

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche mit 25 ml Injektionslösung enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Aussehen: klare, rote Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml sollte nur von Ärzten, die in der Tumorthherapie erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen.

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

Da die Empfehlungen zur Applikation und Dosierung von Doxorubicin stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden. Einzelheiten bitten wir, der Fachliteratur zu entnehmen.

Hinweise

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

INTRAVENÖSE ANWENDUNG

Monotherapie

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

Polychemotherapie

Doxorubicin wird im Rahmen einer Polychemotherapie in einer Dosierung von 30–60 mg/m² KOF i. v. alle 3–4 Wochen angewendet. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Dosisanpassung bei intravenöser Anwendung

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

Bei eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosismodifikationen vorgenommen werden. Bei einer Erhöhung des Serumbilirubins auf 1,2–3 mg/100 ml sollten 50 % und bei einer Serumbilirubinerhöhung von 3,1–5 mg/100 ml sollten 25 % der kalkulierten Dosis gegeben werden. Bei Bilirubin-konzentrationen über 5 mg/100 ml sollte keine Anwendung von Doxorubicin erfolgen.

Bei Myelosuppression sowie bei älteren Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve sollten ebenfalls Dosisanpassungen erfolgen.

INTRAVESIKALE ANWENDUNG

Ein gebräuchliches Dosierungsregime besteht in der zunächst wöchentlichen intravesikalen Instillation von 50 mg Doxorubicinhydrochlorid, gelöst in 25–50 ml isotonischer Kochsalzlösung, anschließend Instillation alle 4 Wochen über 6 bis 12 Zyklen. Eine Verweildauer des Instillats in der Blase von 1–2 Stunden ist im Allgemeinen ausreichend.

Art und Dauer der Anwendung

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

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

Maximale kumulative Gesamtdosis

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

Für Kinder beträgt die maximale kumulative Gesamtdosis 400 mg/m² KOF.

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit und bei der Anwendung von Doxorubicin

Doxorubicin ist zur intravenösen und intravesikalen Applikation bestimmt und darf weder oral, subcutan, intramuskulär, intraarteriell oder intrathekal verabreicht werden.

Die intravenöse Anwendung von Doxorubicin hat mit besonderer Vorsicht zu erfolgen. Eine paravenöse Applikation muß unbedingt ausgeschlossen werden, da hierbei regelmäßig schwerste Gewebnekrosen erfolgen. Die Verabreichung erfolgt über den Schlauch einer angelegten Infusion oder über eine gelegte Injektionsnadel. Vor Verabreichung von Doxorubicin sollte mit 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung die korrekte Lage der Nadel bzw. des Venenkatheters überprüft werden. Auch nach Beendigung der Applikation sind Injektionsnadel bzw. Venenkatheter mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung zu spülen.

Eine wiederholte Applikation in dieselbe Vene bzw. eine Applikation in zu kleine Venen oder Venen des Handrückens sollte wegen der Gefahr von Entzündungen bzw. Sklerosierung und Gewebnekrosen vermieden werden.

Hinweise zur Handhabung

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

Haut- und Schleimhautkontakte mit Doxorubicin sind zu vermeiden (Handschuhe tragen!). Wenn Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml mit der Haut, Schleimhaut oder den Augen in Berührung kommt, muß sofort gründlich mit Wasser gespült werden. Zur Reinigung der Haut kann Seife verwendet werden.

Die Injektionslösung ist rot gefärbt und hat einen pH-Wert von 2,5–4,0. Vor Verabreichung sollte sie auf Raumtemperatur gebracht werden. Sie enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Doxorubicin, andere Anthrazykline oder einen der sonstigen Bestandteile
- ausgeprägte Knochenmarkdepression (z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Strahlen- und/oder Chemotherapie)
- Herzinsuffizienz Grad IV
- akuter oder abgelaufener Herzinfarkt
- akute entzündliche Herzerkrankungen
- Rhythmusstörungen mit negativem Einfluss auf die Hämodynamik
- vorangegangene Behandlungen mit Anthrazyklinen bis zur maximalen kumulativen Gesamtdosis
- erhöhte Blutungsneigung

- Entzündungen der Mundschleimhaut
- akute Infektionen
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- Stillzeit

Bei intravesikaler Anwendung

- Harnblasenentzündung
- Harnblaseninfektion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit vorangegangener, gleichzeitiger oder geplanter Radiotherapie geboten. Diese haben bei der Anwendung von Doxorubicin ein erhöhtes Risiko von Lokalreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen). In diesem Zusammenhang wurde über das Auftreten schwerer, zum Teil tödlicher Hepatotoxizität berichtet.

Eine vorangegangene Bestrahlung des Mediastinums erhöht die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Insbesondere in diesem Fall darf eine maximale kumulative Gesamtdosis von 400 mg/m² KOF nicht überschritten werden.

Aktive Impfungen sollten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxorubicin-Therapie nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

Vor oder während der Therapie mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

1. Thorax-Röntgenaufnahme
2. EKG
3. Regelmäßige Kontrollen der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) z.B. mittels Echokardiographie und Radionuklid-Angiographie
4. Tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen
5. Blutuntersuchungen:
Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, SGPT, SGOT, LDH, Bilirubin, Harnsäure

Wenn in der Vorgeschichte eine Hepatitis B oder Hepatitis C bestand (ggf. Antikörpertest), sollten während und nach der Behandlung die Leberfunktionsparameter überprüft werden, da eine Reaktivierung der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.

Es muß sichergestellt werden, daß eine schwere Infektion und/oder Blutungsepisode rasch und wirksam behandelt werden kann. Bestehende Infektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden.

Doxorubicin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Doxorubicin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Doxorubicin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Frauen sollten während der Behandlung mit Doxorubicin nicht schwanger werden.

Paravasate

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

Therapie von Paravasaten

Bei erfolgten Paravasaten ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen. Die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um diese nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Es wird empfohlen, DMSO 99% über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Débridement in Erwägung gezogen werden. Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte eine Kühlung des Areals, z.B. zur Schmerzreduktion, sequenziell mit der DMSO – Applikation erfolgen (Vasokonstriktion gegenüber Vasodilatation). Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigem Wert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxorubicin ist ein starker radiosensibilisierender Wirkstoff („Radiosensitizer“) und die hierdurch induzierten Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein.

Eine vorangegangene, gleichzeitige oder spätere Bestrahlungstherapie kann die Kardi- oder Hepatotoxizität von Doxorubicin verstärken. Dies gilt auch für eine gleichzeitige Behandlung mit kardi- oder hepatotoxischen Arzneimitteln.

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

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z.B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenytoin, Amidopyrinderivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten.

Die Dosierung von Doxorubicin ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen einer Doxorubicin-Therapie verstärkt werden.

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

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

Bei der gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin und Doxorubicin kann es zu einer wechselseitigen Reduzierung der Metabolisierung und Clearance beider Substanzen mit konsekutiver Erhöhung der Blutspiegel kommen.

Barbiturate können zu einer beschleunigten Plasmaclearance von Doxorubicin führen, die gleichzeitige Gabe von Doxorubicin und Phenytoin zu verringerten Phenytoin-Plasmaspiegeln.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, welche die Harnsäureausscheidung verzögern (z.B. Sulfonamide und bestimmte Diuretika), kann es zu einer Hyperurikämie kommen.

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Doxorubicin kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen.

Doxorubicin sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Doxorubicin geht in die Muttermilch über. Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

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

Doxorubicin kann durch das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Daher sollte während der Behandlung mit Doxorubicin das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Herzerkrankungen

Doxorubicin ist kardiotoxisch. Das Manifestationsrisiko der kardiotoxischen Nebenwirkungen ist während und nach einer Bestrahlungsbehandlung des mediastinalen Bereichs, nach Vorbehandlung mit potenziell kardiotoxischen Mitteln (z.B. Anthrazykline, Cyclophosphamid), bei älteren Patienten (über 60 Jahre) und bei manifester arterieller Hypertonie erhöht.

Besondere Vorsicht ist bei Kindern unter 2 Jahren und Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz) sowie bei der Anwendung im zeitlichen Zusammenhang mit einer Hyperthermiebehandlung geboten.

Bei Überschreiten der maximalen kumulativen Gesamtdosis (Erwachsene: 550 mg/m² KOF, bei vorhergehender Thoraxbestrahlung oder begleitender Alkylanttherapie: 400 mg/m² KOF, bei Kindern: 400 mg/m² KOF) steigt die Inzidenz der anthrasyklininduzierten Kardiomyopathie auch ohne vorbestehende Risikofaktoren rasch an. In Einzelfällen tritt die kardiotoxische Wirkung auch bei wesentlich geringerer Gesamtdosis auf. Nach einer kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² besteht ein Risiko von etwa 5 % für das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz.

Die kardiotoxischen Nebenwirkungen von Doxorubicin können sich in zwei Erscheinungsformen manifestieren:

SOFORTTYP

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

- vorübergehende Arrhythmien (insbesondere Sinustachykardien)
- supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen

Sie werden durch unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Veränderungen, Niedervoltage und verlängerte QT-Zeit) charakterisiert. Diese Veränderungen sind im Allgemeinen reversibel und ihr Auftreten stellt keine Kontraindikation bei der erneuten Anwendung von Doxorubicin dar. Es wurden jedoch auch lebensbedrohliche Arrhythmien während oder wenige Stunden nach der Anwendung von Doxorubicin beobachtet. In Einzelfällen wurde auch über akutes Linksherzversagen, Perikarditis oder ein tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom berichtet.

SPÄTTYP

Die Nebenwirkungen vom Spättyp repräsentieren eine dosisabhängige, kumulative 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 Jahre nach Beendigung der Therapie erstmals manifestieren und ihre Inzidenz steigt mit Höhe der kumulativen Gesamtdosis. Dies ist insbesondere bei der Anwendung bei Kindern zu berücksichtigen, welche insgesamt niedrigere Lebensgesamtdosen tolerieren und durch zusätzliche Bestrahlungsbehandlungen, junges Alter bei Therapiebeginn und aggressive Begleittherapien besonders gefährdet sind, eine spät auftretende lebensbedrohliche kardiale Organtoxizität mit ventrikulärer Dysfunktion, Herzversagen und/oder Arrhythmien zu entwickeln. Darüber hinaus scheinen Mädchen gegenüber Jungen besonders prädestiniert

für das Auftreten später Kardiotoxizität nach Doxorubicin-Therapie zu sein.

Vor, während und nach einer Chemotherapie mit Doxorubicin sollte die Herzfunktion mittels EKG, UKG und MUGA-Scan überwacht werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die häufig auftretende Myelosuppression ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen und ist teilweise gravierend. Sie äußert sich vor allem in einem Abfall der Leukozytenzahl. Eine Leukopenie wurde bei annähernd 75 % der Patienten mit adäquater Knochenmarkreserve beobachtet, welche alle 21 Tage mit 60 mg/m² KOF behandelt wurden. Wenn auch weniger häufig wurden darüber hinaus ebenfalls auch Anämie und Thrombopenie berichtet.

Superinfektionen und Blutungen wurden im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Knochenmarksuppression ebenfalls beobachtet.

Eine Myelosuppression erreicht im Allgemeinen 10–14 Tage nach Anwendung von Doxorubicin ihren Höhepunkt und klingt in der Regel bis zum Zeitraum zwischen dem 21. und 28. Tag ab. Eine etwaige Thrombopenie oder Anämie treten gegebenenfalls im gleichen Zeitraum auf, sind in der Regel aber weniger schwer.

Beim Auftreten einer gravierenden Myelosuppression sollte auf die Anwendung von Doxorubicin verzichtet werden, gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion oder Verzögerung der Anwendung notwendig.

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nach intravesikaler Instillation von Doxorubicin wurden in Einzelfällen schwere systemische Reaktionen einschließlich Anschwellen der Nasenschleimhaut, Tachypnoe und Dyspnoe beobachtet.

Strahlenpneumonitis mit tödlichen Komplikationen wurde bei systemischer Kombinationschemotherapie von Doxorubicin mit Methotrexat und Cyclophosphamid in einer Studie beobachtet. Beim Auftreten von Dyspnoe sollte diese zunächst als Hinweis auf eine anthrasyklininduzierte Herzmuskel-schädigung gewertet werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Das emetogene Potenzial von Doxorubicin ist hoch. Relativ schwere Übelkeit und Erbrechen treten bei ca. 80 % der Patienten am ersten Tag der Behandlung, aber auch danach auf. Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen.

Darüber hinaus können Appetitlosigkeit sowie Schleimhautulcerationen in Mund und Rachen sowie im Ösophagus und Darmtrakt auftreten. Diese können bei schwerer Ausprägung den Eintritt von Infektionen

bedingen. Zu Diarrhöen kann es als Folge einer Proliferationshemmung im Darmepithel kommen.

In Einzelfällen wurde im Zusammenhang mit der Kombination von Cytarabin über Nekrosen des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren Infektionen berichtet.

Nach Strahlentherapie können unter Anwendung von Doxorubicin Ösophagiden auftreten, die unter Umständen zu Ösophagusstrikturen führen.

Hinweis

Solange Entzündungen, Ulzerationen oder Diarrhöen bestehen, sollte auf die Anwendung von Doxorubicin verzichtet werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nach intravesikaler Anwendung wurde häufig über Zystitis mit dysurischen Beschwerden wie Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie und Blasenspasmen berichtet.

Vereinzelt wurde das Auftreten eines akuten Nierenversagens beobachtet.

Irreversible Störungen der Keimzellbildung sind möglich. Doxorubicin ist mutagen und teratogen.

Innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung von Doxorubicin kommt es häufig zu einer bedeutungslosen Rotfärbung des Urins, welche auf den Farbstoff des Anthrasyklins zurückzuführen ist.

Eine Hyperurikämie und konsekutive Harnsäurenephropathie können als Folge eines massiven Tumorzellzerfalls auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Die regelmäßig auftretende totale oder subtotale Alopezie ist nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel.

Weiterhin wurden (z.T. in seltenen Einzelfällen) beobachtet: Hyperpigmentierung der Extremitäten und Nägel, Ablösung der Nagelplatte, Bläschenbildung, Rötung, Nesselsucht, Venenentzündung bei Injektion in kleine Venen.

Paravasale Injektionen führen regelmäßig zu schwersten Gewebse Nekrosen. Das Ausmaß der Gewebsulzeration ist von der Paravasatmenge abhängig. Folge eines Paravasates sind Schmerzen sowie schlecht heilende Ulzerationen.

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

Die Entwicklung von Zweitneoplasien als späte Nebenwirkung ist nicht auszuschließen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelenkschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, verstärkte Sekretion von Tränenflüssigkeit und in einem Einzelfall ist eine generalisierte Muskelschwäche aufgetreten.

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

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria, vorübergehendem Pruritus, Angioödem der Augenlider und Zunge und respiratorische Beeinträchtigung wurden selten beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Eine vorübergehende meist geringfügige Erhöhung von SGOT, SGPT und/oder Bilirubin wird häufig beobachtet. Sie tritt meist 10–14 Tage nach Doxorubicin-Applikation auf und ist nach Absetzen im Allgemeinen reversibel.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot für Doxorubicinhydrochlorid ist nicht bekannt.

Eine akute Intoxikation mit Doxorubicinhydrochlorid kann sich z. B. innerhalb von 24 Stunden als Herzinsuffizienz, einschließlich Stenokardien, Angina pectoris und Myokardinfarkt äußern. In diesen Fällen ist ein Kardiologe hinzuzuziehen. Weitere Zeichen der Überdosierung sind schwere Myelosuppression, die im Allgemeinen 10–14 Tage nach Therapiebeginn auftritt, sowie schwere Schleimhautentzündungen.

Die Therapie einer ausgeprägten Myelosuppression muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht unter Umständen in der Substitution der fehlenden Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden.

Beim Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von Doxorubicin sofort abgebrochen werden.

Die chronische Intoxikation äußert sich insbesondere mit den oben genannten Zeichen der Kardiotoxizität. Beim Auftreten einer Herzinsuffizienz ist ein Kardiologe hinzuzuziehen.

Eine Hämodialysebehandlung ist bei Intoxikationen mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml vermutlich nutzlos, da Doxorubicin ein sehr großes Verteilungsvolumen hat und nur ca. 5 % der applizierten Dosis renal eliminiert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatische Antibiotika

ATC Code: L01D B01

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazyklinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften, das aus *Streptomyces peucetius* var. *caesius* gewonnen wird. Es ist direkt wirksam und bedarf keiner metabolischen Aktivierung, um zytostatisch wirksam zu sein. Durch Spaltung der Glykosidbindung wird es inaktiviert. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Diskutiert werden:

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (Vd) von Doxorubicin liegt deutlich über dem Volumen des Gesamtkörperwassers, wobei über eine erhebliche interindividuelle Variabilität mit Werten von 500–2.900 l/m² KOF berichtet wurde. Nach i.v. Applikation verteilt sich Doxorubicin demnach sehr schnell im Organismus. Die höchsten Konzentrationen wurden beim Menschen in Leber, Milz, Niere, Lunge und Herz gefunden.

Die Verteilungshalbwertszeit beträgt nach i.v. Applikation etwa 12 Minuten. Dieser folgt eine biphasische Elimination mit Halbwertszeiten von etwa 3 und 30–50 Stunden.

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

Übergang in die Muttermilch

Doxorubicin tritt in die Muttermilch über.

Metabolisierung/Elimination

Die Metabolisierung von Doxorubicin erfolgt hauptsächlich in der Leber. Der wichtigste Metabolit ist das ebenfalls zytotoxisch aktive Doxorubicinol. Darüber hinaus wurden weitere inaktive Metaboliten gefunden.

Die Elimination erfolgt hauptsächlich via Leber und Galle über die Faeces, mit denen 40–50 % der applizierten Dosis binnen 7 Tagen ausgeschieden werden. Lediglich 5–15 % der verabreichten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion oder Gallenabflussbehinderungen haben eine verzögerte Elimination und damit eine Toxizitätssteigerung zur Folge, die eine Dosismodifikation notwendig macht.

Die Plasmaproteinbindung von Doxorubicin beträgt ca. 75 %.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Toxizitätsuntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt (i.v. Applikation unterschiedlicher Dosierungen mg/kg Körpergewicht (KG)).

Die LD₅₀ bei der Maus liegt bei etwa 22 mg/kg KG. Bei der Ratte zwischen 8 und 14 mg/kg KG in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer (Maus 28–91 Tage, Ratte 56–182 Tage). Diese tierexperimentellen Untersuchungen zeigen eine deutliche dosisabhängige Akuttoxizität.

Chronische Toxizität

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

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Doxorubicin zeigt in den verschiedensten Systemen deutliche erbgutverändernde Eigenschaften. So werden in Bakterien- und Säugerzellkulturen Genmutationen hervorgerufen. Aufgrund dieser Daten muß angenommen werden, daß Doxorubicin im Menschen erbgutverändernd wirkt. Nach einmaliger intravenöser Gabe an Ratten wurde nach Ablauf einer längeren Entwicklungszeit bei den Tieren ein Anstieg der Tumorate beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Hinsichtlich Fertilität, embryonaler und fetaler Toxizität liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vor. Gemäß den wenigen vorliegenden Daten ist ein Schwangerschaftsabbruch nicht zwingend. Über dessen Notwendigkeit kann jedoch nur im Einzelfall entschieden werden.

Das Risiko von Fehlbildungen und Funktionsstörungen beim Kind muss als hoch angesehen werden.

In jedem Fall wird bei Feten und Neugeborenen eine kardiologische Untersuchung und eine Untersuchung des Blutbildes dringend empfohlen.

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

Der Fertilitätsindex in der mittleren (0,050 mg/kg KG) und hohen (0,2 mg/kg KG) Dosisgruppe war vermindert, allerdings nicht signifikant.

Männliche Ratten, denen Doxorubicin an den Tagen 6, 16, 24 und 45 postnatal verabreicht wurde, zeigten bis zum 16. Tag schwere Beeinträchtigungen der Fortpflanzungsorgane und Fertilität. Ab Tag 24 waren die Effekte auf Reproduktionsorgangewichte und Spermienzahl reversibel, ab Tag 45 waren keine Effekte erkennbar.

Embryotoxische Effekte traten im Dosisbereich von 0,2 mg/kg KG bei Ratten und Kaninchen auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 10 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml darf nicht mit Heparin oder anderen Zytostatika in einer Infusion gemischt werden. Auch das Mischen mit einer alkalischen Lösung ist zu vermeiden.

Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet: Allopurinol, Aluminium, Cefalotin, Dexamethason, Diazepam, 5-Fluorouracil, Furosemid, Galliumnitrat, Heparin, Hydrocortison, Methotrexat, parenterale Ernährungslösungen, Piperacillin, Theophyllin und Vincristin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Die Arzneimittel sollen nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Bei Verdünnung unter aseptischen Bedingungen ist die verdünnte Lösung 24 Stunden haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Originalpackungen mit 1 Durchstechflasche mit je 25 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zu Handhabung

Vor der Anwendung sollte die Lösung daraufhin überprüft werden, dass sie frei von Partikeln ist.

Die Durchstechflaschen sind zur einmaligen Entnahme bestimmt!

Nicht verwendete Lösungsreste sind zu verwerfen!

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

7. Inhaber der Zulassung

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. Zulassungsnummern

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml
50 mg: 51199.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

06. Februar 2002

10. Stand der Information

Mai 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt