

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid.
5 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthalten 10 mg Doxorubicinhydrochlorid.
10 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthalten 20 mg Doxorubicinhydrochlorid.
25 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthalten 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.
100 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthalten 200 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile:

1 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthält 3,54 mg Natrium.
5 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthalten 17,7 mg Natrium.
10 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthalten 35,4 mg Natrium.
25 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthalten 88,5 mg Natrium.
100 ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthalten 354,1 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, rote Lösung, pH = 2,7–3,3

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Mammakarzinom
- neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms
- fortgeschrittenes Weichteilsarkom des Erwachsenenalters
- kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Hodgkin-Lymphom
- hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie
- akute myeloblastische Leukämie
- fortgeschrittenes multiples Myelom
- fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom
- fortgeschrittenes oder rezidiertes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- systemische Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome
- intravesikale Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome nach transurethraler Resektion
- rezidiertes Ovarialkarzinom
- Wilms-Tumor (im Stadium II bei hochmalignen Varianten, alle fortgeschrittenen Stadien [III–IV])
- fortgeschrittenes Neuroblastom

Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Doxorubicinhydrochlorid sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten, in der zytotoxischen Therapie erfahrenen Arztes verabreicht werden. Die Patienten sind ferner während der Behandlung sorgfältig und häufig zu überwachen.

Auf Grund des Risikos einer häufig letal verlaufenden Kardiomyopathie sollten vor jeder Anwendung die Risiken und Vorteile für den einzelnen Patienten beurteilt werden.

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung die Leberfunktion unter Verwendung konventioneller Untersuchungen wie AST, ALT, ALP und Bilirubin zu messen sowie eine Messung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Beurteilung des Herzzustandes des Patienten sollte eine Untersuchung der LVEF unter Verwendung von Ultraschall oder Myokardszintigrafie durchgeführt werden. Diese Kontrolluntersuchung ist vor Beginn der Therapie und jeweils nach einer kumulativen Dosis von etwa 100 mg/m² (siehe Abschnitt 4.4) vorzunehmen.

Die intravenöse (i.v.) Verabreichung von Doxorubicin muss mit großer Sorgfalt gegeben werden und es ist ratsam, das Arzneimittel über den Schlauch einer gut laufenden intravenösen Infusion mit physiologischer Kochsalz- oder 5%iger Glukoselösung innerhalb von 3–5 Minuten zu geben. Diese Methode minimiert das Risiko der Entwicklung einer Thrombose oder einer perivenösen Extravasation, die zu schwerer Cellulitis, Vesikation und Gewebnekrose führen kann. Doxorubicin kann intravenös als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde oder als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden verabreicht werden. Eine direkte intravenöse Injektion wird wegen des Risikos einer Extravasation, die sogar bei ausreichendem Blutrückfluss nach Nadelaspiration auftreten kann, nicht empfohlen.

Doxorubicin darf nicht intramuskulär, subkutan, oral oder intrathekal verabreicht werden.

Intravenöse Verabreichung:

Die Dosierung wird üblicherweise auf Basis der Körperoberfläche berechnet (mg/m²). Das Dosierungsschema der Verabreichung von Doxorubicin kann der Indikation entsprechend (solide Tumoren oder akute Leukämie) und seiner Verwendung im spezifischen Behandlungsregime entsprechend (als Einzelsubstanz oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen oder als Bestandteil multidisziplinärer Vorgehensweisen, die die Kombination von Chemotherapie, chirurgischen Eingriffen, Bestrahlung und hormoneller Behandlung einschließen) variieren.

Monotherapie:

Die empfohlene Dosis beträgt 60–75 mg/m² Körperoberfläche i.v. als Einzeldosis oder als geteilte Dosen an 2–3 aufeinanderfolgenden Tagen, die intravenös in 21-tägigen Intervallen verabreicht werden. Dosierung und Dosierungsschema sind dem Behandlungsprotokoll entsprechend anzupassen. Zur genauen Information zur Dosierung wird

auf die aktuellen Behandlungsprotokolle verwiesen.

Kombinationstherapie:

Wird Doxorubicinhydrochlorid in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht, sollte die Dosis auf 30–60 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen reduziert werden.

Maximale kumulative Dosis:

Die maximale Gesamtdosis von 450–550 mg/m² Körperoberfläche sollte nicht überschritten werden (einschließlich der Anwendung von verwandten Arzneimitteln wie Daunorubicin).

Bei Patienten mit einer kardialen Begleiterkrankung, die eine Mediastinum- und/oder Herz-Bestrahlung erhalten, bei mit Alkylantien vorbehandelten Patienten sowie bei Hochrisiko-Patienten (d.h. Patienten mit arterieller Hypertonie für einen 5 Jahre übersteigenden Zeitraum, vorbestehender koronarer, valvulärer oder myokardialer Herzschädigung oder Patienten, die älter als 70 Jahre sind) sollte die maximale Gesamtdosis von 400 mg/m² nicht überschritten und die Herzfunktion dieser Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen:**Immunsupprimierte Patienten:**

Im Falle einer Immunsuppression sollte die Dosis reduziert werden; eine alternative Dosierung ist 15–20 mg/m² Körperoberfläche pro Woche.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei verminderter Leberfunktion ist die Dosis der folgenden Tabelle entsprechend zu reduzieren:

Serumbilirubin	empfohlene Dosis
20–50 µmol/L	½ der normalen Dosis
> 50–85 µmol/L	¼ der normalen Dosis
> 85 µmol/L	Behandlung abbrechen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (GFR weniger als 10 ml/min) sollten nur 75 % der geplanten Dosis verabreicht werden.

Patienten mit Risiko für Herzschädigung:

Patienten mit erhöhtem Kardiotoxizitätsrisiko sollten für eine Dauerinfusion einer Einzeldosis über 24 Stunden in Betracht gezogen werden statt einer Injektion. Auf diese Weise könnte ohne Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit eine Kardiotoxizität seltener sein. Bei diesen Patienten ist die Auswurfraction vor jedem Kurs zu bestimmen.

Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve ohne krankheitsbedingten Knochenmarkbefall:

Die Dosen können bei Patienten mit einer Behandlung mit myelosuppressiven Substanzen in der Vorgeschichte reduziert werden. Deren Knochenmarkreserve kann unzureichend sein.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten könnte die Dosis reduziert werden.

Pädiatrische Patienten:

Angeichts des erheblichen Risikos Doxorubicin-induzierter Kardiotoxizität im Kindes-

Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

TEVA

alter sind bestimmte maximale kumulative Dosen, die von dem Alter der Patienten abhängen, anzuwenden. Bei Kindern (unter 12 Jahren) beträgt die maximale kumulative Dosis in der Regel 300 mg/m², wohingegen die maximale kumulative Dosis bei Jugendlichen (über 12 Jahre) auf 450 mg/m² festgelegt ist. Für Kleinkinder sind die maximalen kumulativen Dosen unbestimmt, aber eine noch geringere Verträglichkeit wird angenommen.

Die Dosierung bei Kindern ist zu reduzieren, da diese ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko, insbesondere für eine Spättoxizität, haben. Mit Myelotoxizität ist zu rechnen, wobei der Nadir 10 bis 14 Tage nach Behandlungsbeginn auftritt. Es wird auf die aktuellen Behandlungsprotokolle und die Fachliteratur verwiesen.

Hinweis:

Die Dosierung von S-liposomalem Doxorubicin und (konventionellem) Doxorubicin ist unterschiedlich. Die beiden Formulierungen sind nicht austauschbar.

Intravesikale Verabreichung:

Zur Behandlung oberflächlicher Harnblasenkarzinome und zur Verhinderung von Rezidiven nach transurethraler Resektion (TUR) kann Doxorubicinhydrochlorid als intravesikale Instillation gegeben werden. Die empfohlene Dosis zur intravesikalen Behandlung oberflächlicher Harnblasenkarzinome per Instillation beträgt 30–50 mg in 25–50 ml physiologischer Kochsalzlösung. Die optimale Konzentration ist etwa 1 mg/ml. Die Lösung sollte 1–2 Stunden in der Blase verbleiben. Während dieser Zeit ist der Patient alle 15 Minuten um 90° zu drehen. Um eine unerwünschte Verdünnung mit dem Urin zu vermeiden, sollte der Patient informiert werden, für einen Zeitraum von 12 Stunden vor der Instillation nichts zu trinken (dies sollte die Urinproduktion auf etwa 50 ml/h reduzieren). Abhängig davon, ob die Behandlung therapeutisch oder prophylaktisch ist, kann die Instillation nach einem Intervall von 1 Woche bis 1 Monat wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Doxorubicin, anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen für die intravenöse Verabreichung:

- ausgeprägte persistierende Myelosuppression und/oder schwere Stomatitis verursacht durch vorhergehende zytotoxische Behandlung und/oder Bestrahlung (einschließlich Patienten mit hohem Blutungsrisiko)
- akute systemische Infektion
- schwer beeinträchtigte Leberfunktion
- schwere Arrhythmie, beeinträchtigte Herzfunktion, akuter Myokardinfarkt, vorhergehender Myokardinfarkt, akute entzündliche Herzerkrankung
- Vorbehandlung mit Anthrazyklinen mit kumulativer Höchstdosis
- Stillzeit

Gegenanzeigen für die intravesikale Verabreichung:

- invasive Tumoren, die die Harnblasenwand durchbrochen haben (jenseits Stadium T₁)
- Harnwegsinfektionen
- Harnblasenentzündungen
- Schwierigkeiten bei der Katheterisierung
- Hämaturie
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Warnhinweise:

Doxorubicin sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten, in der zytotoxischen Therapie erfahrenen Arztes verabreicht werden. Die Patienten sind ferner während der Behandlung sorgfältig und engmaschig zu überwachen.

Eine sorgfältige Kontrolle möglicher klinischer Komplikationen ist durchzuführen, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten mit einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte oder mit Knochenmarkdepression oder Patienten, die vorher mit Anthrazyklinen oder einer Bestrahlung im Mediastinum behandelt wurden.

Vor und während der Therapie mit Doxorubicin werden die folgenden Kontrolluntersuchungen empfohlen (wie häufig diese Untersuchungen ausgeführt werden müssen, ist abhängig von Allgemeinzustand des Patienten, der Dosis und der begleitend eingenommenen Medikation):

- Röntgenaufnahmen der Lunge und des Thorax und EKG
- regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (LVEF beispielsweise durch EKG, UKG und Radionuklidventrikulographie [MUGA])
- Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, AST, ALT, LDH, Bilirubin, Harnsäure.

Doxorubicin darf nicht intramuskulär, subkutan, oral oder intrathekal verabreicht werden.

Die Patienten sind darüber zu informieren, dass sich der Urin nach der Verabreichung rötlich verfärben kann.

Übelkeit, Erbrechen und Mucositis sind äußerst schwer und müssen angemessen behandelt werden.

Kardiotoxizität:

Bei Überschreiten der maximalen kumulativen Gesamtdosis (Erwachsene 550 mg/m² KOF, bei vorhergehender Thoraxbestrahlung oder begleitender Alkylanttherapie 400 mg/m² KOF) steigt die Häufigkeit einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie auch ohne vorbestehende Risikofaktoren rasch an. In Einzelfällen wurde eine Kardiotoxizität jedoch auch bei viel geringerer Gesamtdosis beobachtet. Nach einer kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² KOF besteht für die Patienten z. B. ein Risiko von etwa 5 %, eine schwere Herzinsuffizienz zu entwickeln.

Die kumulative Dosis ist bei der Anwendung des Arzneimittels bei Kindern zu berücksichtigen, die insgesamt niedrigere Lebensgesamtdosen tolerieren und durch zusätzliche Bestrahlungsbehandlungen, junges

Alter bei Therapiebeginn und aggressive Begleittherapien ein besonders hohes Risiko zur Folge haben, eine spät auftretende lebensbedrohliche kardiale Organtoxizität mit ventrikulärer Dysfunktion, Herzinsuffizienz und/oder Arrhythmien zu entwickeln. Darüber hinaus scheinen Mädchen gegenüber Jungen besonders prädisponiert eine spät auftretende Kardiotoxizität nach einer Doxorubicin-Therapie zu entwickeln.

Besondere Vorsicht ist auch bei Kindern jünger als 2 Jahre und bei Patienten mit kardiologischer Vorbehandlung (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz) sowie im zeitlichen Zusammenhang mit einer Hyperthermiebehandlung angezeigt.

Vor, während und nach einer Chemotherapie mit Doxorubicin sollte die Herzfunktion mittels EKG, ECHO und Radionuklidventrikulographie (MUGA) überwacht werden.

Myelosuppression:

Wenn eine gravierende Myelosuppression vorliegt, sollte Doxorubicin nicht angewendet werden; in diesem Fall ist eine Dosisreduktion oder Verschiebung der Verabreichung erforderlich.

Es ist darauf zu achten, sicher zu stellen, dass eine schwerwiegende Infektion und/oder Blutung schnell und wirksam behandelt werden kann. Bestehende Infektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Doxorubicin behandelt werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen.

Hinweis: Bei Vorliegen von Entzündungen, Ulzerationen oder Diarrhöen sollte Doxorubicin nicht angewendet werden.

Kontrolle der Blutwerte:

Vor jedem Behandlungszyklus sollten Gesamtleukozytenzahl und Leukozytendifferenzial, Erythrozyten- und Thrombozytenzahl bestimmt werden. Eine durch Doxorubicinhydrochlorid induzierte Knochenmarkdepression, die in erster Linie die Leukozyten betrifft, erfordert eine sorgfältige hämatologische Überwachung, da eine schwere Myelosuppression zu Superinfektionen und Blutungen führen kann. Bei zur Behandlung solider Tumoren empfohlenen Dosierungen kann eine schwere Leukopenie auftreten (während der Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid in der vollen Dosis ist mit einer Leukozytenzahl von 1000/mm³ oder niedriger zu rechnen). Die Leukopenie ist 10–14 Tage nach der Behandlung am stärksten ausgeprägt und hat sich in den meisten Fällen nach 21 Tagen normalisiert. Wenn die mehrkernigen Granulozyten weniger als 2000/mm³ betragen, darf die Behandlung nicht begonnen oder fortgesetzt werden. In Abhängigkeit von den Gegebenheiten kann dieser Wert bei der Behandlung akuter Leukämien niedriger angesetzt werden. Auf Grund des Risikos einer sekundären Leukämie nach Behandlung mit onkolytischen Substanzen sind außerdem regelmäßige hämatologische Untersuchungen erforderlich. Bei akuter Leukämie kann eine Remission erzielt werden, falls diese in einer frühen Phase diagnostiziert und mit entsprechenden Chemotherapieschemata behandelt wird.

Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Herzfunktionskontrolle:

Es besteht ein bekanntes Risiko für die Entwicklung einer Anthrazyklin-induzierten kumulativen dosisabhängigen Kardiomyopathie. Daher sollte eine kumulative Dosis von 450–550 mg/m² nicht überschritten werden. Bei darüberliegenden Dosen erhöht sich das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, beträchtlich. Eine Doxorubicin-induzierte Kardiotoxizität tritt in der Regel während der Behandlung oder innerhalb von zwei Monaten nach Absetzen der Behandlung auf, allerdings wurde das Auftreten von Spätkomplikationen (Monate bis Jahre nach Behandlung) berichtet. Daher sollte die Herzfunktion vor Beginn der Behandlung beurteilt und während der gesamten Behandlungsdauer sorgfältig überwacht werden. Vor und nach jedem Behandlungszyklus wird eine Elektrokardiografie empfohlen. EKG-Veränderungen wie abgeflachte oder negative T-Wellen, ST-Streckensenkung oder Arrhythmien sind in der Regel Anzeichen einer akuten aber vorübergehenden (reversiblen) toxischen Wirkung und werden nicht als Indikationen für eine Einstellung der Doxorubicin-Therapie betrachtet. Eine Verminderung der Amplitude der QRS-Welle und eine Verlängerung des systolischen Zeitintervalls werden eher als auf eine Anthrazyklin-induzierte kardiale Toxizität hinweisend betrachtet.

Das beste Anzeichen einer Kardiomyopathie vorherzusagen, ist eine durch Ultraschall oder Herzsintigrafie ermittelte Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). LVEF-Untersuchungen sollten vor der Therapie und nach jeder kumulativen Dosis von etwa 100 mg/m² sowie bei klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz durchgeführt werden. In der Regel ist eine absolute Verminderung um $\geq 10\%$ oder ein Abfall auf unter 50 % bei Patienten mit normalen LVEF-Ausgangswerten ein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Herzfunktion. Die Fortsetzung der Behandlung mit Doxorubicin ist in diesen Fällen sorgfältig zu bewerten. Das Risiko einer Kardiotoxizität kann sich bei Patienten mit vorhergehender Bestrahlungstherapie des mediastinalen Perikards, bei vorhergehend mit anderen Anthrazyklinen und/oder Anthracendinen behandelten Patienten, bei Patienten über 70 oder unter 15 Jahren oder bei Patienten mit einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte erhöhen. Die dem einzelnen Patienten verabreichte Gesamtdosis von Doxorubicin sollte auch jede vorhergehende oder gleichzeitige Therapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Wirkstoffen wie intravenösem Hochdosis-Cyclophosphamid, mediastinaler Bestrahlung oder verwandten Anthrazyklin-Verbindungen wie Daunorubicin berücksichtigen.

Über das Auftreten akuter schwerer Arrhythmien während oder innerhalb weniger Stunden nach Verabreichung von Doxorubicin wurde berichtet.

Während der Schwangerschaft können sich bei Frauen, die in der Vergangenheit (bis 20 Jahre zurückliegend) mit Doxorubicin behandelt wurden, kardiale Symptome manifestieren, auch wenn diese vorher keine Anzeichen unerwünschter kardialer Ereignisse zeigten. Fälle von dekompensierter Herzinsuffizienz und Lungenödem wurden

berichtet. Frauen, die in der Vergangenheit mit Doxorubicin behandelt wurden und schwanger werden, sollten auf unerwünschte kardiale Ereignisse überwacht werden. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Leberfunktionskontrolle:

Doxorubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System eliminiert. Die Elimination des Arzneimittels kann daher, wenn die Leberfunktion beeinträchtigt oder die Gallensekretion blockiert ist, verlängert sein mit nachfolgender allgemeiner Toxizität. Vor Beginn und während der Behandlung wird eine Kontrolle der Leberfunktion mit konventionellen Tests wie AST, ALT, ALP und Bilirubin empfohlen, da eine Dosisanpassung erforderlich sein könnte (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Doxorubicin-Behandlung vor der Verabreichung beurteilt werden. Bei Patienten mit vorhergehender Bestrahlung des mediastinalen Bereichs wurde schwere Hepatotoxizität berichtet, die gelegentlich zum Tode führte. Vor und während der Behandlung mit Doxorubicin sollte der Gesamtbilirubinspiegel im Serum untersucht werden.

Harnsäurekontrolle:

Während der Therapie kann die Serum-Harnsäure ansteigen. Bei Hyperurikämie ist eine antihyperurikämische Therapie einzuleiten.

Der Harnsäurespiegel im Blut ist zu überwachen; eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme ist sicherzustellen (mindestens 3 l/m² pro Tag). Falls erforderlich, kann ein Xanthinoxidase-Hemmer (Allopurinol) verabreicht werden.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Kombination mit anderen Zytostatika:

Doxorubicinhydrochlorid kann die Toxizität anderer Anti-Krebs-Chemotherapie verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Doxorubicin verstärkt die Toxizität einer Strahlentherapie auf Herzmuskel, Mucosa, Haut und Leber.

Karzinogenese, Mutagenese und Reproduktionstoxizität:

Doxorubicin erwies sich in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests als genotoxisch und mutagen. Doxorubicin kann bei Frauen während der Behandlungsdauer zu Unfruchtbarkeit führen. Doxorubicin verursacht möglicherweise Amenorrhoe. Nach Beendigung der Therapie scheinen sich Ovulation und Menstruation wieder zu normalisieren, allerdings kann die Menopause vorzeitig eintreten.

Doxorubicin ist mutagen und kann bei menschlichen Spermatozoen zu Chromosomenschäden führen. Eine dauerhafte Oligospermie oder Azoospermie ist möglich. Berichten zufolge normalisiert sich die Spermienzahl aber in manchen Fällen. Dies kann mehrere Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten. Männliche Patienten, die sich einer Doxorubicin-Therapie unterziehen, sollten daher eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Männlichen Patienten, die mit Doxorubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu

zeugen und sich vor einer Behandlung auf Grund der Möglichkeit einer reversiblen Infertilität durch die Behandlung mit Doxorubicin hinsichtlich einer Kryokonservierung (bzw. Kryopräservierung) von Sperma beraten zu lassen. Weibliche Patienten sollten während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger werden.

Paravasation:

Ein stechendes oder brennendes Gefühl am Verabreichungsort kann eine geringgradige Paravasation kennzeichnen. Paravasate können schwere und progressive Gewebesnekrosen nach sich ziehen. Bei Verdacht auf Paravasation oder erfolgter Paravasation ist die Injektion abbrechen und in einer anderen Vene neu zu beginnen. Kühlen des betroffenen Bereichs über 24 Stunden kann die Beschwerden lindern. Der Patient sollte über mehrere Wochen sorgfältig überwacht werden. Chirurgische Maßnahmen können erforderlich sein.

Impfungen:

Impfungen werden nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sollten Patienten den Kontakt mit Personen, die vor Kurzem gegen Poliomyelitis geimpft wurden, vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kardiotoxizität von Doxorubicin ist durch eine vorhergehende oder gleichzeitige Anwendung von anderen Anthrazyklinen oder andere potenziell kardiotoxische Arzneimittel (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid oder Paclitaxel) oder Erzeugnisse, die die Herzfunktion beeinflussen (wie Kalziumantagonisten), erhöht. Wenn Doxorubicin zusammen mit den oben angeführten Wirkstoffen angewendet wird, ist die Herzfunktion sorgfältig zu beobachten.

Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen Kardiotoxizitätsrisiko verbunden.

Falls möglich, sollten Ärzte eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 24 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Trastuzumab vermeiden. Wenn Anthrazykline angewendet werden, ist die Herzfunktion des Patienten sorgfältig zu überwachen. Die gleichzeitige Anwendung von Anthrazyklinen und Trastuzumab sollte auf gut kontrollierte Studien mit Überwachung der Herzfunktion beschränkt werden. Patienten, die vorhergehend Anthrazykline erhalten haben, sind bei der Behandlung mit Trastuzumab ebenfalls dem Risiko einer Kardiotoxizität ausgesetzt, obwohl dieses Risiko geringer ist als bei der gleichzeitigen Anwendung von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Eine (Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenytoin, Amidopyrinderivate, antiretrovirale Arzneimittel) kann möglicherweise zu schweren Störungen der Hämatopoese führen. Die Dosierung von Doxorubicin ist gegebenenfalls abzuändern. Die toxischen Wirkungen einer Doxorubicin-Therapie können in einer Kombination mit

Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) verstärkt sein.

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

Doxorubicinhydrochlorid in Kombination mit Ciclosporin angewendet kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciclosporin ist die Clearance von Doxorubicin um etwa 50 % reduziert. Die AUC von Doxorubicin ist um 55 % und die AUC von Doxorubicinol um 350 % erhöht. Bei dieser Kombination wird eine Dosisreduktion von Doxorubicin um 40 % empfohlen. Ciclosporin hemmt – ähnlich wie Verapamil – sowohl CYP3A4 als auch das P-Glykoprotein, was die Wechselwirkung und den daraus resultierenden Anstieg unerwünschter Wirkungen erklären könnte.

Cytochrom-P-450-Hemmer (z. B. Cimetidin) reduzieren – möglicherweise durch ähnliche Mechanismen wie für Ciclosporin unterstellt – ebenfalls die Plasmaclearance und erhöhen die AUC von Doxorubicin und können daher zu einem Anstieg unerwünschter Wirkungen führen. Umgekehrt vermindern Cytochrom-P-450-Induktoren (z. B. Phenobarbital und Rifampicin) die Doxorubicin-Plasmaspiegel und können daher zu einer Abnahme der Wirksamkeit führen.

Doxorubicin ist ein starker radiosensibilisierender Wirkstoff („Radiosensitizer“) und die durch es induzierten Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Eine vorhergehende, gleichzeitige oder anschließende Bestrahlungstherapie kann die Kardiotoxizität oder Hepatotoxizität von Doxorubicin verstärken. Dies gilt auch für gleichzeitige Behandlungen mit kardiotoxischen oder hepatotoxischen Arzneimitteln. Wenn eine Doxorubicin-Therapie einer Behandlung mit Cyclophosphamid nachfolgt, kann dies nicht nur die Kardiotoxizität verstärken sondern eine hämorrhagische Zystitis verschlimmern.

Wenn Paclitaxel vor Doxorubicin angewendet wird, kann dies zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Doxorubicin und/oder seinen Metaboliten führen. Es liegen Daten vor, die darauf hinweisen, dass diese Wirkung geringer ist, wenn die Anthrazykline vor Paclitaxel gegeben werden.

Die Behandlung mit Doxorubicin kann zu erhöhter Harnsäure im Serum führen; daher kann eine Dosisanpassung von Harnsäure-senkenden Wirkstoffen erforderlich sein.

Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin verringern.

Die Resorption von Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Valproat) ist nach gleichzeitiger Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid vermindert.

Während der Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sollten Patienten nicht aktiv geimpft werden und außerdem den Kontakt mit vor kurzem gegen Polio geimpften Personen vermeiden.

Doxorubicin bindet an Heparin und 5-Fluorouracil. Präzipitationen und Wirkungsverlust beider Substanzen sind daher möglich. Für weitere Angaben siehe Abschnitt 6.2.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Doxorubicin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Im Allgemeinen sollten Zytostatika nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden und der Nutzen für die Mutter muss gegen potenzielle Gefahren für den Fötus abgewogen werden. In tierexperimentellen Studien zeigte Doxorubicin embryotoxische, fötotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Männer und Frauen sollten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit:

Berichten zufolge tritt Doxorubicin in die menschliche Muttermilch über. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da die Anwendung von Doxorubicin während der Stillzeit kontraindiziert ist, muss während der Behandlung mit Doxorubicin abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da Übelkeit und Erbrechen häufig auftreten, sollten die Patienten jedoch vor dem Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Behandlung mit Doxorubicin verursacht häufig Nebenwirkungen, von denen einige schwerwiegend genug sind, eine sorgfältige Überwachung des Patienten nach sich zu ziehen. Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen werden durch die Verabreichungsgeschwindigkeit und die Dosierung beeinflusst. Knochenmarkdepression ist eine akute dosislimitierende unerwünschte Wirkung, die aber zumeist vorübergehend ist. Klinische Folgen einer durch Doxorubicin verursachten Knochenmark-/hämatologischen Toxizität können Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Gewebeshypoxie oder Tod sein. Übelkeit und Erbrechen sowie Alopezie werden bei fast allen Patienten gesehen.

Die intravesikale Verabreichung kann folgende Nebenwirkungen verursachen: Hämaturie, Blasen- und Harnröhrenreizung, Strangurie und Pollakisurie. In der Regel sind diese von mittelschwerem Schweregrad und von kurzer Dauer.

Die intravesikale Verabreichung von Doxorubicin kann mitunter eine hämorrhagische Zystitis verursachen; dies kann zu einer Abnahme der Blasenkapazität führen.

Eine Paravasation kann zu schwerer Cellulitis, Vesikation, Thrombophlebitis, Lymphangitis und lokaler Gewebsnekrose führen, die chirurgische Maßnahmen (einschließlich Hauttransplantation) erfordern können.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet (alle berichteten Ereignisse).

Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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).

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Kardiotoxizität.

Häufig: lebensbedrohliche kongestive (dilatative) Kardiomyopathie (nach kumulativer Dosis von 550 mg/m^2); Sinustachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Tachyarrhythmie, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Arrhythmie; asyntomatische Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Sehr selten: unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Veränderungen, Niedervoltage und verlängerte QT-Zeit). In Einzelfällen lebensbedrohliche Arrhythmien, akutes Linksherzversagen, Perikarditis, tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom; atrioventrikulärer- und Schenkelblock.

Doxorubicin ist kardiotoxisch. Das Risiko, dass sich die kardiotoxischen Nebenwirkungen manifestieren, ist während und nach einer Bestrahlungstherapie des mediastinalen Bereiches, nach Vorbehandlung mit potenziell kardiotoxischen Wirkstoffen (z. B. Anthrazyklinen, Cyclophosphamid) sowie bei älteren Patienten (über 60 Jahre) und Patienten mit manifester arterieller Hypertonie erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

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

Soforttyp

Die Nebenwirkungen vom Soforttyp treten zumeist innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Einleiten der Therapie auf, sind nicht dosisabhängig und durch folgende Symptome gekennzeichnet: vorübergehende Arrhythmien (häufig), insbesondere Sinustachykardien (häufig) sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen. Sie sind (sehr selten) durch unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Veränderungen, Niedervoltage und verlängerte QT-Zeit) gekennzeichnet.

Diese Veränderungen sind im Allgemeinen reversibel und ihr Auftreten stellt keine Kontraindikation für eine nochmalige Anwendung von Doxorubicin dar. Es können jedoch auch lebensbedrohliche Arrhythmien während oder wenige Stunden nach Anwendung von Doxorubicin auftreten; in Einzelfällen wurde akutes Linksherzversagen, Perikarditis oder ein tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom berichtet.

Spättyp

Die Nebenwirkungen vom Spättyp sind Manifestationen einer dosisabhängigen kumulativen Organtoxizität, die im Allgemeinen irreversibel und häufig lebensbedrohlich ist. Sie manifestieren sich häufig als kongestive (dilatative) Kardiomyopathie mit den Zeichen einer Linksherzinsuffizienz innerhalb weniger Monate nach Beendigung der Therapie. Die Kardiotoxizität kann sich aber auch erst mehrere Jahre nach Beendigung der Therapie manifestieren; ihre Inzidenz erhöht sich mit der kumulativen Gesamtdosis (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie.

Die Myelosuppression ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen und kann schwerwiegend sein. Sie äußert sich vor allem in einem Abfall der Leukozytenzahl. Eine Leukopenie wurde bei annähernd 75 % der Patienten mit adäquater Knochenmarkreserve beobachtet, die alle 21 Tage mit 60 mg/m² KOF behandelt wurden. Wenn auch weniger häufig, wurden ebenfalls Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie berichtet. Superinfektionen (sehr häufig) und Blutungen wurden im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Knochenmarkdepression ebenfalls beobachtet. Die Myelosuppression erreicht im Allgemeinen 10 bis 14 Tage nach Verabreichung von Doxorubicin ihren Höhepunkt und klingt in den meisten Fällen zwischen dem 21. und 28. Tag ab. Thrombozytopenie oder Anämie treten – sofern sie auftreten – im gleichen Zeitraum auf, sind in der Regel aber weniger schwer (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Konjunktivitis/Keratitis, vermehrte Lakrimation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: gastrointestinale Störungen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Mucositis, Stomatitis, Ösophagitis.

Häufig: Anorexie.

Gelegentlich: gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen, Nekrosen des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren Infektionen.

Sehr selten: gastrale Erosionen/Ulzera, Schleimhautulzerationen (Mund, Rachen, Ösophagus, Gastrointestinaltrakt), Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut.

Das emetogene Potenzial von Doxorubicin ist hoch; relativ schwere Übelkeit und Erbrechen treten bei ca. 80 % der Patienten am ersten Tag der Behandlung aber auch danach auf (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus können Appetitlosigkeit (häufig) sowie Schleimhautulzerationen in Mund und Rachen sowie im Ösophagus und Gastrointestinaltrakt auftreten. Diese können bei schwerer Ausprägung zu Infektionen führen. Diarrhöen (sehr häufig) können als Folge einer Proliferationshemmung im Darmepithel auftreten. In Zusammenhang mit Kombinationstherapien mit Cytarabin wurden Nekrosen des Dickdarms mit massiven Blutungen und schwere Infektionen (gelegentlich) berichtet. Nach Strahlentherapie kann während der Behandlung mit Doxorubicin eine Ösophagitis (gelegentlich) auftreten und zu Ösophagusstrikturen führen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Rotfärbung des Urins.

Häufig: Dysurie, chemische Zystitis nach intravesikaler Verabreichung (mit dysurischen Beschwerden wie Blasenreizung, Harnröhrenreizung, Dysurie, Strangurie,

Pollakisurie, Hämaturie, Blasen spasmen, hämorrhagische Zystitis).

Sehr selten: akutes Nierenversagen (Einzelfälle), Hyperurikämie und nachfolgende Harnsäurenephropathie auf Grund eines massiven Tumorzellzerfalls.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie (dosisabhängig und in den meisten Fällen reversibel), Rötung, Photosensibilität.

Häufig: lokale Überempfindlichkeitsreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen nach Bestrahlung), Pruritus.

Selten: Urtikaria, Exanthem, Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln, Onycholyse, Paravasation (kann zu schwerer Cellulitis, Vesikation, Thrombophlebitis, Lymphangitis und lokaler Gewebsnekrose führen).

Sehr selten: akrale Erytheme, Bläschenbildung, Palmar-Plantar-Erythrodyasäthese.

Nicht bekannt: aktinische Keratose.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Arthralgie.

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Amenorrhoe, Hitzewallungen, Oligospermie, Azoospermie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperurikämie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sepsis/Septikämie.

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

Gelegentlich: akute lymphozytische Leukämie, akute myelogene Leukämie.

Bei mit Anthrazyklinen (einschließlich Doxorubicin) behandelten Patienten wurden Sekundärleukämien (manchmal) mit oder ohne präleukämische Phase beobachtet. Die Sekundärleukämien treten häufiger auf, wenn das Arzneimittel in Kombination mit DNA-verändernden Zytostatika (z. B. alkylierende Substanzen, Platinderivate) oder einer Strahlentherapie gegeben wurde, wenn die Patienten eine intensive Vorbehandlung mit zytotoxischen Arzneimitteln erhalten hatten oder wenn die Dosierung der Anthrazykline erhöht wurde. Diese Leukämien können nach einer Latenzzeit von 1 bis 7 Jahren auftreten.

Chirurgische und medizinische Eingriffe

Nicht bekannt: bereits abheilende Strahlenschäden (Haut, Lunge, Ösophagus, gastrointestinale Schleimhäute, Herz) können nach Verabreichung von Doxorubicin wieder auftreten.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hämorrhagie.

Sehr selten: Thromboembolie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber.

Gelegentlich: Dehydratation.

Selten: Schüttelfrost, Schwindel, Reaktionen an der Injektionsstelle (lokale erythematöse Reaktionen entlang der Vene, Schmerzen, Phlebitis, Phlebosklerose).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Hepatotoxizität (mitunter Fortschreiten bis zur Zirrhose), vorübergehender Anstieg der Leberenzyme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot für Doxorubicin ist nicht bekannt.

Eine akute Intoxikation kann sich innerhalb von 24 Stunden manifestieren, z. B. als Herzinsuffizienz mit Brustschmerzen, Angina pectoris und Myokardinfarkt. In diesen Fällen ist ein Kardiologe hinzuzuziehen. Weitere Zeichen einer Überdosierung sind schwere Myelosuppression, die im Allgemeinen 10 bis 14 Tage nach Therapiebeginn auftritt, sowie schwere Schleimhautentzündungen. Eine ausgeprägte Myelosuppression muss im Krankenhaus behandelt werden. Die Behandlung kann den Umständen entsprechend die Substitution fehlender Bestandteile und eine antibiotische Therapie einschließen. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden. Beim Auftreten von Anzeichen einer Intoxikation ist die Verabreichung von Doxorubicin sofort abbrechen. Anzeichen einer chronischen Intoxikation sind insbesondere die oben genannten kardiotoxischen Anzeichen. Beim Auftreten einer Herzinsuffizienz ist ein Kardiologe hinzuzuziehen.

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

Paravasation

Eine paravenöse Fehlinjektion führt zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis. Ein brennendes Gefühl im Bereich der Infusionsnadel deutet auf eine paravenöse Applikation hin.

Tritt eine Paravasation auf, ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen; die Kanüle sollte zunächst belassen und nach einer kurzen Aspiration entfernt werden.

Wenn eine Paravasation auftritt, ist spätestens 6 Stunden nach der Paravasation mit einer intravenösen Infusion von Dexrazoxan zu beginnen (zu Dosierung und weiteren Angaben siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Dexrazoxan). Falls Dexrazoxan kontraindiziert ist, wird empfohlen, Dimethylsulfoxid (DMSO) 99 % lokal auf ein doppelt so großes wie das betroffene Areal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies dreimal

Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



täglich über einen Zeitraum von nicht weniger als 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Debridement in Erwägung gezogen werden. Auf Grund des gegen-sätzlichen Wirkmechanismus (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation) sollte nach DMSO-Applikation eine Kühlung des Areals, z. B. zur Schmerzreduktion, erfolgen. DMSO darf nicht bei Patienten angewendet werden, die Dexrazoxan zur Behandlung einer anthrazyklininduzierten Paravasation erhalten. Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigem Wert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthra-zykline und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01DB01

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthra-zykline und ist ein zytostatisches Antibiotikum, das aus Kulturen von *Streptomyces peucetius* var. *caesius* isoliert wurde. Es wird mittlerweile semisynthetisch aus Dau-norubicin hergestellt. Doxorubicin ist stark geweberendend.

Die biologische Aktivität von Doxorubicin wird dessen DNA-Bindungsfähigkeit zuge-schrieben, die zur Hemmung des für die DNA-Replikation und DNA-Transkription un-verzichtbaren enzymatischen Systems führt. Die Blockierung des Zellzyklus scheint während der S-Phase und der Mitose am stärksten zu sein, jedoch wurde eine Hem-mung auch während anderen Zellzyklus-phasen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung ist die Eli-mination von Doxorubicin gekennzeichnet durch eine dreiphasige Elimination aus dem Plasma mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 30 Stunden. Das Verteilungsvolu-men beträgt etwa 25 l/kg. Der Grad der Proteinbindung im Plasma beträgt etwa 70%.

Die höchsten Arzneimittel-Konzentrationen werden in Lunge, Leber, Milz, Niere, Herz, Dünndarm und Knochenmark erreicht. Doxorubicin passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke.

Doxorubicin wird rasch metabolisiert und der Hauptmetabolit ist das weniger wirksame 13-Dihydroderivat Doxorubicinol. Innerhalb von 5 Tagen werden etwa 5 % im Urin wie-dergefunden, während 40–50 % innerhalb von 7 Tagen über die Galle ausgeschieden werden. Eine verminderte Leberfunktion führt zu einer langsameren Eliminierung der Substanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Publizierte Ergebnisse von Untersuchungen an Tieren zeigen, dass Doxorubicin die Fer-tilität beeinflusst und embryotoxisch, föto-toxisch und teratogen ist. Andere Studien zeigen die Mutagenität von Doxorubicin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure (E 507)
Natriumhydroxid (E 524)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Doxorubicin darf nicht mit Heparin gemischt werden, weil dies zu einer Ausflockung führt. Bis genauere Kompatibilitätsinfor-mationen über die Mischbarkeit vorliegen, darf Doxorubicin, außer mit den unter Ab-schnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es wurden Inkompatibilitäten mit folgenden Arzneimitteln berichtet:
Aminophyllin, Cephalotin, Dexamethason, Fluorouracil, Hydrokortison.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Durchstechflasche vor Anbruch:
24 Monate

Nach Anbruch:

Unmittelbar nach Anbruch verwenden.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Anbruch-stabilität nach Verdünnung auf eine Kon-zentration von 0,5 mg/ml in Natriumchlorid-lösung zur Infusion 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung zur Infusion 50 mg/ml (5 %) wurde für 7 Tage nachgewiesen, sofern die Lösung vor Licht geschützt bei Raumtem-peratur (15 °C–25 °C) oder bei 2 °C–8 °C aufbewahrt wird.

Nach Verdünnung auf die Konzentration von 0,05 mg/ml sollte die verdünnte Lösung unmittelbar nach Herstellung verwendet werden.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus wird empfohlen, das Arzneimittel sofort zu verwenden. Sollte die Verwendung nicht sofort stattfinden, liegen die Dauer der Auf-bewahrung der gebrauchsfertigen Lösung und die Aufbewahrungsbedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders. Im Regelfall beträgt die Aufbe-wahrungsdauer höchstens 24 Stunden bei 2 °C–8 °C, außer wenn die Verdünnung un-ter kontrollierten und validierten asepti-schen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Für die Aufbewahrung des verdünnten Arz-neimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infu-sionslösung ist in Durchstechflaschen zu 5 ml (10 mg), 10 ml (20 mg), 25 ml (50 mg) oder 100 ml (200 mg), die eine orange-rote, klare, sterile Lösung enthalten, erhältlich.

Primäres Verpackungsmaterial: Durchstech-flaschen mit einem Nennvolumen von 5, 10, 25 oder 100 ml, aus farblosem Glas Typ I (Ph. Eur.), mit Chlorobutyl-Gummi-stopfen mit inerter Beschichtung aus Fluor-

polymer (PTFE) auf der Innenseite und mit einer Aluminium-Kappe mit einer farbigen Polypropylen-Scheibe versiegelt.

Packungsgrößen: Faltschachtel mit einer Durchstechflasche zu 5, 10, 25 oder 100 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Doxorubicin kann auch als intravenöse Infu-sion, verdünnt auf eine Konzentration von 0,05 mg/ml bis 0,5 mg/ml in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Infusion oder in 50 mg/ml (5 %) Glukoselösung zur Infusion unter Verwendung PVC-freier Infu-sionsbeutel verabreicht werden.

Das Personal sollte ausreichend im Umgang mit zytotoxischen Substanzen geschult sein. Schwangere müssen vom Umgang mit die-sem Arzneimittel ausgeschlossen werden. Wie bei allen zytotoxischen Arzneimitteln sollte das Personal auch beim Umgang mit diesem Arzneimittel entsprechende Schutz-kleidung tragen: Schutzbrille, Arbeitsmantel sowie Einweghandschuhe und -Schutzmaske.

Wenn Doxorubicin mit Haut oder Schleim-häuten in Kontakt kommt, sollte die betrof-fene Stelle gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls die Lösung ins Auge gerät, muss das Auge mit Wasser oder steriler physiologischer Kochsalzlösung ge-spült und anschließend sofort ein Augen-facharzt aufgesucht werden.

Nach Gebrauch sind Durchstechflaschen und Injektionsmaterial (einschließlich Hand-schuhe) gemäß den Bestimmungen für Zytostatika zu vernichten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-material ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Inaktivierung von verschüttetem oder aus-gelaufenem Arzneimittel kann durch 1%ige Natriumhypochloritlösung erreicht werden oder am einfachsten mit einem Phosphat-puffer (pH > 8) bis die Lösung entfärbt ist. Alle zur Reinigung verwendeten Materialien sollten – wie oben beschrieben – vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

74236.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25.05.2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:
Rote Liste Service GmbH
Fachinfo-Service
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt