

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxorubicin Aurobindo 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 100 ml Durchstechflasche enthält 200 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium 3,54 mg/ml Konzentrat (0,154 mmol/l)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare rote Lösung mit einem pH-Wert von 3 (2,8-3,2) und einer Osmolalität von 286 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxorubicin Aurobindo ist angezeigt zur Behandlung von:

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Mammakarzinom
- Rezidivierendes Ovarialkarzinom
- Intravesikale Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome nach transurethraler Resektion (TUR)
- Systemische Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome
- Neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms
- Fortgeschrittenes Weichteilsarkom im Erwachsenenalter
- Ewing-Sarkom
- Hodgkin-Lymphom
- Hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom
- Induktions- und Konsolidierungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie
- akute myeloblastische Leukämie
- Fortgeschrittenes multiples Myelom
- Fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom
- Wilms-Tumor (im Stadium II bei hochmalignen Varianten, in allen fortgeschrittenen Stadien [III-IV])
- Fortgeschrittenes papilläres / follikuläres Schilddrüsenkarzinom

- Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- Fortgeschrittenes Neuroblastom

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Doxorubicin Aurobindo sollte nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit umfangreicher Erfahrung in der zytotoxischen Therapie verabreicht werden. Außerdem müssen die Patienten während der Behandlung sorgfältig und häufig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Risikos einer letalen Kardiomyopathie, sollten Risiko und Nutzen für jeden einzelnen Patienten vor jeder Anwendung abgewogen werden.

Doxorubicin ist nur für die intravenöse oder intravesikale Verabreichung bestimmt.

Intravenöse Verabreichung

Doxorubicin kann intravenös als Bolus innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde oder als kontinuierliche Infusion bis zu 24 Stunden verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.3). In der Monotherapie kann die Dosis auch aufgeteilt und über 2-3 aufeinanderfolgende Tage verabreicht werden. Die Lösung wird innerhalb von 2 bis 15 Minuten über den Schlauch einer frei fließenden intravenösen Infusion von physiologischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung 50 mg/ml (5 %) gegeben. Diese Methode minimiert das Risiko einer Thrombophlebitis oder einer perivenösen Extravasation, die zu schwerer lokaler Zellulitis, Blasenbildung und Gewebenekrose führen kann. Eine direkte intravenöse Injektion wird aufgrund des Risikos einer Extravasation, die selbst bei ausreichendem Blutrückfluss bei Nadelaspiration auftreten kann, nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 6.6).

Die Dosierung von Doxorubicin hängt ab vom Behandlungsschema, vom Allgemeinzustand und vorangegangener Therapie des Patienten. Das Dosierungsschema der Verabreichung von Doxorubicin kann je nach Indikation (solide Tumoren oder akute Leukämie) und je nach seiner Anwendung im spezifischen Behandlungsschema (als Einzelsubstanz oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen oder als Bestandteil von interdisziplinären Verfahren, die eine Kombination von Chemotherapie, chirurgischem Eingriff und Strahlentherapie sowie Hormonbehandlung einschließen) variieren.

Monotherapie: Die Dosierung wird üblicherweise auf der Basis der Körperoberfläche (mg/m^2) berechnet. Auf dieser Basis wird, wenn Doxorubicin als einzelner Wirkstoff angewendet wird, eine Dosis von 60-75 mg/m^2 Körperoberfläche alle drei Wochen empfohlen.

Kombinationstherapie: Wenn Doxorubicinhydrochlorid in Kombination mit anderen Antitumorstoffen mit überschneidender Toxizität verabreicht wird, wie hoch dosiertem i.v.-Cyclophosphamid oder verwandten Anthracyclin-Präparaten 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. bei Immunsuppression oder hohem Alter), ist eine alternative Dosierung mit 15-20 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche möglich.

Um eine Kardiomyopathie zu vermeiden, wird empfohlen, dass die kumulative Lebenszeit-Gesamtdosis von Doxorubicin (einschließlich verwandter Medikamente wie Daunorubicin) 450-550 mg/m^2 Körperoberfläche nicht überschreiten sollte. Falls Patienten mit einer begleitenden

Herzerkrankung eine Bestrahlung des Mediastinums und/oder des Herzens erhalten, oder eine vorangegangene Behandlung mit alkylierenden Wirkstoffen oder eine begleitende Behandlung mit potenziell kardiotoxischen Substanzen erhalten haben, sowie bei Hochrisikopatienten (mit arterieller Hypertonie seit > 5 Jahren; mit vorangegangener Schädigung der Koronararterien, Herzklappen oder des Herzmuskels; Alter über 70 Jahre) sollte eine maximale Gesamtdosis von 400 mg/m² Körperoberfläche nicht überschritten werden, und die Herzfunktion dieser Patienten sollte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

In Fällen einer eingeschränkten Leberfunktion sollte die Dosis gemäß der nachfolgenden Tabelle reduziert werden:

Serumbilirubin	Empfohlene Dosis
20-50 Mikromol/l	½ der Normaldosis
> 50-85 Mikromol/l	¼ der Normaldosis

Doxorubicin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (> 85 Mikromol/l) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In Fällen einer Niereninsuffizienz mit einer GFR von weniger als 10 ml/min sollten 75 % der berechneten Dosis verabreicht werden.

Pädiatrische Patienten

Angesichts des erheblichen Risikos einer Doxorubicin-induzierten Kardiotoxizität während der Kindheit sollten bestimmte kumulative Höchstdosen, die vom Alter der Patienten abhängen, angewendet werden. Bei Kindern (unter 12 Jahren) wird üblicherweise eine kumulative Höchstdosis von 300 mg/m² als geeignet angesehen; wohingegen bei Jugendlichen (über 12 Jahren) die kumulative Höchstdosis auf 450 mg/m² festgesetzt ist. Für Kleinkinder sind die kumulativen Höchstdosen nicht bestimmt; es wird jedoch eine geringere Verträglichkeit angenommen.

Die Dosis für Kinder sollte reduziert werden, da diese ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität, insbesondere für eine späte Toxizität, haben. Mit einer Myelotoxizität mit Nadir-Werten 10-14 Tage nach Beginn der Behandlung muss gerechnet werden.

Adipöse Patienten

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

Intravesikale Verabreichung:

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

Hinweis:

Die Dosierung von S-liposomal-Doxorubicin und (herkömmlichem) Doxorubicin wie in Doxorubicin Aurobindo ist unterschiedlich. Die beiden Formulierungen sind nicht austauschbar.

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen andere Anthrazykline oder Anthrazendione.

Kontraindikationen bei intravenöser Verabreichung:

- persistierende Myelosuppression oder schwere Stomatitis, die während einer vorangegangenen zytotoxischen Therapie und/oder Strahlenbehandlung aufgetreten ist
- allgemeine Infektion
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- schwere Arrhythmien, beeinträchtigte Herzfunktion, vorangegangener Myokardinfarkt, akute entzündliche Herzerkrankung
- Vorbehandlung mit Anthrazyklinen mit kumulativen Höchstdosen
- erhöhte Blutungsneigung
- Stillzeit

Kontraindikationen bei intravesikaler Verabreichung:

- invasive Tumoren, welche die Harnblasenwand penetriert haben (jenseits Stadium T1)
- Harnwegsinfektionen
- Harnblasenentzündungen
- Schwierigkeiten bei der Katheterisierung (z. B. Harnröhrenstenose)
- Hämaturie
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Doxorubicin sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung chemotherapeutischer Wirkstoffe gegen Krebs verfügt.

Vor Beginn der Behandlung mit Doxorubicin sollten sich die Patienten von akuten Toxizitäten einer vorangegangenen zytotoxischen Behandlung (wie Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholt haben.

Vor oder während der Behandlung mit Doxorubicin Aurobindo werden die folgenden Kontrolluntersuchungen empfohlen (wie häufig diese Untersuchungen durchgeführt werden, hängt von Allgemeinzustand, der Dosis und der Begleitmedikation ab):

- Röntgenaufnahmen von Lunge und Thorax und EKG
- regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (LVEF, z. B. mittels EKG, UCG und MUGA-Scan)
- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Veränderungen der Schleimhaut
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, AST, ALT, LDH, Bilirubin, Harnsäure.

Behandlungskontrolle

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung die Leberfunktion mittels konventioneller Tests wie AST, ALT, ALP und Bilirubin sowie die Nierenfunktion zu erfassen.

Kontrolle der linksventrikulären Funktion

Um den Herzstatus 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 etwa 100 mg/m² durchgeführt werden.

Herzfunktion

Bei einer Behandlung mit Anthracyclinen besteht das Risiko einer 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 aus Sinustachykardien und/oder EKG-Abweichungen wie unspezifischen Veränderungen der ST-T-Strecke. Es wurde über Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen und Kammertachykardie, Bradykardie sowie AV- und Schenkelblock berichtet. Diese Symptome weisen im Allgemeinen auf eine akute vorübergehende Toxizität hin. Ein Abflachen und eine Erweiterung des QRS-Komplexes über die normalen Werte hinaus können auf eine durch Doxorubicinhydrochlorid verursachte Kardiomyopathie hinweisen. In der Regel deutet bei Patienten mit einem normalen LVEF-Ausgangswert (= 50 %) eine 10%ige Verringerung des absoluten Wertes oder ein Abfallen unter den 50%-Grenzwert auf eine kardiale Dysfunktion hin und in solchen Situationen sollte die Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sorgfältig abgewogen werden.

Späte (d. h. verzögerte) Ereignisse: Die verzögerte Form der Kardiotoxizität entwickelt sich üblicherweise spät im Rahmen der Therapie mit Doxorubicin oder innerhalb von 2-3 Monaten nach Behandlungsende. Es wurden jedoch auch spätere Ereignisse, mehrere Monate oder Jahre nach Abschluss der Behandlung, berichtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, Stauungsödeme, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Subakute Auswirkungen wie Perikarditis/Myokarditis wurden ebenfalls berichtet. Eine lebensbedrohende kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form der durch Anthrazykline verursachten Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels.

Die Herzfunktion sollte vor Behandlungsbeginn mit Doxorubicin beurteilt werden, und ist während der gesamten Behandlungsdauer zu beobachten, um das Risiko einer schweren Funktionsstörung des Herzens zu minimieren. Das Risiko kann durch regelmäßige Kontrolle der LVEF während des Behandlungsverlaufs mit sofortigem Absetzen von Doxorubicin bei ersten Anzeichen einer Funktionseinschränkung vermindert werden. Eine geeignete quantitative Methode zur wiederholten Beurteilung der Herzfunktion (LVEF-Bestimmung) stellt die Multigate Radionuclid-Angiographie (MUGA) oder die Echokardiographie (ECHO) dar. Besonders bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität wird vor Beginn der Behandlung die Beurteilung 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. Die zur Beurteilung verwendete Methode sollte während des Nachbeobachtungszeitraums beibehalten werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer kongestiven Herzinsuffizienz, die bei einer kumulativen Dosis von 300 mg/m² auf etwa 1-2 % geschätzt wird, erhöht sich langsam bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 450-550 mg/m². Danach erhöht sich das Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz stark, und es wird empfohlen, eine kumulative Höchstdosis von 550 mg/m² nicht zu überschreiten. Wenn der Patient andere potenzielle Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität aufweist (Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte, vorausgegangene Therapie mit anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen, vorherige oder gleichzeitige Radiotherapie des Mediastinal-/Perikardbereichs sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Kontraktionsfähigkeit des Herzens unterdrücken können, einschließlich Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil), kann die Kardiotoxizität durch Doxorubicin bereits bei niedrigeren kumulativen Dosen eintreten und die Herzfunktion sollte daher sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität nach Verabreichung von Doxorubicin auf. Frauen können einem höheren Risiko ausgesetzt sein als Männer. Zur Überwachung dieser Wirkung werden in regelmäßigen Abständen kardiologische Nachuntersuchungen empfohlen.

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Doxorubicin und anderen Anthracyclinen oder Anthrazendionen additiv ist.

Leberfunktion

Der hauptsächliche Ausscheidungsweg von Doxorubicin ist das hepatobiliäre System. Vor und während der Behandlung mit Doxorubicin sollte das Gesamtbilirubin im Serum beurteilt werden. Bei Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten kann es zu einer 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 Leberfunktionsstörung sollen kein Doxorubicin erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen.

Doxorubicin sollte bei Entzündungen, Ulzerationen oder Diarrhö nicht angewendet werden.

Hämatologische Toxizität

Doxorubicin kann eine Myelosuppression verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere Myelosuppression besteht, sollte Doxorubicin nicht angewendet werden; in diesem Fall ist eine Dosisreduktion oder eine verzögerte Verabreichung erforderlich.

Es ist sicherzustellen, dass eine schwere Infektion und/oder Blutungsepisode schnell und wirksam behandelt werden kann. Vor Einleitung einer Doxorubicin-Therapie sollten vorhandene Infektionen behandelt werden.

Vor und während jedem Behandlungszyklus mit Doxorubicin sollte das hämatologische Profil beurteilt werden (einschließlich Differenzialblutbild). Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) sind die vorherrschenden Manifestationen der hämatologischen Toxizität von Doxorubicin und die für dieses Arzneimittel häufigsten akuten dosislimitierenden Toxizitäten. Leukopenie und Neutropenie erreichen den Nadir im Allgemeinen zwischen Tag 10 und 14 nach Verabreichung des Arzneimittels; in den meisten Fällen hat sich die Leukozyten-/Neutrophilenzahl bis zum 21. Tag wieder normalisiert. Falls sich die Blutwerte nicht normalisieren, sollte eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosisintervalls in Betracht gezogen werden. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Zu den klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression gehören Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagien, Gewebshypoxie oder Tod.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämien mit oder ohne präleukämische Phase wurden bei mit Anthracyclinen behandelten Patienten berichtet. Eine sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn solche Arzneimittel in Kombination mit anderen DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen gegeben werden, wenn Patienten intensiv mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt worden sind oder wenn die Anthrazyklin-Dosen gesteigert worden sind. Diese Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben.

Tumorlyse-Syndrom

Doxorubicin kann als Folge eines extensiven Purinkatabolismus, der die arzneimittelinduzierte schnelle Lyse neoplastischer Zellen begleitet, eine Hyperurikämie verursachen (Tumorlyse-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8). Nach der erstmaligen Behandlung sollten die Harnsäure-, Kalium-, Kalziumphosphat- und Kreatininwerte im Blut untersucht werden. Hydratation, Alkalisierung des Urins und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Prävention einer Hyperurikämie können potenzielle Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Karzinogenese, Mutagenese und Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Doxorubicin hat bei Tests *in vitro* und *in vivo* genotoxische und mutagene Eigenschaften gezeigt und kann Unfruchtbarkeit verursachen (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3).

Intravesikale Verabreichung

Die intravesikale Verabreichung von Doxorubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis verursachen (d. h. Dysurie, häufiger Harndrang, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Nekrose der Harnblasenwand).

Besondere Vorsicht ist im Fall von Problemen bei der Katheterisierung (d. h. urethraler Obstruktion, verursacht durch Eindringen eines intravesikalen Tumors) erforderlich.

Bei Tumoren, die die Harnblase penetriert haben (jenseits Stadium T1), ist die intravesikale Verabreichung kontraindiziert.

Die intravesikale Verabreichung sollte bei Patienten mit invasiven Tumoren, die die Harnblasenwand penetriert haben, Harnwegsinfektionen und entzündlichen Erkrankungen der Harnblase nicht versucht werden.

Strahlentherapie

Besondere Vorsicht ist zwingend erforderlich bei Patienten, die zuvor eine Strahlentherapie erhalten haben, gleichzeitig eine Strahlentherapie erhalten oder bei denen eine Strahlentherapie geplant ist. Bei diesen Patienten besteht ein besonderes Risiko für lokale Reaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen) falls Doxorubicin Aurobindo 2 mg/ml angewendet wird. In diesem Zusammenhang wurde über schwere, mitunter tödliche Hepatotoxizität (Leberschädigung) berichtet. Eine vorangehende Bestrahlung des Mediastinums verstärkt die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Die kumulative Dosis von 400 mg/m² darf insbesondere in diesem Fall nicht überschritten werden.

Therapien zur Krebsbekämpfung

Doxorubicin kann die Toxizität anderer Therapien zur Krebsbekämpfung potenzieren. Die Exazerbation von Cyclophosphamid-induzierter hämorrhagischer Zystitis und eine erhöhte Lebertoxizität durch 6-Mercaptopurin wurden berichtet.

Wie bei anderen zytotoxischen Wirkstoffen wurde bei der Anwendung von Doxorubicin über Thrombophlebitis und thromboembolische Ereignisse einschließlich Lungenembolie (in einigen Fällen tödlich) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen

Impfungen werden nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sollten die Patienten den Kontakt mit anderen Personen, die kürzlich gegen Polio geimpft wurden, meiden.

Sonstiges

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

Der Patient sollte darüber informiert werden, dass der Urin rötlich gefärbt sein kann, insbesondere in der ersten Urinprobe nach Verabreichung – dies ist jedoch kein Grund zur Beunruhigung.

Ein stechendes oder brennendes Gefühl am Verabreichungsort kann eine geringgradige Extravasation anzeigen. Bei Verdacht auf oder erfolgter Extravasation ist die Injektion abubrechen und in einem anderen Blutgefäß neu zu beginnen. Das Kühlen der Stelle über 24 Stunden kann die Beschwerden lindern. Der Patient sollte über mehrere Wochen sorgfältig überwacht werden. Es könnten chirurgische Maßnahmen erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, gab es Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD), die akut beginnen kann, einige davon mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten eine Verschlechterung von Atemwegssymptomen wie Dyspnoe, trockener Husten und Fieber auftritt, sollte die Behandlung mit Doxorubicin Aurobindo unterbrochen und der Patient umgehend untersucht werden. Wenn eine ILD bestätigt wird, sollte Doxorubicin Aurobindo abgesetzt und der Patient angemessen behandelt werden.

Doxorubicin Aurobindo enthält **3,54 mg** (< 1 mmol) Natrium pro ml Konzentrat. Dies muss bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kardiotoxizität von Doxorubicin ist durch eine vorherige oder gleichzeitige Anwendung von anderen Anthracyclinen oder anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid oder Paclitaxel) oder von Erzeugnissen, welche die Herzfunktion beeinträchtigen (wie Calciumantagonisten) erhöht. Wenn Doxorubicin zusammen mit den oben erwähnten Wirkstoffen angewendet wird, muss die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden.

Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Anthracyclinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen kardiotoxischen Risiko verbunden. Trastuzumab und Anthrazykline sollten vorerst nicht in Kombination angewendet werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien, in denen die Herzfunktion überwacht wird. Wenn Anthracyclinen nach Abschluss einer Therapie mit Trastuzumab angewendet werden, kann dies ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko zur Folge haben. Falls möglich sollte zwischen dem Ende der Trastuzumab-Therapie und dem Beginn der Anthracyclin-Therapie ein ausreichend langes Intervall (bis zu 22 Wochen) liegen. Eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion ist unbedingt erforderlich.

Eine (Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, die die Funktion des Knochenmarks beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenytoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel) kann zu schweren hämatopoietischen Störungen führen. Falls erforderlich, ist die Dosierung von Doxorubicin abzuändern. Die toxischen Wirkungen einer Doxorubicin-Therapie können in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) verstärkt sein.

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

Doxorubicin wird über Cytochrom P450 (CYP450) metabolisiert und ist ein Substrat für den Pgp-Transporter. Die gleichzeitige Verabreichung von Inhibitoren von CYP450 und/oder Pgp kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Doxorubicin und dadurch zu einer erhöhten Toxizität führen. Umgekehrt kann die gleichzeitige Verabreichung von Induktoren von CYP450, wie Rifampicin oder Barbituraten, die Plasmakonzentrationen von Doxorubicin verringern und die Wirksamkeit reduzieren.

Ciclosporin, ein Inhibitor von CYP3A4 und Pgp, erhöhte die AUC von Doxorubicin und Doxorubicinol um 55 % bzw. 350 %. Bei dieser Kombination wird eine Dosisreduktion um 40 % empfohlen.

Für Cimetidin wurde ebenfalls gezeigt, dass es die Plasma-Clearance von Doxorubicin reduziert und die AUC erhöht.

Dieser Anstieg ist wahrscheinlich auf die Abnahme der Clearance der Ausgangssubstanz und eine Abnahme der Metabolisierung von Doxorubicinol zurückzuführen. Literaturberichte deuten darauf hin, dass die Zugabe von Cyclosporin zu Doxorubicin eine schwerwiegendere hämatologische und längere Toxizität verursacht, als bei Doxorubicin allein. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser beiden Substanzen wurden ferner Fälle von Koma und Krampfanfällen berichtet.

Paclitaxel, kurz vor Doxorubicin verabreicht, kann die Clearance vermindern und die Plasmakonzentration von Doxorubicin erhöhen. Einige Daten deuten darauf hin, dass diese Wechselwirkung weniger ausgeprägt ist, wenn Doxorubicin vor Paclitaxel verabreicht wird.

Die Resorption von Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Valproat) ist, wenn sie in Kombination mit Doxorubicin verabreicht werden, vermindert.

Nach gleichzeitiger Verabreichung von Doxorubicin und Ritonavir wurden erhöhte Serumkonzentrationen von Doxorubicin berichtet.

In Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen einer Doxorubicin-Therapie erhöht sein. In Verbindung mit einer Kombinationstherapie mit Cytarabin können Nekrosen des Dickdarms mit massiver Blutung und schweren Infektionen auftreten.

Clozapin kann Risiko und Schwere der hämatologischen Toxizität von Doxorubicin erhöhen.

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

Da Doxorubicin rasch metabolisiert und vorwiegend 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 erhöhen. Wenn die gleichzeitige Therapie mit hepatotoxischen Arzneimitteln zwingend erforderlich ist, muss die Dosierung von Doxorubicin modifiziert werden.

Doxorubicin ist ein starker, radiosensibilisierender Wirkstoff („Radiosensitizer“), und dadurch induzierte Recall-Phänomene können lebensbedrohend sein. Jede vorausgehende, gleichzeitige oder anschließende Strahlentherapie kann die Kardiotoxizität oder Hepatotoxizität von Doxorubicin erhöhen. Dies gilt ebenfalls für gleichzeitige Behandlungen mit kardiotoxischen oder hepatotoxischen Arzneimitteln.

Doxorubicin kann Verschlechterungen einer durch eine vorangegangene Cyclophosphamid-Therapie hervorgerufenen hämorrhagischen Zystitis verursachen.

Eine Doxorubicin-Therapie kann zu erhöhter Harnsäure im Serum führen; daher kann eine Dosisanpassung harnsäuresenkender Wirkstoffe erforderlich sein.

Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin reduzieren.

Während der Behandlung mit Doxorubicin sollten Patienten keine aktiven Impfungen erhalten und zudem den Kontakt mit kürzlich gegen Polio geimpften Personen vermeiden.

Doxorubicin bindet an Heparin und 5-FU. Daher sind Ausfällungen und Verlust der Wirksamkeit beider Substanzen möglich. Siehe Abschnitt 6.2 für weitere Einzelheiten.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit 400 mg Sorafenib zweimal täglich in einer klinischen Studie wurde ein Anstieg der AUC von Doxorubicin um 21 % beobachtet. Die klinische Relevanz dieses Erkenntnis ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Doxorubicin hat bei Tests *in vitro* und *in vivo* genotoxische und mutagene Eigenschaften gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Sexuell aktive Männer und Frauen, die mit Doxorubicin behandelt werden, müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Männer und Frauen sollten zudem bis zu 6 Monate nach der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Doxorubicin sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden. Im Allgemeinen dürfen Zytostatika während der Schwangerschaft nur bei Bestehen einer strikten Indikation verabreicht werden und wenn der Nutzen für die Mutter gegen mögliche Schädigungen des Fötus abgewogen wurde. In Tierstudien hat Doxorubicin embryo-/fetotoxische und teratogene Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Doxorubicin in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Doxorubicin sollte nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei Frauen kann Doxorubicin während des Zeitraumes der Arzneimittelverabreichung Unfruchtbarkeit verursachen. Doxorubicin kann Amenorrhö verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Ovulation und Menstruation scheinen nach Beendigung der Therapie wieder zu kommen, jedoch kann eine frühzeitige Menopause auftreten. Doxorubicin ist mutagen und kann Chromosomenschäden bei menschlichen Spermien verursachen. Oligospermie oder Azoospermie können permanent sein; es wurde jedoch berichtet, dass die Spermienzahlen in einigen Fällen auf Normalwerte zurückkehrten. Dies kann mehrere Jahre nach Ende der Therapie der Fall sein.

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

Aufgrund des häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird vom Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen abgeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Behandlung mit Doxorubicin verursacht oft Nebenwirkungen und einige von ihnen sind so schwerwiegend, dass sie eine sorgfältige Überwachung des Patienten nach sich ziehen. Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen sind beeinflusst von der Geschwindigkeit der Verabreichung und der Dosierung. Die Knochenmarksuppression ist eine akute dosislimitierende Nebenwirkung jedoch zumeist vorübergehend. Klinische Folgen einer Knochenmarks-/hämatologischen Toxizität durch Doxorubicin können Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagien, Gewebehypoxie oder Tod sein. Übelkeit und Erbrechen sowie Alopezie werden bei fast allen Patienten gesehen.

Eine intravesikale Verabreichung kann folgende Nebenwirkungen verursachen: Hämaturie, vesikale und urethrale Reizungen, Strangurie und Pollakisurie. Diese Reaktionen sind üblicherweise von mäßigem Schweregrad und kurzer Dauer. Eine intravesikale Verabreichung von Doxorubicin kann mitunter eine hämorrhagische Zystitis verursachen; diese kann eine Verminderung der Blasenkapazität zur Folge haben.

Eine Extravasation kann zu schwerer Zellulitis, Vesikulation, Thrombophlebitis, Lymphangitis und zu lokaler Gewebsnekrose, die chirurgische Maßnahmen (einschließlich Hauttransplantationen) erfordern kann, führen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis, Septikämie				
Gutartige und bösartige Neubildungen			Akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie	Sekundäre Leukämie bei Verabreichung in Kombination mit antineoplastischen Arzneimitteln, die die DNS schädigen (siehe Abschnitt 4.4), Tumor-Lyse-syndrom		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie*)					
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen		
Endokrine Erkrankungen					Hitze-wallungen	
Augenerkrankungen				Konjunktivitis		Vermehrter Tränenfluss, Keratitis
Herzerkrankungen	Kardiotoxizität**)	Lebensbedrohliche kongestive (dilatative) Kardiomyopathie (nach kumulativer Dosis von 550 mg/m^2); Sinustachykardie,			Unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Veränderungen, Niedervoltage, verlängerte QT-Intervalle);	

		ventrikuläre Tachykardie, Tachyarrhythmie, supra-ventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Arrhythmien; Asymptomatische Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion			isolierte Fälle von lebensbedrohlichen Arrhythmien, akutes linksventrikuläres Versagen, Perikarditis, tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom, atrioventrikulärer Block, Schenkelblock	
Gefäßerkrankungen		Blutungen	Phlebitis		Thromboembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Störungen****) Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen; Mukositis, Stomatitis, Ösophagitis, erosive Gastritis	Anorexie	Gastrointestinale Blutungen, Ulzeration der Schleimhäute (Mund, Pharynx, Ösophagus, Magen-Darmtrakt); eine Nekrose des Dickdarms, insbesondere des Caecums, wurde bei Kombination mit Cytarabin berichtet (siehe Abschnitt 4.5)		Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						Bronchospasmus, Strahlenpneumonitis und Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie (dosisabhängig und in den meisten Fällen reversibel);	Lokale Überempfindlichkeitsreaktionen im Bestrahlungsfeld		Urtikaria, Exantheme, Hyperpigmentierung von Haut	Akrale Erytheme, Blasenbildung, palmarplantare	Aktinische Keratose

	Rötung; Photosensi- bilität	(„Strahlen- Recall- Reaktion“); Juckreiz		und Nägeln, Onycho- lyse; Extravasa- tion (kann zu schwerer Zellulitis, Blasenbil- dung, Thrombo- phlebitis, Lymphan- gitis und lokaler Gewebsne- krose führen)	Erythro- dysästhesie	
Skelettmus- kulatur-, Bindegewebs - und Knochener- krankungen						Arthralgie
Erkrankun- gen der Nieren und Harnwege	Rotfärbung des Urins ^a	Dysurie, chemische Zystitis nach intra- vesikulärer Verab- reichung (mit dysurischen Beschwer- den wie vesikaler Irritation, urethraler Irritation, Dysurie, Strangurie, Pollakisurie, Hämaturie, vesikulärer Spasmen, hämorrhagi- scher Zystitis)			Akutes Nierenver- sagen (Einzel- fälle); Hyperuri- kämie und anschlie- ßender Harnsäure- Nephro- pathie als Folge der massiven Tumorlyse	
Erkrankun- gen der Geschlechts organe und der Brustdrüse					Amenorrhö, Oligosper- mie, Azoosper- mie	
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden	Fieber		Dehydration	Frösteln, Schwindel; Reaktionen am Verab-		Krankheits- gefühl/Schwä- che

am Verabreichungsort				reichungsort (lokale erythema- töse Reaktionen entlang der Vene, Schmerzen, Phlebitis, Phlebo- sklerose)		
Leber- und Gallenerkrankungen						Hepatotoxi- zität (mitunter zu einer Zirrhose fortschrei- tend), vorüber- gehender Anstieg der Leberenzym- e
Chirurgische und medizinische Eingriffe						Strahlungsschäden (Haut, Lungen, Ösophagus, Magen- Darmschleim- haut, Herz), die bereits heilen, können nach einer Verabreichung von Doxorubicin erneut auftreten
Untersuchungen	Gewichtszunahme ^b					

^aFür ein oder zwei Tage nach der Verabreichung

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

*) Eine Myelosuppression ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen und kann schwerwiegend sein. Sie manifestiert sich hauptsächlich in der Abnahme der Leukozytenzahl. Eine Leukopenie wurde bei fast 75 % der Patienten mit adäquater Knochenmarksreserve, die alle 21 Tage mit 60 mg/m² BSA behandelt wurden, beobachtet. Thrombozytopenie, Neutropenie, und Anämie wurden ebenfalls berichtet, waren jedoch weniger häufig. Superinfektionen (sehr häufig) und Hämorrhagien wurden gleichermaßen in Verbindung mit dem Auftreten einer Knochenmarksuppression beobachtet. Eine Myelosuppression kulminiert üblicherweise 10 bis 14 Tage nach der Verabreichung von Doxorubicin und lässt in den meisten Fällen zwischen dem 21. und 28. Tag nach. Sofern sie in Erscheinung treten, treten Thrombozytopenie oder Anämie im selben Zeitraum auf, sind jedoch üblicherweise weniger schwerwiegend (siehe Abschnitt 4.4).

****) Doxorubicin ist kardiotoxisch.** Das Risiko, dass sich die kardiotoxischen Nebenwirkungen manifestieren, ist während und nach einer Radiotherapie der mediastinalen Region, nach einer Vorbehandlung mit potentiell kardiotoxischen Wirkstoffen (z. B. Anthracyclinen, Cyclophosphamid), und bei älteren Patienten (über 60 Jahren) und Patienten mit manifester arterieller Hypertonie erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Die kardiotoxischen Effekte von Doxorubicin können sich auf zwei Arten manifestieren:

Akute Form

Die Nebenwirkungen der akuten Form treten meistens innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Einleitung der Therapie auf, sind nicht dosisabhängig und werden durch die folgenden Symptome charakterisiert: temporäre Arrhythmien (häufig), insbesondere Sinus-Tachykardie (häufig), und supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen. Sie sind (sehr selten) durch unspezifische Veränderungen im EKG (ST-Veränderungen, Niedervoltage und verlängerte QT-Intervalle) gekennzeichnet.

Diese Veränderungen sind im Allgemeinen reversibel und ihr Auftreten ist keine Kontraindikation für die wiederholte Anwendung von Doxorubicin. Es können jedoch lebensbedrohliche Arrhythmien während oder wenige Stunden nach der Anwendung von Doxorubicin auftreten; in Einzelfällen wurden ein akutes linksventrikuläres Versagen, Perikarditis oder ein tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom berichtet.

Verzögerte Form

Die Nebenwirkungen der verzögerten Form sind Manifestierungen einer dosisabhängigen, kumulativen Organtoxizität, die im Allgemeinen irreversibel und oft lebensbedrohlich sind. Die Nebenwirkungen manifestieren sich oft als kongestive (dilatative) Kardiomyopathie mit den Anzeichen eines linksventrikulären Versagens innerhalb weniger Monate nach der Beendigung der Therapie. Eine Kardiotoxizität kann sich jedoch auch erstmals mehrere Jahre nach der Beendigung der Therapie manifestieren; ihre Inzidenz steigt mit der kumulativen Gesamtdosis an (siehe Abschnitt 4.4).

*****) Das emetogene Potenzial von Doxorubicin ist hoch;** bei ungefähr 80 % der Patienten treten relativ schwere Übelkeit und Erbrechen am ersten Tag der Therapie aber auch später auf (siehe Abschnitt 4.4).

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

Eine akute Überdosierung von Doxorubicin kann zu einer Myelosuppression (besonders Leukopenie und Thrombozytopenie; im Allgemeinen 10 bis 14 Tage nach der Überdosierung), gastrointestinalen toxischen Effekten (insbesondere Mukositis) und akuten kardialen Veränderungen (die innerhalb von 24 Stunden auftreten können) führen. Die Behandlung schließt intravenöse Antibiotika, Transfusion von Granulozyten und Thrombozyten sowie die Behandlung gastrointestinaler Symptome und kardiologischer Auswirkungen ein. Die Verlegung des Patienten in einen sterilen Raum sowie der Einsatz eines hämopoetischen Wachstumsfaktors sollten in Erwägung gezogen werden.

Es wurde nachgewiesen, dass Einzeldosen von 250 mg und 500 mg Doxorubicin tödlich waren.

Die chronische Überdosierung mit einer kumulativen Dosis von mehr als 550 mg/m² erhöht das Risiko einer Kardiomyopathie und kann zu einer Herzinsuffizienz führen, die konventionell

behandelt werden sollte. Ein verzögertes Herzversagen kann bis zu 6 Monate nach der Überdosierung auftreten.

Eine Therapie durch Hämodialyse ist bei Intoxikationen mit Doxorubicin vermutlich erfolglos, da Doxorubicin ein sehr großes Verteilungsvolumen hat und nur 5 % einer Dosis über die Nieren ausgeschieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxische Substanzen (Anthrazycline und verwandte Substanzen)

ATC-Code: L01DB01

Doxorubicin ist ein Anthrazyclin-Antibiotikum. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig erforscht. Man geht davon aus, dass Doxorubicin seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen ausübt, insbesondere über Interkalation in die DNS, Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS, reactive oxygen species). Sie haben alle eine schädliche Wirkung auf die DNS-Synthese: die Interkalation der Doxorubicin-Moleküle führt zur Hemmung der RNS- und DNS-Polymerase durch Störung der Basenerkennung und Sequenzspezifität. Die Hemmung der Topoisomerase II erzeugt Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS-Helix. Die Spaltung der DNS wird auch durch die chemische Reaktion mit stark reaktiven Sauerstoffverbindungen wie dem Hydroxyl-Radikal $\text{OH}^\bullet$ verursacht. Die Folgen sind Mutagenese und Chromosomenaberrationen.

Die Spezifität der Doxorubicin-Toxizität scheint im Wesentlichen mit der proliferativen Aktivität des normalen Gewebes zusammenzuhängen. Daher sind Knochenmark, Gastrointestinaltrakt und Keimdrüsen die hauptsächlich geschädigten normalen Gewebe.

Eine bedeutende Ursache des Therapieversagens bei Doxorubicin und anderen Anthracyclinen ist die Resistenzentwicklung. Im Bestreben die zelluläre Resistenz gegen Doxorubicin zu überwinden, wurde die Anwendung von Calciumantagonisten wie Verapamil in Erwägung gezogen, da die Zellmembran das primäre Ziel ist. Verapamil hemmt den langsamen Kanal des Calciumtransports und kann die zelluläre Aufnahme von Doxorubicin erhöhen. Eine Kombination von Doxorubicin und Verapamil ist mit schweren kardiotoxischen Wirkungen verbunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 25 l/kg. Der Grad der Proteinbindung beträgt 60-70 %.

Doxorubicin passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke, obwohl beim Vorliegen von Gehirnmetastasen oder leukämischer zerebraler Dissemination höhere Werte im Liquor erreicht werden können. Doxorubicin wird rasch in Aszites verteilt, wo höhere Konzentrationen erreicht werden als im Plasma. Doxorubicin tritt in die Muttermilch über.

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 etwa 40-50 % der Dosis über die Galle ausgeschieden, wobei etwa die Hälfte als unverändertes Arzneimittel und der Rest als Metaboliten ausgeschieden wird. Nur 5-15 % der verabreichten Dosis werden über den Urin ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Da die Elimination von Doxorubicin hauptsächlich hepatisch erfolgt, führt eine Leberfunktionsstörung zu einer langsameren Ausscheidung und infolgedessen zu einer erhöhten Retention und Akkumulation in Plasma und Gewebe.

Obwohl die renale Ausscheidung von Doxorubicin ein unbedeutender Eliminationsweg ist, kann eine schwere Nierenfunktionsstörung die Gesamtausscheidung beeinträchtigen.

In einer Studie mit adipösen Patienten (> 130 % des Idealgewichts) war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Normalgewicht die Doxorubicin-Clearance reduziert und die Halbwertszeit erhöht.

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 zeigen, dass Doxorubicin mutagen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 0,36% (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre.

Geöffnete Durchstechflaschen: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 28 Tage bei 2-8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt ein mikrobielles Kontaminationsrisiko aus. Falls die Lösung nicht sofort verabreicht wird, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen in den Verantwortungsbereich des Anwenders.

Zubereitete Infusionslösungen: Bei vor Licht geschützter Lagerung wurde die chemische und physikalische Stabilität nachgewiesen für bis zu:

- 7 Tage bei 2-8 °C und 2 Tage bei 25 °C nach Verdünnung zu einer Konzentration von 1,25 mg/ml und in 0.9 % Natriumchlorid-Lösung (PE-Flasche).
- 24 Stunden bei 2-8 °C und 25 °C nach Verdünnung zu einer Konzentration von 1,25 mg/ml in 5 % Glukoselösung in PP-Beutel
- 2 Tage bei 2-8 °C und 7 Tage bei 25 °C nach Verdünnung zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml in 0,9 % Natriumchloridlösung in PE-Flasche.
- 24 Stunden bei 2-8 °C und für 7 Tage bei 25 °C nach Verdünnung zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml in 5 % Glukoselösung in PP-Beutel.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollte 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, sofern die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen wurde.

Die Lagerungszeiträume der angebrochenen Durchstechflasche und der verdünnten Lösung sind nicht additiv.

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.

Zu den Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (farbloses Glas Typ I) mit einem Verschluss aus Bromobutyl-Gummi (Typ I) und einer Aluminiumkappe mit Polypropylen-Deckel. Die Durchstechflasche ist mit oder ohne Kunststoff-Schutzbehältnis verpackt.

Packungsgrößen:

1 x 5 ml Durchstechflasche

1 x 10 ml Durchstechflasche

1 x 25 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 darf. Empfehlungen zur Dosierung und zur Art und Dauer der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 enthalten. Bei der Handhabung, Zubereitung und Entsorgung von Doxorubicin sollten die folgenden Richtlinien beachtet werden.

Zubereitung

1. Zytotoxische Substanzen sollten nur von Personal vorbereitet werden, das in der sicheren Handhabung derartiger Materialien geschult worden ist. Dabei sind die regional gültigen Richtlinien zur Handhabung zytotoxischer Substanzen zu beachten.
2. Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.

3. Das Personal sollte bei der Handhabung von Doxorubicin Schutzkleidung tragen: Schutzbrille, Kittel, Einmalhandschuhe und Schutzmaske.
4. Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung (700 °C) zuzuführen.
5. Alle zur Reinigung verwendeten Materialien sollten wie oben beschrieben entsorgt werden.
6. Nach Entfernen der Handschuhe stets die Hände waschen.

Kontamination

1. Im Fall von Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut, die betroffene Stelle gründlich mit Wasser und Seife oder Natriumbicarbonatlösung waschen. Allerdings darf die Haut nicht durch Gebrauch einer Handwaschbürste aufgeschauert werden. Eine milde Creme kann verwendet werden, um das vorübergehende stechende Gefühl der Haut zu behandeln.
2. Bei Kontakt mit dem/den Auge/n, 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 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.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertrieb

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

84310.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. April.2012

10. STAND DER INFORMATION

10.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig