch Cytochrom P450 (CYP450) metabolisiert und ist ein Substrat für den Pgp-Transporter. Die gleichzeitige Gabe von CYP450-

Inhibitoren und/oder Pgp kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Doxorubicin und dadurch zu einer erhöhten Toxizität führen. Umgekehrt kann die gleichzeitige Gabe von CYP450-Induktoren, wie Rifampicin und Barbituraten, die Plasmakonzentration von Doxorubicin und die Wirksamkeit reduzieren.

Ciclosporin, ein CYP3A4- und Pgp-Inhibitor, erhöhte die AUC von Doxorubicin um 55 % und von Doxorubicinol um 350 %. Die Kombination kann eine Dosisanpassung erforderlich machen. Es wurde zudem gezeigt, dass Cimetidin die Plasmaclearance reduziert und die AUC von Doxorubicin erhöht.

Wenn Paclitaxel kurz vor Doxorubicin gegeben wird, kann dieses zu einer verringerten Clearance und einer erhöhten Plasmakonzentration von Doxorubicin führen. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass diese Interaktion weniger ausgeprägt ist, wenn Doxorubicin vor Paclitaxel verabreicht wird.

Barbiturate können zu einer beschleunigten Plasmaclearance von Doxorubicin führen, während die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin in einem geringeren Phenytoin Plasmaspiegel resultiert.

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

Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin und Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen einer Doxorubicin-Therapie verstärkt werden.

Es kann zu einer Nekrose des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren Infektionen in Verbindung mit einer Kombinationstherapie mit Cytarabin kommen.

Clozapin kann das Risiko einer schweren hämatologischen Toxizität von Doxorubicin erhöhen.

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

Da Doxorubicin rasch metabolisiert wird und vorwiegend durch das biliäre System eliminiert wird, kann die gleichzeitige Einnahme von bekannten hepatotoxischen chemotherapeutischen Stoffen (z. B. Mercaptopurin, Methotrexat, Streptozocin) möglicherweise aufgrund der reduzierten hepatischen Clearance des Arzneimittels, die Toxizität von Doxorubicin erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit hepatotoxischen Arzneimitteln angezeigt ist, muss die Dosis von Doxorubicin angepasst werden.

Doxorubicin ist ein starker, radiosensibilisierender Stoff („Radiosensitizer“) und die dadurch verursachten Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Jede vorangegangene, gleichzeitige oder folgende



Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Strahlentherapie kann die Kardi- oder Hepatotoxizität von Doxorubicin verstärken. Dies gilt auch für eine gleichzeitige Behandlung mit kardiotoxischen oder hepatotoxischen Arzneimitteln.

Doxorubicin kann zu einer Verschlimmerung einer hämorrhagischen Zystitis, ausgelöst durch eine vorangehende Cyclophosphamid-Therapie, führen.

Doxorubicin kann zu einem erhöhten Serum-Harnsäurewert führen. Daher kann eine Dosisanpassung der harnsäurereduzierenden Arzneimittel notwendig sein.

Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin verringern.

Während der Behandlung mit Doxorubicin sollten die Patienten nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden und der Kontakt mit kürzlich gegen Polio geimpften Personen sollte gemieden werden.

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

Doxorubicin ist mutagen und teratogen.

Kontrazeption

Doxorubicin kann genotoxische Wirkungen haben und zu schweren Geburtsschäden führen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden, während sie oder ihr männlicher Partner Doxorubicin erhalten, und in den sechs Monaten nach dem Absetzen der Doxorubicin-Therapie. Wenn eine Frau während der Schwangerschaft Doxorubicin erhält oder während der Einnahme schwanger wird, wird eine genetische Beratung empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bislang liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Doxorubicin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien hat Doxorubicin embryo-, fet- und teratogene Wirkungen gezeigt. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen und der Ergebnisse der Tierversuche sollte Doxorubicin während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, nicht angewendet werden. Im Allgemeinen sollten Zytostatika nur bei strenger Indikation während der Schwangerschaft verabreicht werden und der Nutzen für die Mutter gegen mögliche Gefahren für den Fötus abgewogen werden.

Stillzeit

Die Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid während der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da Doxorubicin in die Muttermilch übergeht. Daher muss das Stillen während der Behandlung mit Doxorubicin abgebrochen werden.

Fertilität

Bei Frauen kann Doxorubicin Amenorrhoe und Unfruchtbarkeit verursachen. Obwohl der Eisprung und die Menstruation nach Beendigung der Therapie wiederkehren, kann eine vorzeitige Menopause auftreten.

Doxorubicin ist mutagen und kann in menschlichen Spermatozoen Chromosomenschäden verursachen. Oligospermie oder Azoospermie kann permanent sein. Doxorubicin war in Tierversuchen für männliche Reproduktionsorgane toxisch, was zu Hodenatrophie, diffuser Degeneration der Samenkanälchen und Hypospermie führte.

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

Aufgrund des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen sollte vom Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Behandlung mit Doxorubicin kann häufig Nebenwirkungen verursachen und einige dieser Nebenwirkungen können so schwer ausfallen, dass eine sorgfältige Überwachung des Patienten erforderlich wird. Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen werden von der Geschwindigkeit der Verabreichung und der Dosierung beeinflusst. Eine Knochenmarksdepression ist eine akute dosislimitierende Nebenwirkung, die aber in den meisten Fällen vorübergehend ist. Klinische Konsequenzen einer Doxorubicin Knochenmarks-/hämatologischen Toxizität können Fieber, Infektionen, Sepsis, septischer Schock, Blutungen, Gewebhypoxie oder Tod sein. Bei fast allen Patienten wurde Übelkeit und Erbrechen sowie Alopezie gesehen.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Sonstige Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) kann allergische Reaktionen (auch Spätreaktionen) hervorrufen sowie in seltenen Fällen eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus).

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.

Eine akute Überdosierung mit Doxorubicin kann innerhalb von 10 - 15 Tagen nach der Überdosierung zu Myelosuppression (insbesondere Leukopenie und Thrombozytopenie) und akuten kardiologischen Veränderungen führen, die innerhalb von 24 Stunden auftreten können. Die Behandlung beinhaltet intravenöse Antibiotika, Granulozyten- und Thrombozytentransfusionen und Schutzisolation des Patienten sowie Behandlung der kardiologischen Effekte. Es sollte in Betracht gezogen werden, den Patienten in einen sterilen Raum zu verlegen und hämopoetische Wachstumsfaktoren einzusetzen.

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 kumulativen Dosen über 550 mg/m² erhöhen das Risiko für Kardiomyopathie und können zu Herzversagen führen.

Ein 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.

Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Tabelle 1: Nebenwirkungen

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis/Septikämie			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Sekundäre akute myeloische Leukämie in Kombination mit antineoplastischen Arzneimitteln, die die DNA beschädigen (siehe Abschnitt 4.4), Tumorlyse-Syndrom	Akute lymphozytäre Leukämie und akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Knochenmarksdepression, Leukopenie und Neutropenie			Thrombopenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Dehydratation		Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Konjunktivitis	Keratitis und Tränenbildung
Herzkrankungen	Kardiomyopathie (2 %; z. B. LVEF-Abfall, Dyspnö)			<p>Arrhythmie, asymptotische Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion und kongestive Herzinsuffizienz.</p> <p>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).</p> <p>Bei Patienten mit Herzfunktionsstörungen ist Sorgfalt geboten und eine routinemäßige EKG-Überwachung wird empfohlen.</p>
Gefäßerkrankungen		Phlebitis		Thrombophlebitis, Thromboembolismus, Hitzewallungen, Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				Bronchospasmus, Strahlenpneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautentzündung/Stomatitis, Durchfall	Gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen: Geschwürbildung der Schleimhäute in Mund, Rachen, der Speiseröhre und des Gastrointestinaltrakts können auftreten; in Kombination mit Cytarabin wurde von Ulzeration und Nekrose des Colons, insbesondere des Blinddarms berichtet (siehe Abschnitt 4.5)		Ösophagitis, Magenerosionen, Kolitis, Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen				Lebertoxizität, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme



Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Juckreiz, lokale hypersensitive Reaktion im Bereich der Bestrahlung (Recall-Phänomen)	Urtikaria, Exanthem, lokale erythematöse Reaktionen entlang der Vene welche zur Injektion genutzt wurde, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Onycholyse	Gewebehypoxie, Erythem der Akren und plantar-palmare Dysästhesie, Photosensibilität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Lokal Reaktionen (Zystitis) können bei intravesikaler Behandlung auftreten (d. h. Dysurie, Häufigkeit des Wasserlassens, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Nekrose der Harnblasenwand)			Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Fehlen der Menstruation, Oligospermie, Azoospermie (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Anaphylaktische Reaktionen, Fieber, Schwindel	Ein stechendes oder brennendes Gefühl an der Verabreichungsstelle (siehe Abschnitt 4.4), Krankheitsgefühl/Schwäche, Asthenie, Schüttelfrost
Chirurgische und medizinische Eingriffe				Paravasation kann zu schwerer Zellgewebsentzündung, Blasenbildung und lokaler Gewebenekrose führen, was chirurgische Maßnahmen erforderlich machen kann (einschließlich Hauttransplantationen) (siehe Abschnitt 4.4)

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrazykline und verwandte Substanzen

ATC Code: L01D B01

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazyklinantibiotika. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird vorausgesetzt, dass Doxorubicin seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen einsetzt, besonders durch Interkalation in die DNA, Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und Bildung einer reaktiven Sauerstoffspezies. Diese haben alle eine schädliche Wirkung auf die DNA-Synthese: Interkalation von Doxorubicin führt durch Störungen der Basenerkennung und Sequenzspezifität zur Hemmung von DNA- und RNA-Polymerase. Die Hemmung der Topoisomerase II führt zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA-Helix. Spaltung der DNA wird ebenfalls durch chemische Reaktionen mit sehr reaktiven

Sauerstoffarten, wie dem Hydroxyl-Radikal OH* hervorgerufen. Mutagenese und chromosomale Anomalien sind die Konsequenz.

Die Spezifität der Doxorubicintoxizität scheint in erster Linie mit der proliferativen Aktivität des gesunden Gewebes zusammen zu hängen. Entsprechend sind die Hauptverletzungen des gesunden Gewebes am Knochenmark, dem Gastrointestinaltrakt und den Keimdrüsen.

Ein wichtiger Grund für das Scheitern einer Behandlung mit Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen ist die Entwicklung von Resistenzen. In dem Versuch die zelluläre Resistenz von Doxorubicin zu überwinden wurde die Verwendung von Calciumantagonisten wie Verapamil in Betracht gezogen, da dessen Hauptangriffspunkt die Zellmembran ist. Verapamil hemmt den langsamen Calciumtransport und kann dadurch die zelluläre Einnahme von Doxorubicin erhöhen. Eine Kombination von Doxorubicin und Verapamil wird mit schweren kardiotoxischen Effekten in Verbindung gebracht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Doxorubicin schnell aus dem Blut entfernt und großflächig in das Gewebe einschließlich Lunge, Leber, Herz, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Nieren verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 25 Liter. Der Grad der Proteinbindung beträgt 60 - 70 %.

Doxorubicin passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Dennoch kann es im Falle von Metastasen im Gehirn oder bei leukämischer, zerebraler Ausbreitung zu höheren Werten in den Körperflüssigkeiten kommen. Doxorubicin wird schnell in die Ascites, wo höhere Konzentrationen als im Plasma erreicht werden, verteilt. Doxorubicin geht in die Muttermilch über.

Elimination

Die Elimination von Doxorubicin aus dem Blut verläuft dreiphasig mit einer mittleren Halbwertszeit von 12 Minuten (Verteilung), 3,3 Stunden und ungefähr 30 Stunden.

Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Die Metabolisierung von Doxorubicin erfolgt hauptsächlich in der Leber. Der wichtigste Metabolit ist das ebenfalls zytotoxisch aktive Doxorubicinol. Darüber hinaus wurden weitere Metaboliten gefunden wie Doxorubicin Aglycon, Glucuronid- und Sulfatkonjugat. Ungefähr 40 - 50 % der Dosis werden innerhalb von 7 Tagen in die Galle abgegeben, wobei ungefähr die Hälfte unverändert und der Rest als Metaboliten ausgeschieden werden. Nur 5 - 15 % der verabreichten Dosis werden über Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Da die Elimination von Doxorubicin hauptsächlich hepatisch erfolgt führt eine Leberinsuffizienz zu einer langsameren Ausscheidung und dadurch zu erhöhter Retention und Akkumulation in Plasma und Gewebe. Eine Dosisreduktion wird generell empfohlen.

Obwohl die Ausscheidung über die Nieren nur gering an der Elimination von Doxorubicin beteiligt ist, kann eine schwere Niereninsuffizienz Auswirkungen auf die gesamte Elimination haben und eine Dosisreduktion erforderlich machen.

In einer Studie mit adipösen Patienten (> 130 % des normalen Körpergewichts) war die Doxorubicin-Clearance reduziert und die Halbwertszeit im Gegensatz zu Normalgewichtigen Patienten der Kontrollgruppe erhöht. Bei adipösen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

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

In den meisten Geweben vorhandene mikrosomale Glycosidasen spalten Doxorubicin und Adriamycin in inaktive Aglycone. Die Aglycone können dann O-Demethylierung, gefolgt von Konjugation an Sulfat oder Glucuronidester und Ausscheidung in der Galle unterzogen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Publizierte Ergebnisse von Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass Doxorubicin die Fertilität beeinflusst und embryo- und fetotoxisch sowie teratogen ist. Weitere Daten zeigen, dass Doxorubicin mutagen wirkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Der Kontakt mit einer Lösung mit einem alkalischen pH-Wert sollte vermieden werden, da dies zu einer Hydrolyse des Arzneimittels führen kann. Aufgrund des Risikos von Ablagerungen sollte Doxorubicin nicht mit Heparin und 5-Fluorouracil gemischt werden. Zudem wird nicht empfohlen Doxorubicin zusammen mit anderen Arzneimitteln zu mischen, bis Daten über die spezifische Kompatibilität vorliegen.

Dieses Arzneimittel darf nicht zusammen mit anderen, ausgenommen der in Abschnitt 6.6 genannten, Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im ungeöffneten Behältnis: 4 Jahre.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische in-use Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde über 24 Stunden bei 25 °C und über 48 Stunden bei 2 - 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegen die in-use Lagerzeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 - 8 °C sein - außer die Verdünnung wurde unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der ersten Anwendung: keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, durchsichtige Glasflasche (Glastyp I) mit einem Brombutyl-Gummistopfen mit Silikat Füllung (Typ I) und Metallkappe mit Polypropylen-scheibe.

Die Durchstechflasche wird mit Plastikschutzhülle verpackt.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Doxorubicin ist ein starker zytotoxischer Wirkstoff und sollte nur durch Fachpersonal, welches bezüglich des sicheren Gebrauchs und der sicheren Verarbeitung ausreichend geschult wurde, verschrieben, hergestellt und verabreicht werden. Die folgenden

Richtlinien sollten bei der Handhabung, Verarbeitung und Entsorgung von Doxorubicin beachtet werden.

Zubereitung

1. Die Rekonstitution des Pulvers, der Transfer in die Spritze oder den Infusionsbeutel sollte nur in dafür gekennzeichneten Bereichen, vorzugsweise an einer Sterilbank, durchgeführt werden.
2. Das Personal muss adäquat durch angemessene Kleidung, Handschuhe, Masken und Augenprotektoren geschützt werden.
3. Schwangere Frauen müssen von der Arbeit mit Zytostatika ausgeschlossen werden.

Vorbereitung der Injektion

Der Inhalt der Durchstechflasche sollte mit Wasser zu Injektionszwecken oder Kochsalzlösung (0,9%ig) zu einer 2 mg/ml Lösung vermischt werden.

Verabreichung

Die intravenöse Verabreichung (iv) von Doxorubicin muss vorsichtig durchgeführt werden. Es ist ratsam, dass das Arzneimittel durch einen Schlauch mit einer frei laufenden 9 mg/ml (0,9%igen) Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5%igen) Glucoselösung innerhalb von 3 - 5 Minuten verabreicht wird.

Diese Methode verringert das Risiko von Thrombosen und perivenösem Blutaustritt ins Gewebe, was zu schwerer Zellgewebsentzündung, Blasenbildung und Gewebenekrose führen kann und zusätzlich kommt es zu einer Spülung der Vene nach Verabreichung.

Die Administrationsrate hängt von der Größe der Vene und der Dosierung ab. Eine direkt intravenöse Injektion wird wegen des Risikos einer Extravasation, die sogar bei ausreichendem Blutrückfluss nach Nadelaspiration auftreten kann, nicht empfohlen.

Verunreinigung

1. In dem Fall, dass das Arzneimittel mit der Haut oder den Augen in Kontakt kommt, muss der betroffene Bereich mit reichlich Wasser oder normaler 9 mg/ml (0,9%iger) Kochsalzlösung gewaschen werden. Eine sanfte Creme kann zur Behandlung der vorübergehend juckenden Hautpartie genommen werden. Wenn die Augen betroffen sind, sollte medizinischer Rat eingeholt werden.
2. In dem Fall, dass etwas verschüttet wird, sollte der Bereich mit einer 1%igen Natriumhypochloridlösung mit einem sterilen Tuch/Schwamm behandelt werden. Reinigen Sie den Bereich 2-mal und legen Sie alle Kleidung zur Verbrennung in eine Plastiktüte, die verschlossen wird.



Doxorubicin Aurobindo 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Entsorgung

Zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Altmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

70329.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Dezember 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

02.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig