

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Doxorubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Doxorubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 200 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung enthält 3,54 mg (0,154 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, rote Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Das Risiko der häufig letal verlaufenden Kardiomyopathie sollte vor jeder Anwendung gegen den Nutzen der Doxorubicinhydrochlorid-Therapie abgewogen werden.

Doxorubicinhydrochlorid wird in der Monochemotherapie (bei Weichteilsarkomen, Endometriumkarzinomen und papillären/follikulären Schilddrüsenkarzinomen) sowie als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie in etablierten Therapieprotokollen angewendet.

Da die Applikationsweisen und Dosierungsempfehlungen für Doxorubicinhydrochlorid stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden.

Hinweis

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

Intravenöse Anwendung

Monotherapie

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

Polychemotherapie

Doxorubicinhydrochlorid 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.

Intravesikale Instillation

Zur intravesikalen Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome nach TUR bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.

Wöchentliche intravesikale Instillation von 50 mg Doxorubicinhydrochlorid, gelöst in 25-50 ml isotonischer Natriumchloridlösung. Die Verweildauer beträgt in der Regel 1-2 Stunden.

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 Serumbilirubin-Erhöhung 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 Doxorubicinhydrochlorid erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Myelosuppression sowie bei älteren Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve sollten ebenfalls Dosisanpassungen erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei übergewichtigen Patienten sollten eine niedrigere Initialdosis oder längere Intervalle zwischen den Zyklen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art 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. Doxorubicinhydrochlorid kann intravenös als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu 1 Stunde und als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden gegeben werden.

Maximale kumulative Gesamtdosis

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicinhydrochlorid beträgt 450 bis maximal 550 mg/m² KOF. Sie sollte bei Patienten mit vorangegangenen Bestrahlungen 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.

Bei Erreichen der maximalen Gesamtdosis ist regelmäßig auf die weitere Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid zu verzichten.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Doxorubicinhydrochlorid ist zur intravenösen bzw. intravesikalen Applikation bestimmt und darf weder oral, subkutan, intramuskulär noch intrathekal verabreicht werden. Die intravenöse Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid hat mit besonderer Sorgfalt zu erfolgen. Eine paravenöse Applikation muss unbedingt ausgeschlossen werden, da hierbei regelmäßig schwerste Gewebsnekrosen erfolgen. Die Verabreichung erfolgt über den Schlauch einer angelegten Infusion oder über eine gelegte Injektionsnadel. Vor Verabreichung von Doxorubicinhydrochlorid sollte mit 5 ml isotonomischer Natriumchloridlösung die korrekte Lage der Nadel bzw. des Venenkatheters überprüft werden. Auch nach Beendigung der Applikation sind Injektionsnadel bzw. Venenkatheter mit isotonomischer 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 Gewebsnekrosen vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Anthrazykline oder Anthrazendione oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Bei intravenöser Anwendung

- ausgeprägte Knochenmarkdepression (z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie)
- Vorliegen einer kardiopathologischen Anamnese (instabile Angina pectoris, progrediente Herzinsuffizienz, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen und Leitungsstörungen, akute entzündliche Herzerkrankungen, Herzinfarkt während der letzten 6 Monate, Myokardiopathie)
- Vorbehandlung mit Anthrazyklinen (z. B. Epirubicin, Idarubicin oder Daunorubicin) und/oder Anthrazendionen bis zur jeweiligen kumulativen Höchstdosis
- erhöhte Blutungsneigung
- akute Infektionen
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- Stomatitis

Bei intravesikaler Anwendung

- invasive Tumore, die in die Blasenwand penetriert sind (> T1)
- Harnblasenentzündungen
- Harnwegsinfektionen
- Hämaturie
- Probleme bei der Einführung eines Harnblasenkatheters (z. B. bei großen intravesikalen Tumoren)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten sich von akuten toxischen Wirkungen vorangegangener zytotoxischer Therapien (wie z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholt haben, bevor die Behandlung mit Doxorubicin begonnen wird.

Eine Therapie mit Doxorubicin erfordert eine sorgfältige Beobachtung des Patienten und der Laborwerte. Vor und während der Therapie mit Doxorubicin sind Leber- und Nierenfunktion zu überprüfen sowie werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

- Thorax-Röntgenaufnahme
- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, SGPT, SGOT, LDH, Bilirubin, Harnsäure

Falls sich eine Hyperurikämie entwickelt, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bei übergewichtigen Patienten (> 130 % des Idealgewichts) ist die systemische Clearance von Doxorubicin reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiotoxizität

Doxorubicinhydrochlorid ist kardiotoxisch.

Die Risikofaktoren einer Kardiotoxizität sind u. a. aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankungen, vorangegangene oder gleichzeitige Bestrahlungstherapie des mediastinalen oder perikardialen Bereiches, vorangegangene Behandlung mit anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen in hohen kumulativen Dosen, gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, welche die Herzmuskelkontraktionen unterdrücken können bzw. potenziell kardiotoxische Mittel (z. B. Cyclophosphamid), manifeste arterielle Hypertonie, Patienten mit einem besonderen krankheitsbedingten Zustand wie Anämie, leukämischer Perikarditis und/oder Myokarditis und ein Alter über 70 Jahre. Unter diesen Umständen sollte eine totale kumulative Dosis von 400 mg/m² bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten und bei solchen, die Risikofaktoren aufweisen, müssen die Herzfunktionen sorgfältig überwacht werden. Doxorubicinhydrochlorid kann jedoch auch bei niedrigen kumulativen Dosen Kardiotoxizität auslösen und auch dann, wenn keine Risikofaktoren vorauszusehen sind. Besondere Vorsicht ist auch bei Kindern unter 2 Jahren sowie bei der Anwendung im zeitlichen Zusammenhang mit einer Hyperthermie-Behandlung geboten.

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Doxorubicinhydrochlorid und anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen additiv ist.

Die Herzfunktion sollte vor Behandlungsbeginn genau untersucht und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden, um das Risiko einer Kardiotoxizität, wie sie auch für andere Anthrazyklin-Verbindungen beschrieben wurde, zu verringern.

Kinder und Jugendliche weisen ein erhöhtes Risiko einer Kardiotoxizität, insbesondere einer spät einsetzenden Toxizität, auf.

Weibliche Patienten haben ein höheres Risiko gezeigt als männliche Patienten. Kardiologische Nachuntersuchungen werden empfohlen, um diesen Effekt überwachen zu können.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Doxorubicinhydrochlorid-Therapie sollte daher bei solchen Patienten vor Behandlungsbeginn abgewogen werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz, die bei einer kumulativen Dosis von 300 mg/m² auf 1-2 % geschätzt wird, erhöht sich langsam bis zu einer totalen kumulativen Dosis von 450-550 mg/m². Bei Überschreiten der maximalen kumulativen Gesamtdosis (Erwachsene 550 mg/m² KOF, bei vorhergehender Thorax-Bestrahlung oder begleitender Alkylans-Therapie 400 mg/m² KOF; Kinder 400 mg/m² KOF) steigt die Häufigkeit der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie auch ohne vorbestehende Risikofaktoren rasch an. In Einzelfällen wurde das Auftreten einer Kardiotoxizität jedoch auch bei wesentlich geringerer Gesamtdosis beobachtet. Nach einer kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² KOF besteht z. B. für die Behandelten ein Risiko von etwa 5 % für das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz. Es wird daher nicht empfohlen, die maximale kumulative Dosis von 550 mg/m² zu überschreiten.

Das Vermeiden von hohen Konzentrationen, wie sie nach i.v.-Bolusinjektion auftreten, reduziert die Kardiotoxizität. Es wird daher empfohlen, Doxorubicinhydrochlorid vorzugsweise als Infusion zu applizieren.

Für Patientinnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Anamnese, z. B. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor der Behandlung, gibt es keine Erfahrungswerte. Daher ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Herzfunktion besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Doxorubicinhydrochlorid und Trastuzumab behandelt werden, muss die Herzfunktion auf angemessene Weise entsprechend der unten aufgeführten Beschreibung überwacht werden. Für die Gesamtdosis von Doxorubicinhydrochlorid sind auch alle früheren oder gleichzeitigen Therapien mit anderen kardiotoxischen Verbindungen, einschließlich Anthrazyklinen und Anthrachinonen, zu berücksichtigen.

Vor Einleitung der Therapie mit Doxorubicinhydrochlorid wird routinemäßig eine Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) empfohlen, und zwar entweder durch MUGA (Multiple Gated Arteriography) oder Echokardiographie. Diese Verfahren sind auch während der Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid routinemäßig einzusetzen. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von

Doxorubicinhydrochlorid zwingend vorgeschrieben, sobald ein Patient eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 550 mg/m² KOF überschreitet oder ein Verdacht auf Kardiomyopathie besteht. Wenn die LVEF im Vergleich zu den Ausgangswerten erheblich gesunken ist, z. B. um > 20 Punkte auf einen Endwert von > 50 % oder um > 10 Punkte auf einen Endwert von < 50 %, müssen die Vorteile einer fortgesetzten Therapie sorgfältig gegen das Risiko einer irreversiblen Herzschiidigung abgewogen werden. Es sollte jedoch der aussagekräftigste Test auf eine durch Anthrazyklin verursachte Myokardschiidigung, d. h. eine Endomyokardbiopsie, in Betracht gezogen werden.

Alle Patienten, die Doxorubicin erhalten, sollten auBerdem routinemäBtig einer EKG-Überwachung unterzogen werden. Transiente EKG-Veränderungen, wie abgeflachte T-Wellen, ST-Streckensenkung und benigne Arrhythmien werden nicht als zwingende Indikationen für ein Absetzen der Therapie betrachtet. Eine Verringerung des QRS-Komplexes weist hingegen eher auf eine kardiale Toxizität hin.

Dekompensierte Herzinsuffizienz aufgrund von Kardiomyopathie kann plötzlich auftreten und kann auch nach Abbruch der Therapie vorkommen.

Die kardiotoxische Wirkung von Doxorubicin kann sich in 2 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 (häufig), insbesondere Sinustachykardien (häufig) sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen. Sie werden (sehr selten) durch unspezifische EKG-Veränderungen (ST-T-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. Über Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen und ventrikulärer Tachykardien, Bradykardien sowie über atrioventrikuläre- und Bündelzweigblockaden wurde ebenfalls berichtet. In der Regel sind diese Erscheinungen keine Vorboten einer späten Kardiotoxizität und klinisch nicht relevant. In den meisten Fällen kann die Therapie fortgesetzt werden. Es wurden jedoch auch lebensbedrohliche Arrhythmien während oder wenige Stunden nach der Anwendung von Doxorubicin beobachtet, in Einzelfällen auch akutes Linksherzversagen, Perikarditis oder ein tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom.

Spättyp

Die Nebenwirkungen vom Spättyp repräsentieren eine dosisabhängige kumulative Organtoxizität in Form der Kardiomyopathie, welche im Allgemeinen irreversibel und häufig lebensbedrohlich ist. Diese Reaktion tritt üblicherweise im späteren Verlauf der Therapie mit Doxorubicinhydrochlorid oder binnen 2-3 Monate nach Therapieende auf; es wurden allerdings auch Vorfälle noch später (einige Monate bis Jahre nach Beendigung der Therapie) beobachtet. Sie manifestiert sich meist als Linksherzinsuffizienz und/oder Anzeichen oder Symptomen von kongestivem Herzversagen, wie Dyspnoe, Lungenödem, abhängiges Ödem, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Lungenerguss und Herzjagen. Subakute Wirkungen wie Perikarditis oder Myokarditis wurden ebenfalls beobachtet. Eine lebensbedrohliche Herzinsuffizienz ist die schwerste Form der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität der Substanz dar.

Solange es keine zuverlässige Methode gibt, um eine akute Herzinsuffizienz voraussagen zu können, wird die Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie mit der anhaltenden Reduktion der QRS-Spannung, der Zunahme des systolischen Zeitintervalles (PEP/LVEF) über die normalen Grenzen hinaus und der Abnahme der linksventrikulären Auswurf fraktion (LVEF) gegenüber den Ausgangswerten vor Behandlung in Zusammenhang gebracht. Die frühzeitige klinische Diagnose eines durch Doxorubicinhydrochlorid induzierten Myokardschadens scheint wichtig für den Nutzen einer pharmakologischen Behandlung zu sein. Angezeigt ist eine Behandlung mit Digitalis, Diuretika sowie Natriumeinschränkung und Bettruhe.

Die Inzidenz der Kardiotoxizität 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 Doxorubicinhydrochlorid-Therapie zu sein.

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen kann auch Doxorubicinhydrochlorid eine Myelosuppression verursachen. Die hämatologischen Werte sollten vor und während jedes Behandlungszyklus untersucht werden, einschließlich Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen. Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Neutropenie ist die wichtigste Manifestation der Hämatotoxizität von Doxorubicinhydrochlorid und ist die häufigste dosislimitierende Toxizität dieser Substanz. Leukopenie und Neutropenie – sie sind üblicherweise vorübergehend – sind bei Hochdosisschemata im Allgemeinen schwerer. 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 Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Die klinischen Folgen einer schweren Knochenmarkdepression umfassen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder Tod. Die Myelosuppression erreicht im Allgemeinen 10-14 Tage nach Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid ihren Höhepunkt und klingt in der Regel bis zum Zeitpunkt zwischen dem 21. und 28. Tag ab. Eine etwaige Thrombozytopenie oder Anämie tritt dann im gleichen Zeitraum auf, ist in der Regel aber weniger schwer. Beim Auftreten einer gravierenden Myelosuppression sollte auf die Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid verzichtet werden, oder eine Dosisreduktion oder Verzögerung der Anwendung erwogen werden.

Es muss sichergestellt sein, dass eine schwere Infektion und/oder Blutungsepisode rasch und wirksam behandelt werden kann. Bestehende Infektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Doxorubicinhydrochlorid behandelt werden.

Bei einer normalen Erholung nach arzneimittelinduzierter Toxizität (speziell Knochenmarkdepression und Stomatitis) könnte der Behandlungszyklus alle 3-4 Wochen wiederholt werden. Auch ein wöchentliches Behandlungsschema mit 10-20 mg Doxorubicinhydrochlorid/m² KOF hat sich als wirksam erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn Doxorubicinhydrochlorid zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln mit möglicherweise überlappender Toxizität angewendet wird, bewegt sich die empfohlene Dosis pro Zyklus im Bereich von 30-60 mg/m² KOF.

Sekundärleukämien

Als späte Nebenwirkung ist die Entwicklung von Zweitneoplasien nicht auszuschließen.

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen (einschl. Doxorubicin) behandelt wurden, wurden Sekundärleukämien (gelegentlich) mit oder ohne präleukämischer Phase beobachtet. Die Sekundärleukämien sind häufiger, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit DNA-verändernden Zytostatika (z. B. alkylierenden Substanzen, Platinderivaten) oder einer Strahlentherapie durchgeführt wurden, wenn die Patienten intensiv mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt waren oder die Dosierung der Anthrazykline erhöht wurde. Diese Leukämien können nach einer Latenzzeit von 1-3 Jahren 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 anthrazyklininduzierte Herzmuskelschädigung gewertet werden.

Leberfunktion

Doxorubicin wird hauptsächlich biliär ausgeschieden. Das Serum-Gesamtbilirubin sollte vor und während der Behandlung kontrolliert werden. Patienten mit erhöhten Bilirubin-Werten haben in der Regel eine langsamere Clearance und eine erhöhte Toxizitätsrate. In diesen Fällen wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Doxorubicin darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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. Mukositis oder Stomatitis treten gewöhnlich bald nach Behandlungsbeginn auf und können in schweren Fällen in einigen Tagen zu Geschwüren der Mundschleimhaut führen. Die meisten Patienten erholen sich von diesen Nebenwirkungen in der 3. Therapiewoche. Darüber hinaus können Appetitlosigkeit (häufig) sowie Schleimhautulzerationen im Rachen, Ösophagus und Darmtrakt auftreten. Diese können bei schwerer Ausprägung den Eintritt von Infektionen bedingen. Zu Diarrhöen (sehr häufig) kann es als Folge einer Proliferationshemmung im Darmepithel kommen. In Einzelfällen wurden im Zusammenhang mit der Kombination von Cytarabin über Nekrosen

des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren Infektionen (gelegentlich) berichtet. Nach Strahlentherapie können unter der Anwendung von Doxorubicin Ösophagitiden (gelegentlich) auftreten, die u. U. zu Ösophagusstrikturen führen.

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

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 (sehr selten), Lichtempfindlichkeit, Ablösung der Nagelplatte, Bläschenbildung, Rötung (sehr häufig), Nesselsucht (sehr selten), Hand-Fuß-Syndrom (Palmar-plantare Erythrodysästhesie) und Venenentzündung bei Injektion in kleine Venen.

Chirurgische und medizinische Eingriffe

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

Reaktionen an der Injektionsstelle/Paravasate

Phlebosklerose kann durch Injizieren in eine kleine Vene oder durch wiederholten Einstich in dieselbe Vene auftreten. Genaue Befolgung der empfohlenen Verabreichungsmethoden reduziert die Gefahr einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.2).

Doxorubicin muss als reizend angesehen werden, und es sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Paravasation zu ergreifen.

Paravasale Injektionen führen regelmäßig zu schwersten Gewebsschädigungen (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Gewebnekrosen sowie Thrombophlebitis. Das Ausmaß der Gewebsschädigung ist von der Paravasatmenge abhängig. Folge eines Paravasates sind Schmerzen sowie schlecht heilende Ulzera. Die Applikation von Doxorubicin muss daher streng intravenös erfolgen.

Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravenöse Applikation hin.

Bei erfolgten Paravasaten ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen. Die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Eine intravenöse Infusion mit Dexrazoxan, nicht später als 6 Stunden nach Paravasation, wird empfohlen (für Dosierung und weitere Information siehe Fachinformation von Dexrazoxan).

In Fällen, in denen Dexrazoxan kontraindiziert ist, wird empfohlen, DMSO 99 % über ein Areal 2fach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies 3-mal täglich über einen Zeitraum von mindestens 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 versus Vasodilatation). DMSO nicht bei Patienten anwenden, die Dexrazoxan zur Behandlung einer durch Anthrazykline verursachten Extravasation erhalten. Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigem Wert.

Danach muss die Infusion von Doxorubicin in einer anderen Vene als der, in der es zur Extravasation kam, wieder begonnen werden. Doxorubicin kann durch eine zentrale oder durch eine periphere Vene verabreicht werden.

Strahlentherapie

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. Ebenfalls wurde über Toxizitätsreaktionen des Myokards, der Mukosa sowie der Haut berichtet. Eine vorangegangene Bestrahlung des Mediastinums erhöht die Kardiotoxizität von Doxorubicinhydrochlorid. Insbesondere in diesem Fall darf eine maximale kumulative Gesamtdosis von 400 mg/m² KOF (Körperoberfläche) nicht überschritten werden.

Impfungen

Aktive Impfungen oder Impfungen mit abgeschwächten Erregern sollten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxorubicin-Therapie nicht durchgeführt werden. Dies kann bei Patienten, die mit Chemotherapeutika, einschließlich Doxorubicin, immunsupprimiert sind, zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit abgetöteten oder inaktivierten Vakzinen können durchgeführt werden; der Impferfolg kann jedoch vermindert sein. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpfungen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Tumorlysesyndrom

Wegen dem hochgradigen Purinkatabolismus, der die rasche Auflösung der neoplastischen Zellen gewöhnlich begleitet (Tumorlysesyndrom), kann die Doxorubicin-Behandlung eine Hyperurikämie verursachen. Blutharnsäure-, Kalium-, Kalziumphosphat- und Kreatinin-Spiegel sollten nach der Initialbehandlung kontrolliert werden. Hydratation, Urinalkalisierung und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie kann die Gefahr von möglichen Komplikationen eines Tumorlysesyndroms minimieren.

Sonstige

Doxorubicin kann die toxischen Reaktionen auf andere antineoplastische Therapien verstärken. Cyclophosphamid-induzierte hämorrhagische Zystitis kann sich verschlechtern und die Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin kann begünstigt werden.

In vereinzelten Fällen wurde über Thrombophlebitis und thromboembolische Erscheinungen inklusive Lungenembolien (teilweise mit fatalem Ausgang) berichtet.

Doxorubicin war in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen genotoxisch und mutagen (siehe Abschnitt 4.6).

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Verabreichung

Intravesikale Anwendung

Die intravesikale Verabreichung von Doxorubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Strangurie, Hämaturie, Beschwerden in der Blase, Nekrose der Blasenwand) und Blasenkonstriktion verursachen. Besonderes Augenmerk ist auf Katheterprobleme zu richten (d. h. Uretherobstruktion aufgrund von vesikalen Tumoren).

Doxorubicin HEXAL enthält Natrium

Eine Durchstechflasche mit 5 ml/25 ml/50 ml/100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 17,7 mg/88,5 mg/177 mg/354 mg Natrium, entsprechend 0,9 %/4,4 %/8,9 %/17,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 Kardio- oder Hepatotoxizität von Doxorubicin verstärken.

Da Doxorubicin rasch metabolisiert und vorwiegend biliär eliminiert wird, könnte die gleichzeitige Gabe bekanntermaßen hepatotoxischer chemotherapeutischer Substanzen (z. B. Mercaptopurin, Methotrexat, Streptozocin) infolge der verminderten hepatischen Clearance von Doxorubicin die Toxizität der Substanz möglicherweise erhöhen. Die Dosierung von Doxorubicin muss angepasst werden, wenn die gleichzeitige Therapie mit hepatotoxischen Arzneimitteln zwingend erforderlich ist.

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenytoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten. Die Dosierung von Doxorubicin ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei gleichzeitiger Anwendung von Progesteron wurde verstärkt über Neutropenie und Thrombozytopenie berichtet.

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

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

Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Doxorubicin-Therapie verstärkt werden. Über Dickdarmnekrosen mit massiven Blutungen und schwere Infektionen wurde im Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie mit Cytarabin berichtet.

Die gleichzeitige Gabe anderer antineoplastischer Substanzen, wie z. B. von Anthrazyklinen (Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin), Cisplatin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Fluorouracil, Mitomycin C und Taxanen, kann das Risiko einer von Doxorubicin hervorgerufenen dekompenzierten Herzinsuffizienz erhöhen.

Über eine verstärkte Kardiotoxizität wurde auch nach gleichzeitiger Einnahme kardioaktiver Arzneimittel wie Calciumantagonisten und Verapamil (mit einem Anstieg der maximalen Doxorubicin-Spiegel, einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit und einer Erhöhung des Verteilungsvolumens) berichtet. Bei sämtlichen Kombinationen dieser Art sind sorgfältige Kontrollen der Herzfunktion angezeigt.

Die Anwendung von kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Trastuzumab) in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen kardiotoxischen Risiko verbunden. Kardiotoxische Arzneimittel (z. B. Trastuzumab) und Anthrazykline sollten gegenwärtig nicht in Kombination angewendet werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien mit Überwachung der Herzfunktion.

Die Anwendung von Anthrazyklinen nach Beendigung einer Therapie mit kardiotoxischen Arzneimitteln (speziell, wenn sie eine lange Halbwertszeit haben, wie z. B. Trastuzumab) kann ein erhöhtes Risiko kardialer Toxizitäten beinhalten. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt ca. 28-38 Tage und es kann bis zu 27 Wochen im Körper nachgewiesen werden. Wenn möglich, sollte zwischen der Beendigung der Trastuzumab-Therapie und vor dem Beginn der Anthrazyklin-Therapie ein ausreichender Zeitraum (bis zu 27 Wochen) liegen. In jedem Fall sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden.

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

Bei Gabe unmittelbar nach einer intravenösen Kurzinfusion von Paclitaxel war die Verfügbarkeit von Doxorubicin signifikant verändert. Die gleichzeitige Gabe von Paclitaxel bedingt eine verminderte Clearance von Doxorubicin, und es wurden vermehrt Episoden von Neutropenie und Stomatitis beobachtet. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass dieser Effekt geringer ausfällt, wenn das Anthrazyklin vor Paclitaxel verabreicht wird.

Die gleichzeitige Behandlung mit Sorafenib 400 mg 2-mal täglich ergab einen 21%igen Anstieg des AUC-Wertes von Doxorubicin. Die klinische Signifikanz dieser Beobachtungen ist unbekannt.

Doxorubicin wird über das Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymsystem verstoffwechselt und ist ein Substrat des P-Glykoprotein(P-Gp)-Transportsystems. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren von CYP450 und/oder P-Gp könnte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Doxorubicin und damit zu einer verstärkten Toxizität führen. Umgekehrt könnte es bei gleichzeitiger Anwendung von CYP450-Induktoren wie Rifampicin und Barbituraten zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Doxorubicin und zu einer verminderten Wirksamkeit kommen.

Ciclosporin, ein Inhibitor von CYP3A4 und P-Gp, erhöhte die AUC von Doxorubicin und Doxorubicinol um 55 % bzw. 350 %. Bei dieser Kombination ist eventuell eine Dosisanpassung erforderlich. Bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin und Doxorubicin kann es zu einer wechselseitigen Reduzierung der Metabolisierung und Clearance beider Substanzen mit konsekutiver Erhöhung der Blutspiegel kommen. Aus Literaturberichten geht hervor, dass die Verabreichung von Ciclosporin zusätzlich zu Doxorubicin zu einer ausgeprägteren und länger anhaltenden hämatologischen Toxizität führt, als die Gabe von Doxorubicin allein. Bei der gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin und Doxorubicin wurden auch Koma und Krampfanfälle berichtet.

Auch unter Cimetidin fand sich eine Abnahme der Plasmaelimination und ein Anstieg der AUC von Doxorubicin.

Die gleichzeitige Gabe von Heparin und Doxorubicin kann zu einem Anstieg der Clearance-Rate von Doxorubicin führen. Zudem bindet Doxorubicin an Heparin; es kann zu Präzipitationen und Wirkungsverlust beider Wirkstoffe kommen (siehe Abschnitt 6.2).

Bei Gabe von Cyclophosphamid im Anschluss an eine Doxorubicin-Therapie wurde vermehrt über hämorrhagische Zystitis berichtet. 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 gleichzeitiger Anwendung von Doxorubicin ist die Resorption von Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure) vermindert.

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

Die Therapie mit Doxorubicin kann zu einem Anstieg der Harnsäurekonzentration im Serum führen; daher kann bei Urikosurika eine Dosisanpassung erforderlich werden.

Aufgrund des Risikos einer generalisierten Erkrankung, die tödlich verlaufen kann, dürfen während der Doxorubicin-Therapie keine Lebendimpfstoffe angewendet werden. Bei Patienten, die infolge ihrer Grunderkrankung immungeschwächt sind, ist das Risiko erhöht. Während der Behandlung mit Doxorubicin sollten die Patienten auch den Kontakt mit kürzlich gegen Polio geimpften Personen vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Doxorubicin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Doxorubicin HEXAL und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Männer sind anzuweisen, während der Behandlung mit Doxorubicin HEXAL und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Tritt während der Behandlung eines der Partner eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Schwangerschaft

Es gibt eine begrenzte Anzahl von Daten über die Verwendung von Doxorubicin bei schwangeren Frauen. In tierexperimentellen Studien zeigte Doxorubicin embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Doxorubicin darf nicht während der Schwangerschaft 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.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Doxorubicin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Da Doxorubicin während der Stillzeit kontraindiziert ist, muss für die Dauer der Behandlung mit Doxorubicin abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei Frauen kann Doxorubicin während der Behandlung Amenorrhö und Infertilität verursachen. In der Regel normalisieren sich Ovulation und Menstruation nach Beendigung der Therapie, über vorzeitige Menopausen wurde jedoch ebenfalls berichtet.

Bei Tierversuchen hat man eine toxische Wirkung von Doxorubicin auf die männlichen Reproduktionsorgane (Hodenatrophie, diffuse Degeneration der Samenleitungen und Hypospermie) beobachtet.

Doxorubicin ist mutagen und kann im menschlichen Samen Chromosomenschäden induzieren. Oligospermie oder Azoospermie können irreversibel sein. In einigen Fällen wurde auch über Normalisierung der Werte berichtet; manchmal Jahre nach Beendigung der Therapie. Männern mit Kinderwunsch wird empfohlen, sich vor Behandlungsbeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Wegen des häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird vom Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen abgeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Behandlung mit Doxorubicin führt häufig zu Nebenwirkungen, wobei einige davon so schwerwiegend sind, dass eine engmaschige Überwachung des Patienten angezeigt ist. Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen werden von der Applikationsgeschwindigkeit und der Dosierung beeinflusst. Die Knochenmarkdepression ist eine akute dosislimitierende Nebenwirkung, die allerdings meist nur vorübergehend auftritt. Mögliche klinische Folgen der Knochenmark- bzw. Hämatotoxizität von Doxorubicin sind Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Blutungen, Gewebshypoxie und Tod. Zu Übelkeit und Erbrechen sowie zu Alopezie kommt es bei fast allen Patienten.

Die in Verbindung mit einer Behandlung mit Doxorubicin berichteten Nebenwirkungen werden nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen
	Häufig	Sepsis/Septikämie
	Gelegentlich	Septischer Schock
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Myelosuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Gewebshypoxie oder -nekrose, febrile Neutropenie
	Gelegentlich	Sekundärleukämien
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Angioödem der Augenlider und Zunge mit respiratorischer Beeinträchtigung
	Sehr selten	Anaphylaxie
	Häufigkeit nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie
	Häufig	Dehydratation
	Sehr selten	Hyperurikämie
	Häufigkeit nicht bekannt	Tumorlysesyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis
	Häufigkeit nicht bekannt	Keratitis, verstärkte Sekretion von Tränenflüssigkeit
Herzerkrankungen	Häufig	Kardiotoxizität wie z. B. Kardiomyopathie, Bradykardie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Sinustachykardie, Tachyarrhythmie
	Sehr selten	Atrioventrikulärer und Schenkelblock, akutes Linksherzversagen, Perikarditis, tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom
	Häufigkeit nicht bekannt	Ventrikuläre Dysfunktion, Herzversagen, Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Thrombophlebitis
	Häufig	Phlebitis, Hämorrhagie
	Gelegentlich	Thromboembolie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Sehr selten	Schock
	Häufigkeit nicht bekannt	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Atemstörungen, Schwellung der Nasenmukosa, Tachypnoe und Dyspnoe, Strahlenpneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mukositis, Stomatitis, Diarrhö, Nausea/Erbrechen
	Häufig	Ösophagitis, abdominale Schmerzen oder Gefühl des Brennens
	Gelegentlich	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Kolitis, erosive Gastritis, nekrotisierende Kolitis mit manchmal folgenschweren Infektionen bei der Kombination von Doxorubicin und Cytarabin
	Sehr selten	Gastrale Erosionen/Ulzera, Verfärbung der Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufigkeit nicht bekannt	Hepatotoxizität, vorübergehender Anstieg von Leberenzymen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Lokale Toxizität, Photosensibilität, Onycholyse, Exanthem, Erythem, Haarausfall
	Häufig	Jucken (Pruritus), Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut (Recall-Phänomen), Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln, Urtikaria
	Sehr selten	Akrale Erytheme, Hyperpigmentierung von Extremitäten
	Häufigkeit nicht bekannt	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Generalisierte Muskelschwäche
	Häufigkeit nicht bekannt	Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nach intravesikaler Anwendung: Zystitis mit Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Nekrosen, Blasenspasmen
	Häufigkeit nicht bekannt	Rotfärbung des Urins für 1-2 Tage nach der Verabreichung, Harnsäurenephropathie, akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Amenorrhö, Oligospermie, Azoospermie, irreversible Störung der Keimzellbildung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber, Asthenie, Schüttelfrost
	Häufig	Reaktionen an der Infusionsstelle
	Sehr selten	Unwohlsein/Kraftlosigkeit
	Häufigkeit nicht bekannt	Phlebosklerose (siehe Abschnitt 4.4) Bei Paravasation: schwere Gewebsnekrosen, Schmerzen, schlecht heilende Ulzera
Untersuchungen	Sehr häufig	Asymptomatische Verringerung der LVEF, abnormales EKG, abnormale Transaminasewerte, Gewichtszunahme ^a
	Häufig	Erhöhung von Bilirubin

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

Die beschriebenen Nebenwirkungen der Doxorubicin-Therapie sind meist reversibel.

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. Einzeldosen von 250 mg und 500 mg Doxorubicinhydrochlorid erwiesen sich als tödlich.

Eine akute Intoxikation 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 (vor allem Leukopenie und Thrombozytopenie), die im Allgemeinen 10-15 Tage nach Therapiebeginn auftritt.

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, insbesondere von Herzinsuffizienz, sollte die Applikation von Doxorubicin sofort abgebrochen 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 3 Wochen wieder davon.

Die chronische Intoxikation mit einer kumulativen Doxorubicinhydrochlorid-Dosis von mehr als 550 mg/m² KOF steigert das Risiko einer Kardiomyopathie und kann zu einer Herzinsuffizienz führen, die konventionell behandelt werden soll. Verzögertes Herzversagen kann bis zu 6 Monate nach der Überdosierung auftreten.

Doxorubicin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01DB01

Doxorubicin ist ein Fermentationsprodukt des Pilzes *Streptomyces peucetius* und gehört zur Gruppe der Anthrazyklin-Antibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften. 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 Behinderung der DNA- und RNA-Synthese führt,
- Bildung freier Radikale,
- eine direkte Membranwirkung sowie
- Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das Verteilungsvolumen 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, Nieren, 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 scheint vernachlässigbar gering, ist aber bei Hirnmetastasen oder leukämischem Befall des Cerebrums erhöht.

Übergang in die Muttermilch

Doxorubicin tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation/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 Fäzes, mit denen 40-50 % der verabreichten Dosis binnen 7 Tagen ausgeschieden werden. Lediglich 5-15 % der applizierten 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). Die LD₅₀ bei der Maus liegt bei etwa 22 mg/kg, bei der Ratte zwischen 8 und 14 mg/kg in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer (Maus 28-91 Tage, Ratte 56-182 Tage). Bei Hunden betrug die LD₅₀ nach i.v.-Gabe 2,5 mg/kg. Diese tierexperimentellen Untersuchungen zeigten 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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Doxorubicin wirkt in Modellsystemen *in vitro* und *in vivo* mutagen. So werden in Bakterien- und Säugerzellkulturen Genmutationen sowie in Säugerzellkulturen und im Tierversuch Chromosomenmutationen hervorgerufen. Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch im Menschen auftreten. Nach einmaliger intravenöser Gabe an Ratten wurde nach Ablauf einer längeren Entwicklungszeit bei den Tieren ein Anstieg der Tumorraten 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 weibliche Ratten wurde Doxorubicin in Dosierungen von 0,025, 0,050 und 0,200 mg/kg Körpergewicht i.v. täglich vom 14. Tag vor der Verpaarung bis zur Laktationsperiode verabreicht. Es wurden keine maternaltoxischen Effekte beobachtet. Der Fertilitätsindex der mittleren und hohen 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 Reproduktionsorganengewichte und Spermienanzahl reversibel, ab Tag 45 waren keine Effekte erkennbar.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Salzsäure 10 %
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Doxorubicin darf nicht mit Heparin oder anderen Zytostatika in einer Infusion vermischt werden. Auch das Mischen mit einer alkalischen Lösung ist zu vermeiden.

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

Doxorubicin HEXAL darf nur mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmitteln gemischt werden, wenn deren Kompatibilität sichergestellt wurde.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde unter Lichtschutz für 28 Tage bei 2-8 °C nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung auf die Konzentrationen 0,1 mg/ml und 1 mg/ml nachgewiesen (verwendete Behältnismaterialien: PVC, PE, Glas). Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Wenn die Lösung im Kühlschrank aufbewahrt wird, kann sie eine gelartige Konsistenz annehmen, ohne dass dadurch die Qualität eingeschränkt wird. Nach 2 bis maximal 4 Stunden bei Zimmertemperatur (15-25 °C) erlangt die Lösung wieder ihre normale Viskosität.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder Implantation

Durchstechflasche aus hydrolytischem Glas der Klasse I, mit einem teflonbeschichteten Chlorbutylgummistopfen und einer Aluminiumkappe, verpackt in einem Karton.

Packungsgrößen

- 1 Durchstechflasche (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 5 ml
- 1 und 5 Durchstechflaschen (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 25 ml
- 1 und 5 Durchstechflaschen (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 25 ml plus Blaseninstillationssystem plus Blasenkatheter
- 1 Durchstechflasche (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 50 ml
- 1 Durchstechflasche (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 100 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Doxorubicin HEXAL darf nur verwendet werden, wenn das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung klar und rot und das Behältnis unbeschädigt ist. Es dürfen keine sichtbaren Partikel, Ausfällungen oder Verfärbungen erkennbar sein.

Entnehmen Sie das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erst kurz vor dem Gebrauch aus der Durchstechflasche. Nur zur einmaligen Entnahme. Nach Anbruch Rest verwerfen.

Die Zubereitung sollte 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 Doxorubicin in gelöster Form 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.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung hat einen pH-Wert von 2,5-4,0. Vor Verabreichung sollte es auf Raumtemperatur gebracht werden. Es enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

Die Empfehlungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika des Merkblattes "Zytostatika im Gesundheitsdienst" der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

9074.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Januar 1990
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig