

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 10 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Jede 25-ml-Durchstechflasche enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Jede 50-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Jede 100-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Doxorubicin ist zur Behandlung der folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt,

Anwendungsbeispiele umfassen:

- Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)
- Mammakarzinom
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Intravesikal bei Harnblasenkarzinom
- Neoadjuvante und adjuvante Therapie von Osteosarkom
- Fortgeschrittenes Weichteilsarkom bei Erwachsenen
- Ewing-Sarkom
- Hodgkin-Krankheit
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Akute lymphatische Leukämie
- Akute Myeloblastenleukämie
- Fortgeschrittenes multiples Myelom
- Fortgeschrittenes oder rezidives Endometriumkarzinom
- Wilms-Tumor
- Fortgeschrittener papillärer/follikulärer Schilddrüsenkrebs
- Anaplastischer Schilddrüsenkrebs
- Fortgeschrittenes Neuroblastom

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

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

Die Verabreichung der Lösung erfolgt über den Schlauch einer frei fließenden intravenösen Infusion von physiologischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) innerhalb von 3 bis 10 Minuten. Dadurch wird das Risiko von Thrombophlebitis oder perivenöser Extravasation vermindert, was zu schwerer lokaler Zellulitis, Blasenbildung und Gewebekrose führen kann. Eine direkte intravenöse Injektion wird aufgrund des Risikos einer Extravasation, die selbst bei ausreichendem Blutrückfluss bei Nadelaspiration auftreten kann, nicht empfohlen.

Intravenöse Verabreichung:

Die Dosierung von Doxorubicin ist abhängig von Behandlungsplan, Allgemeinzustand und vorausgehender Therapie des Patienten. Das Dosierungsschema der Verabreichung von Doxorubicin-Hydrochlorid variiert je nach Indikation (solide Tumore oder akute Leukämie) und gemäß der Anwendung in dem spezifischen Behandlungsregime (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln oder als Bestandteil von interdisziplinären Verfahren, die eine Kombination von Chemotherapie, chirurgischem Eingriff und Strahlentherapie sowie Hormontherapie einschließen).

Monotherapie

Die Dosierung wird im Allgemeinen aufgrund der Körperoberfläche (mg/m^2) berechnet. Auf dieser Basis wird bei Anwendung von Doxorubicin als Monotherapie eine Dosis von 60 - 75 mg/m^2 Körperoberfläche alle drei Wochen empfohlen.

Kombinationstherapie

Bei Verabreichung von Doxorubicin-Hydrochlorid in Kombination mit anderen krebsbekämpfenden Arzneimitteln mit überschneidender Toxizität, wie hoch dosierten i.v. Cyclophosphamiden oder verwandten Anthrazyklinen wie Daunorubicin, Idarubicin

und/oder Epirubicin, sollte die Dosierung von Doxorubicin auf 30-60 mg/m^2 alle 3 - 4 Wochen reduziert werden.

Bei Patienten, die nicht die volle Dosis erhalten können (z. B. in Fällen von Immunsuppression, hohem Alter), beträgt die alternative Dosis 15-20 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche.

Intravesikale Verabreichung:

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

Serumbilirubin	Empfohlene Dosis
1,2 - 3,0 mg/100 ml	50%
3,1 - 5,0 mg/100 ml	25%

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Zur Vermeidung einer Kardiomyopathie wird empfohlen, dass die kumulative Gesamt-Lebenszeitdosis von Doxorubicin (einschließlich verwandter Arzneimittel wie Daunorubicin) 450-550 mg/m^2 Körperoberfläche nicht

überschreiten sollte. Bei Patienten mit gleichzeitiger Herzerkrankung, die **Strahlentherapie des Mediastinums und/oder Herzens erhalten, einer Vorbehandlung mit Alkylierungsmitteln sowie Hochrisiko-Patienten (mit arterieller Hypertonie > 5 Jahre, mit vorbestehendem koronaren, valvulären oder myokardialen Herzschaden, Alter über 70 Jahre)** sollte eine maximale Gesamtdosis von 400 mg/m² Körperoberfläche nicht überschritten werden. Die Herzfunktion dieser Patienten sollte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Kindern

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

Adipöse Patienten und Patienten mit neoplastischer Knochenmarkinfiltration

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Kontraindikationen bei intravenöser Verabreichung:

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

Kontraindikationen bei intravesikaler Anwendung:

- Invasive Tumore, welche die Harnblase durchdrungen haben (> T1)
- Harnblasenentzündung
- Hämaturie
- Probleme bei der Einführung eines Harnblasenkatheters (z. B. bei großen intravesikalen Tumoren)
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)
- Überempfindlichkeit gegen andere Anthrazykline oder Anthracycline (siehe Abschnitt 4.4)
- 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 Knochenmarkdepression 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.

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

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

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

Behandlungskontrolle

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

Kontrolle der linksventrikulären Funktion

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

Herzfunktion

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

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

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

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

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

Die Wahrscheinlichkeit kongestiver Herzinsuffizienz, die bei einer kumulativen Dosis von 300 mg/m² auf etwa 1% bis 2% geschätzt wird, steigt langsam bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 450-550 mg/m². Danach erhöht sich das Risiko kongestiver Herzinsuffizienz stark und es wird empfohlen, eine kumulative Höchstdosis von 550 mg/m² nicht zu überschreiten.

Zu den Risikofaktoren für eine kardiale Toxizität gehören aktive oder ruhende kardiovaskuläre Erkrankungen, eine vorherige oder gleichzeitige Strahlentherapie im Mediastinal-/Perikardbereich, eine vorangegangene Therapie mit anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen und die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Kontraktionsfähigkeit des Herzens unterdrücken können, oder von kardiotoxischen Substanzen (z. B. Trastuzumab) sowie ein Alter von über 70 Jahren. Anthrazykline, einschließlich Doxorubicin, sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird genau überwacht (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die Anthrazykline erhalten, nachdem sie die Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen, insbesondere solchen mit langer Halbwertszeit wie Trastuzumab, beendet haben, kann ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität bestehen. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Trastuzumab kann bis zu 7 Monate lang im Blutkreislauf verbleiben. Daher sollten Ärzte eine Therapie auf Anthrazyklinbasis bis zu 7 Monate nach Absetzen von Trastuzumab nach Möglichkeit vermeiden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Die Herzfunktion muss bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten, und bei Patienten mit Risikofaktoren sorgfältig überwacht werden. Die Kardiotoxizität von Doxorubicin kann jedoch auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob kardiale Risikofaktoren vorhanden sind oder nicht.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion sollte der Nutzen einer weiteren Behandlung sorgfältig gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

Kinder und Jugendliche

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

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

Leberfunktion

Doxorubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System ausgeschieden. Vor und während der Behandlung mit Doxorubicin sollte das Gesamtbilirubin im Serum überprüft werden und die Dosierung muss bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion reduziert werden. Bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin kann es zur langsameren Clearance des Arzneimittels zusammen mit einer Zunahme der Gesamtoxizität kommen. Für diese Patienten werden niedrigere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten Doxorubicin nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Hämatologische Toxizität und Knochenmarkstoxizität

Wie andere zytotoxische Wirkstoffe kann Doxorubicin Myelosuppression verursachen. Vor und während eines jeden Behandlungszyklus mit Doxorubicin sollten hämatologische Profile erstellt werden, einschließlich der Gesamt- und Differenzialwerte der weißen Blutkörperchen (WBC), der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen. Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die Hauptmanifestation einer durch Doxorubicin ausgelösten hämatologischen Toxizität und ist die häufigste akute Dosis-beschränkende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie können schwerwiegend sein (und sind im Allgemeinen bei hochdosierten Therapien schwerer). Leukopenie und Neutropenie erreichen im Allgemeinen den Nadir zwischen Tag 10 und 14 nach Verabreichung des Medikaments; bei Patienten mit normaler Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks erreicht die WBC-/Neutrophilenzahl in den meisten Fällen bis zum 21. Tag wieder den Normalwert.

Bei schwerer Knochenmarksuppression kann eine geeignete Knochenmarkunterstützung (periphere Stammzellen und/oder koloniestimulierende Faktoren [CSF]) erforderlich sein.

Des Weiteren können Thrombozytopenie und Anämie auftreten. Die klinischen Auswirkungen einer schweren Myelosuppression umfassen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagie, Gewebhypoxie oder Tod. Intravenöse Antibiotika sollten sofort verabreicht werden, wenn eine febrile Neutropenie auftritt.

Sekundäre Leukämie

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

Intravesikale Verabreichung

Die intravesikale Verabreichung von Doxorubicin kann gegebenenfalls Symptome von chemisch induzierter Zystitis (d.h. Dysurie, Miktionshäufigkeit, Nycturie, Strangurie, Hämaturie, Nekrose der Harnblasenwand) verursachen. Besondere Vorsicht ist im Fall von Problemen bei der Katheterisierung (d.h. urethrale Obstruktion, die durch Eindringen eines intravesikalen Tumors bedingt wird) erforderlich. Bei Tumoren, welche die Harnblase durchdrungen haben (> T1), ist die intravesikale Verabreichung kontraindiziert.

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

Extravasation

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

Strahlentherapie

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

Karzinogenese und Mutagenese, Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit (siehe Abschnitt 4.6)

Doxorubicin kann genotoxische Wirkungen haben. Während der Dauer der Anwendung kann Doxorubicin Infertilität verursachen. Bei Frauen verursacht Doxorubicin möglicherweise Amenorrhö. Obwohl sich Ovulation und Menstruation nach Beendigung der Therapie anscheinend wieder normalisieren, kann es zu einem frühzeitigen Beginn der Menopause kommen.

Doxorubicin war in Tierversuchen schädlich für die männlichen Fortpflanzungsorgane und führte zu Hodenatrophie, diffuser Degeneration der Hodenkanälchen und Hypospermie.

Doxorubicin ist mutagen und kann zu Chromosomenschäden der menschlichen Spermatozoen führen. Eine dauerhafte Oligospermie oder Azospermie ist möglich; dennoch wurde in manchen Fällen berichtet, dass sich die Spermienzahl normalisiert. Dies kann mehrere Jahre nach Therapieende eintreten. Männliche Patienten, die mit Doxorubicin behandelt werden, sollten wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Embryofötale Toxizität

Doxorubicin kann Genotoxizität verursachen. Eine wirksame Empfängnisverhütung ist sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten während und für eine gewisse Zeit nach der Behandlung mit Doxorubicin erforderlich. Patienten, die nach Beendigung der Behandlung einen Kinderwunsch haben, müssen darauf hingewiesen werden, gegebenenfalls eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, sofern diese verfügbar ist (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Gastrointestinale Toxizität

Mukositis (hauptsächlich Stomatitis, seltener Ösophagitis) kann bei Patienten während der Behandlung mit Doxorubicin auftreten. Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen einer Mukositis gehören Schmerzen oder ein Gefühl der Irritation, Erythem, Erosionen/Geschwüre (oft auf der gesamten lateralen Seite der Zunge

und auf der sublingualen Schleimhaut), Blutungen und Infektionen. Die Stomatitis tritt in der Regel kurz nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und kann sich in schweren Fällen innerhalb weniger Tage zu Schleimhautgeschwüren entwickeln, die jedoch in der Regel etwa in der dritten Woche der Behandlung abgeklungen sind. Übelkeit, Erbrechen und gelegentlich Durchfall und Bauchschmerzen können auftreten. Schwere Fälle von Erbrechen und Durchfall können zu Dehydrierung führen.

Übelkeit und Erbrechen können durch die Verabreichung eines geeigneten Antiemetikums verhindert oder gemildert werden.

Ulzerationen und Nekrosen des Dickdarms und insbesondere des Blinddarms wurden bei Patienten mit akuter nicht-lymphoblastischer Leukämie beschrieben, die mit einem Zyklus von 3 Tagen Doxorubicin in Kombination mit Cytarabin behandelt wurden. Diese können Blutungen oder schwere, manchmal tödliche Infektionen verursachen.

Therapien zur Krebsbekämpfung:

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

Impfungen:

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

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

Sonstige:

Bei adipösen Patienten (d.h. >130% ideales Körpergewicht) ist die systemische Clearance von Doxorubicin vermindert. Diese Patienten sollten bei der Behandlung mit der vollen Dosis engmaschig überwacht werden. (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlysesyndrom:

Doxorubicin kann infolge des beträchtlichen Purinabbaus, der den medikamenteninduzierten raschen Zerfall der Tumorzellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), Hyperurikämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Therapiebeginn sollten Blutharnsäurespiegel, Kalium, Calciumphosphat und Kreatinin überprüft werden. Hydratation, Harn-Alkalinisierung und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Verhinderung einer Hyperurikämie können potenzielle Komplikationen des Tumorlyse-Syndroms vermindern.

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

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

Hautreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen:

Alopezie und unterbrochener Bartwuchs treten häufig auf. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel, wobei alle Haare innerhalb von zwei bis drei Monaten nach Beendigung der Therapie wieder vollständig nachwachsen.

Rötungen, Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln, Lichtempfindlichkeit und Überempfindlichkeit der bestrahlten Haut (Strahlungsrückfall) können ebenfalls auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen können in seltenen Fällen auftreten. Urtikaria und Anaphylaxie wurden bei Patienten, die mit Doxorubicin behandelt wurden, berichtet; Anzeichen oder Symptome dieser Reaktionen können von Hautausschlag und Juckreiz bis hin zu Fieber, Schüttelfrost und Schock reichen. Über das „Hand-Fuß-Syndrom“ (palmoplantare Erythrodyssäthese oder akrale Erytheme) wurde ebenfalls berichtet.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mmol (3,5 mg) Natrium pro ml. Dies muss bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

Die verschiedenen Packungsgrößen dieses Arzneimittels enthalten die folgenden Mengen an Natrium:

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorherige oder gleichzeitige Anwendung anderer Anthrazykline oder potenziell kardiotoxischer Arzneimittel (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid oder Paclitaxel) oder Arzneimittel, welche die Herzfunktion beeinträchtigen (wie Calcium-Antagonisten) erhöht die Kardiotoxizität von

Tabelle 1

5-ml-Durchstechflasche	Diese Packungsgröße enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.
10-ml-Durchstechflasche	Diese Packungsgröße enthält 35,42 mg Natrium pro 10 ml, entsprechend 1,77 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
25-ml-Durchstechflasche	Diese Packungsgröße enthält 88,55 mg Natrium pro 25 ml, entsprechend 4,43 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
50-ml-Durchstechflasche	Diese Packungsgröße enthält 177,10 mg Natrium pro 50 ml, entsprechend 8,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
100-ml-Durchstechflasche	Diese Packungsgröße enthält 354,20 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 17,71 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Doxorubicin. Wenn Doxorubicin zusammen mit den oben erwähnten Arzneimitteln angewendet wird, muss die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden.

Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen kardiotoxischen Risiko verbunden. Trastuzumab und Anthrazykline sollten derzeit nicht zusammen angewendet werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien, in denen die Herzfunktion überwacht wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

Doxorubicin wird über Cytochrom P450 (CYP450) metabolisiert und ist ein Substrat für den Pgp Transporter. Gleichzeitige Verabreichung des Hemmstoffs von CYP450 und/oder Pgp kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Doxorubicin und somit erhöhte Toxizität zur Folge haben. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung eines Induktors von CYP450, wie Rifampicin, Barbiturate und Johanniskraut, die Plasmakonzentrationen von Doxorubicin vermindern und die Wirksamkeit reduzieren.

Ciclosporin, ein Hemmstoff von CYP3A4 und Pgp, bewirkte die Zunahme der AUC von Doxorubicin und Doxorubicinol um 55% bzw. 350%. Bei dieser Kombination ist gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass die Zugabe von Ciclosporin zu Doxorubicin zu einer schwereren und länger anhaltenden Toxizität führt als die Toxizität von Doxorubicin allein. Es wurde auch über Koma und/oder epileptische Anfälle berichtet.

Bei Cimetidin wurde des Weiteren gezeigt, dass es die Plasma-Clearance von Doxorubicin reduziert und die AUC erhöht.

Paclitaxel kurz vor Doxorubicin verabreicht, kann die Clearance vermindern und die Plasmakonzentrationen von Doxorubicin erhöhen. Manche

Angaben deuten darauf hin, dass diese Wechselwirkung weniger ausgeprägt ist, wenn Doxorubicin vor Paclitaxel verabreicht wird.

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

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

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

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

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

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

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

mit kardio- oder hepatotoxischen Arzneimitteln.

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

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

Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin reduzieren.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Doxorubicin und Warfarin kann mit einem erhöhten Risiko für einen hohen INR-Wert und daraus resultierenden Blutungen einhergehen. Eine Verringerung der Warfarin-Dosis kann erforderlich sein, wobei der INR-Wert engmaschig überwacht werden muss.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund der zytostatischen Wirkungsweise steht Doxorubicin im Verdacht, bei Verabreichung während der Schwangerschaft kongenitale Missbildungen zu verursachen. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Doxorubicin Accord sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Doxorubicin.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung nicht schwanger zu werden und während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männer mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Doxorubicin und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Doxorubicin in der Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da die Anwendung von Doxorubicin-Hydrochlorid während der Stillzeit

kontraindiziert ist, muss für die Dauer der Behandlung mit Doxorubicin und für mindestens zwei Wochen nach der letzten Dosis abgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Da Doxorubicin genotoxisch ist, kann es sich nachteilig auf die Fruchtbarkeit auswirken. Männern, die mit Doxorubicin behandelt werden, wird empfohlen, sich vor der Behandlung über die Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Therapie mit Doxorubicin besteht.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Doxorubicin treten oft Nebenwirkungen auf. Diese sind teilweise so schwerwiegend, dass der Patient sorgfältig beobachtet werden muss. Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen sind abhängig von der Geschwindigkeit der Verabreichung und der Dosierung. Knochenmarkssuppression ist eine akute Dosis-limitierende jedoch vorübergehende Nebenwirkung. Als klinische Folgen einer Knochenmarks-/hämatologischen Toxizität können Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagie, Gewebeyhypoxie oder Tod auftreten. Übelkeit und Erbrechen sowie Alopezie werden bei fast allen Patienten beobachtet.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht geschätzt werden).

Siehe Tabelle 2.

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.

Tabelle 2: Tabelle der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion
Häufig	Sepsis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten	Sekundäre akute myeloische Leukämie in Kombination mit antineoplastischen Arzneimitteln, welche die DNS schädigen (siehe Abschnitt 4.4), Tumorlyse-Syndrom
Nicht bekannt	Akute lymphozytäre Leukämie und akute myeloische Leukämie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Lebertoxizität, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetit vermindert
Nicht bekannt	Dehydratation, Hyperurikämie
Augenerkrankungen	
Häufig	Konjunktivitis
Nicht bekannt	Keratitis, Tränensekretion verstärkt
Herzkrankungen	
Sehr häufig	Kardiotoxizität
Häufig	kongestives Herzversagen, Sinustachykardie
Nicht bekannt	Atrioventrikulärer Block, Tachyarrhythmie, Schenkelblock
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Embolie
Nicht bekannt	Shock, Blutung, Thrombophlebitis, Phlebitis, Hitzewallung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Schleimhautentzündung/Stomatitis, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Ösophagitis, Abdominalschmerz
Nicht bekannt	Gastrointestinalblutung, erosive Gastritis, Kolitis, Schleimhautverfärbung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom, Alopezie
Häufig	Urtikaria, Exanthem, Hyperpigmentierung der Haut, Hyperpigmentierung der Nägel
Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Überempfindlichkeitsreaktion im Bereich der Strahlentherapie (Recall-Phänomen), Pruritus, Hauterkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Lokale Reaktionen (chemisch induzierte Zystitis) können bei intravesikaler Behandlung auftreten
Nicht bekannt	Chromaturie ^a , akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt	Bronchospasmus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt	Amenorrhö, Azoospermie, Oligospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Asthenie, Schüttelfrost
Häufig	Reaktion an der Infusionsstelle
Nicht bekannt	Unwohlsein
Untersuchungen	
Sehr häufig	Auswurffraktion verkleinert, Elektrokardiogramm anomal, Transaminasen anomal, Gewichtszunahme ^b

^a Für ein oder zwei Tage nach der Verabreichung

^b Berichtet bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium, die eine adjuvante Therapie mit Doxorubicin erhielten (NSABP B-15-Studie)

4.9 Überdosierung

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

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

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

Verzögertes Herzversagen kann bei anderen Anthrazyklinen bis zu 6 Monate nach der Überdosierung auftreten. Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und bei Auftreten von Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz konventionell mit Digitalispräparaten, Diuretika, peripheren Vasodilatoren und ACE-Hemmern behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthracycline und verwandte Substanzen

ATC-Code: L01DB01

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach Verabreichung von Doxorubicin als Dauerinfusion (über 48 bis 96 Stunden oder über 21 Tage) sind die maximalen Plasmaspiegel im Allgemeinen im Verhältnis zur Dauer der Infusion reduziert.

Nach intravesikaler Instillation dringt Doxorubicin in die oberflächlichen Schichten der Blaseschleimhaut. Die Plasmaspiegel bleiben in der Regel unter 2 ng/ml.

Verteilung

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

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

Biotransformation und Elimination

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

Besondere Patientengruppen

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

Obwohl die renale Elimination bei Doxorubicin unbedeutend ist, könnte eine schwere Nierenfunktionsstörung die Gesamtausscheidung beeinträchtigen und eine Dosisreduzierung erforderlich machen.

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

Bei Krebspatienten wird Doxorubicin zu Adriamycinol reduziert, welches ein aktives zytotoxisches Mittel ist. Diese Reduktion wird offenbar durch zytoplasmatische, NADPH-abhängigen Aldoketo-Reduktasen katalysiert, die in allen Geweben zu finden sind und eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Gesamtpharmakokinetik von Doxorubicin spielen.

Die in den meisten Geweben vorhandenen mikrosomalen Glykosidasen spalten Doxorubicin und Adriamycinol in inaktive Aglykone auf. Die Aglykone können dann einer O-Demethylierung unterzogen werden, gefolgt von einer Konjugation zu Sulfat- oder Glucuronid-Estern und einer Ausscheidung über die Galle.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Doxorubicin sollte nicht mit Heparin oder 5-Fluorouracil in einer Infusion gemischt werden, da dies zu Ausflockung bzw. Zersetzung führen kann. Anhaltender Kontakt mit jeglicher alkalischen Lösung sollte vermieden werden, da dies die Hydrolyse des Arzneimittels zur Folge hat.

Bis genaue Angaben zur Kompatibilität über die Mischbarkeit vorliegen, sollte Doxorubicin nicht mit anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 genannten vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflaschen: 18 Monate

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

Zubereitete Infusionslösungen:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde in Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung und Glucose 5% Injektionslösung bis zu 28 Tage bei 2 – 8°C und bis zu 7 Tage bei 25°C bei Zubereitung in vor Licht geschützten Glasbehältnissen nachgewiesen.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

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

Bezüglich der Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml:

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

10 ml:

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

25 ml:

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

50 ml:

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

100 ml:

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 100-ml-Durch-

stechflasche Typ I aus klarem Pressglas, versiegelt mit Chlorbutylgummi-Stopfen und pinkfarbener Flip-off-Aluminiumkappe.

Packungsgrößen:

- 1 x 5-ml-Durchstechflasche
- 1 x 10-ml-Durchstechflasche
- 1 x 25-ml-Durchstechflasche
- 1 x 50-ml-Durchstechflasche
- 1 x 100-ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung

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

Verunreinigung

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

Schwamm benutzen, der in dem dazu vorgesehen Bereich aufbewahrt wird. Zweimal mit Wasser ausspülen. Alle Tücher in eine Plastiktüte geben und zur Verbrennung verschließen.

Anwendung:

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

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

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

75982.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Februar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig