

# Doxorubicinhydrochlorid Teva<sup>®</sup>

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

teva

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Doxorubicinhydrochlorid 2 mg/ml enthält 3,54 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, rote Lösung, pH = 2,7-3,3

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Doxorubicinhydrochlorid Teva wird angewendet zur Behandlung von:

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

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

**Doxorubicinhydrochlorid Teva®****teva****Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

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

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

Die Beurteilung des Herzzustandes des Patienten sollte eine Untersuchung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter Verwendung von Ultraschall oder Myokardszintigrafie durchgeführt werden. Diese Kontrolluntersuchung ist vor Beginn der Therapie und jeweils nach einer kumulativen Dosis von etwa 100 mg/m<sup>2</sup> (siehe Abschnitt 4.4) vorzunehmen.

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

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

**Intravenöse Verabreichung**

Die Dosierung wird üblicherweise auf Basis der Körperoberfläche berechnet (mg/m<sup>2</sup>). Das Dosierungsschema der Verabreichung von Doxorubicin kann der Indikation entsprechend (solide Tumoren oder akute Leukämie) und seiner Verwendung im spezifischen Behandlungsregime entsprechend (als Einzelsubstanz oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen oder als Bestandteil multidisziplinärer Vorgehensweisen, die die Kombination von Chemotherapie, chirurgischen Eingriffen, Bestrahlung und hormoneller Behandlung einschließen) variieren.

*Monotherapie*

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

*Kombinationstherapie*

Wird Doxorubicinhydrochlorid in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht, sollte die Dosis auf 30-60 mg/m<sup>2</sup> alle 3 bis 4 Wochen reduziert werden.

*Maximale kumulative Dosis*

Die maximale Gesamtdosis von 450-550 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche sollte nicht überschritten werden (einschließlich der Anwendung von verwandten Arzneimitteln wie Daunorubicin).

Bei Patienten mit einer kardialen Begleiterkrankung, die eine Mediastinum- und/oder Herz-Bestrahlung erhalten, bei mit Alkylantien vorbehandelten Patienten sowie bei Hochrisiko-Patienten (d. h. Patienten mit arterieller Hypertonie für einen 5 Jahre übersteigenden Zeitraum, vorbestehender koronarer, valvulärer oder myokardialer Herzschädigung oder Patienten, die älter als 70 Jahre sind) sollte die maximale Gesamtdosis von 400 mg/m<sup>2</sup> nicht überschritten und die Herzfunktion dieser Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen*Immunsupprimierte Patienten*

Im Falle einer Immunsuppression sollte die Dosis reduziert werden; eine alternative Dosierung ist 15-20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Woche.

*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

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

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### *Patienten mit Risiko für Herzschädigung*

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

### *Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve ohne krankheitsbedingten Knochenmarkbefall*

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

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten könnte die Dosis reduziert werden.

### *Pädiatrische Patienten*

Angesichts des erheblichen Risikos Doxorubicin-induzierter Kardiotoxizität im Kindesalter sind bestimmte maximale kumulative Dosen, die von dem Alter der Patienten abhängen, anzuwenden. Bei Kindern (unter 12 Jahren) beträgt die maximale kumulative Dosis in der Regel 300 mg/m<sup>2</sup>, wohingegen die maximale kumulative Dosis bei Jugendlichen (über 12 Jahre) auf 450 mg/m<sup>2</sup> festgelegt ist. Für Kleinkinder sind die maximalen kumulativen Dosen unbestimmt, aber eine noch geringere Verträglichkeit wird angenommen.

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

### *Adipöse Patienten*

Bei adipösen Patienten ist unter Umständen eine reduzierte Initialdosis oder ein verlängertes Dosierungsintervall zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).

### **Intravesikale Verabreichung**

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

### Hinweis

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

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Anthrazykline oder Anthracendione oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### *Gegenanzeigen für die intravenöse Verabreichung*

- ausgeprägte persistierende Myelosuppression und/oder schwere Stomatitis, verursacht durch vorhergehende zytotoxische Behandlung und /oder Bestrahlung (einschließlich Patienten mit hohem Blutungsrisiko)
- akute systemische Infektion
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Arrhythmie, beeinträchtigte Herzfunktion, akuter Myokardinfarkt, vorhergehender Myokardinfarkt, akute entzündliche Herzerkrankung
- Vorbehandlung mit kumulativen Höchstdosen von Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- Stillzeit

### *Gegenanzeigen für die intravesikale Verabreichung*

- invasive Tumoren, die die Harnblasenwand durchbrochen haben (jenseits Stadium T<sub>1</sub>)
- Harnwegsinfektionen
- Harnblasenentzündungen

# Doxorubicinhydrochlorid Teva®



## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Schwierigkeiten bei der Katheterisierung
- Hämaturie
- Stillzeit

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemeine Warnhinweise

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

Die Patienten sollten sich vor Beginn der Behandlung mit Doxorubicin von den akuten Toxizitäten einer vorausgegangenen Zytostatikatherapie (z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholt haben.

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

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

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

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

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

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

#### Herzfunktion

Bei der Behandlung mit Anthrazyklinen besteht ein Risiko für Kardiotoxizität, die sich durch frühzeitige (d. h. akute) oder späte (d. h. verzögerte) Ereignisse äußern kann.

*Frühzeitige (d. h. akute) Ereignisse:* Die frühzeitige Kardiotoxizität von Doxorubicin besteht hauptsächlich aus Sinustachykardien und/oder EKG-Veränderungen wie z. B. unspezifischen ST-T-Strecken-Veränderungen. Über Tachyarrhythmien, darunter **vorzeitige** ventrikuläre Extrasystolen und Kammertachykardien, Bradykardie sowie AV- und Schenkelblock wurde ebenfalls berichtet.

Diese Erscheinungen sind in der Regel nicht prädiktiv für die nachfolgende Entstehung einer verzögerten Kardiotoxizität und sind im Allgemeinen kein wesentlicher Faktor für die Erwägung des Absetzens der Behandlung mit Doxorubicin. Eine Verminderung der Amplitude des QRS-Komplexes und eine Verlängerung des systolischen Zeitintervalls weisen eher auf eine Anthrazyklin-induzierte kardiale Toxizität hin. In der Regel ist eine absolute Verminderung um  $\geq 10\%$  oder ein Abfall auf unter 50 % bei Patienten mit normalen LVEF-Ausgangswerten ein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Herzfunktion. Die Fortsetzung der Behandlung mit Doxorubicin ist in diesen Fällen sorgfältig zu bewerten.

#### *Späte (d. h. verzögerte) Ereignisse:*

Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich spät im Verlauf der Behandlung mit Doxorubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Beendigung der Behandlung. Aber auch späte Ereignisse, einige Monate oder Jahre nach Abschluss der Behandlung, wurden berichtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) und/oder Zeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF), wie z.B. Dyspnoe, Lungenödem, peripheres Ödem, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmen. Subakute Effekte wie Perikarditis/Myokarditis wurden ebenfalls beobachtet. Eine lebensbedrohliche CHF ist die schwerste Form der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität der Substanz dar.

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vor Beginn der Behandlung mit Doxorubicin sollte die Herzfunktion der Patienten überprüft werden. Während der Behandlung muss die Herzfunktion überwacht werden, um das Risiko des Auftretens von kardialen Schäden zu minimieren. Das Risiko kann durch eine regelmäßige Kontrolle der LVEF während der gesamten Therapie reduziert werden. Beim ersten Anzeichen von Funktionsbeeinträchtigungen muss die Therapie umgehend abgebrochen werden. Für die regelmäßige Beurteilung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) werden MUGA-Scans (multi-gated radionuclide angiography), oder Echokardiographie (ECHO) empfohlen. Eine Beurteilung der kardiologischen Ausgangslage mittels EKG und MUGA-Scan oder Echokardiographie wird empfohlen. Dies gilt besonders bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität. Eine wiederholte MUGA oder Echokardiographie Bestimmung der LVEF sollte durchgeführt werden, besonders mit höherer, kumulativer Anthrazyklindosis. Die Kontrollmethode sollte während des follow-up gleich bleiben.

Die Wahrscheinlichkeit eine kongestive Herzinsuffizienz zu entwickeln, die bei einer kumulativen Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> auf 1 % - 2 % geschätzt wird, steigt langsam bis zu einer kumulativen Dosis von 450 - 550 mg/m<sup>2</sup> an. Danach steigt das Risiko zur Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz steil an und es wird empfohlen die maximale kumulative Dosis von 550 mg/m<sup>2</sup> nicht zu überschreiten.

Risikofaktoren einer Kardiotoxizität sind aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankungen, vorausgegangene oder gleichzeitige Strahlentherapie des mediastinalen/perikardialen Bereichs, Vorbehandlung mit anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen und gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels beeinträchtigen können bzw. kardiotoxische Arzneimittel (z. B. Trastuzumab) und ein Alter über 70 Jahre. Anthrazykline einschließlich Doxorubicin dürfen nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln angewendet werden, ohne dass die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht wird (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die Anthrazykline nach Beendigung einer Therapie mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln erhalten, insbesondere solchen mit langer Halbwertszeit wie z. B. Trastuzumab, besteht möglicherweise ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Kreislauf verbleiben. Daher sollten Ärzte eine Anthrazyklin-Therapie bis zu 7 Monate nach Absetzen von Trastuzumab möglichst vermeiden. Wenn Anthrazykline vor diesem Zeitpunkt eingesetzt werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten und bei solchen, die Risikofaktoren aufweisen, muss die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Doxorubicin kann jedoch auch bei niedrigen kumulativen Dosen Kardiotoxizität auslösen, unabhängig davon, ob Risikofaktoren vorliegen.

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

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

### *Hämatologische Toxizität*

Doxorubicin kann eine Myelosuppression verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine gravierende Myelosuppression vorliegt, sollte Doxorubicin nicht angewendet werden; in diesem Fall ist eine Dosisreduktion oder Verschiebung der Verabreichung erforderlich.

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

Das hämatologische Profil sollte vor und während jedes Therapiezyklus mit Doxorubicin ermittelt werden, einschließlich der Differenzialbestimmung der weißen Blutkörperchen. Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die vorherrschende Manifestation einer durch Doxorubicin hervorgerufenen hämatologischen Toxizität und ist die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie erreichen ihren Nadir üblicherweise 10 bis 14 Tage nach der Verabreichung des Arzneimittels. Die Zahlen der weißen Blutkörperchen bzw. Neutrophilen gehen in den meisten Fällen bis Tag 21 auf Normalwerte zurück. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Die klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression umfassen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder Tod.

### *Sekundärleukämien*

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen behandelt wurden, wurden Sekundärleukämien mit oder ohne präleukämischer Phase beobachtet. Eine Sekundärleukämie ist häufiger, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Substanzen gegeben werden, wenn die Patienten stark mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt wurden oder wenn die Dosen der Anthrazykline erhöht wurden. Diese Leukämien können eine Latenzzeit von 1-3 Jahren haben.

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Doxorubicin verursacht Übelkeit und Erbrechen. Mukositis/Stomatitis tritt meist rasch nach Behandlungsbeginn auf und kann in schweren Fällen innerhalb von einigen Tagen zu Schleimhautulzerationen führen. Die meisten Patienten erholen sich von diesen Nebenwirkungen in der dritten Therapiewoche.

Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen.

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

# Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## *Leberfunktion*

Doxorubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System eliminiert. Vor und während der Behandlung mit Doxorubicin sollte der Gesamtbilirubinspiegel im Serum untersucht werden. Patienten mit erhöhten Bilirubin-Werten haben in der Regel eine langsamere Clearance des Arzneimittels und eine erhöhte Toxizitätsrate. Bei diesen Patienten ist eine geringere Dosierung angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). Doxorubicin darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

## *Tumorlysesyndrom*

Doxorubicin kann eine Hyperurikämie als Folge eines extensiven Purinkatabolismus infolge der arzneimittelinduzierten schnellen Lyse der neoplastischen Zellen bei hoher Tumormasse hervorrufen (Tumorlysesyndrom). Unter diesen Umständen sollten Blutharnsäure-, Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatinin-Spiegel nach Behandlungsbeginn gemessen werden. Hydratation, Harnalkalisierung und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vorbeugung einer Hyperurikämie können mögliche Komplikationen eines Tumorlysesyndroms minimieren.

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

## *Kombination mit anderen Zytostatika*

Doxorubicinhydrochlorid kann die Toxizität anderer Krebs-Chemotherapien verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Es wurde von der Verschlimmerung einer Cyclophosphamid-induzierten hämorrhagischen Zystitis und einer verstärkten Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin berichtet. Es wurde außerdem von strahlenbedingter Toxizität (Herzmuskel, Mukosa, Haut und Leber) berichtet.

Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen auch wurde bei der Anwendung von Doxorubicin über Thrombophlebitis und thromboembolische Phänomene inklusive Lungenembolien (teilweise mit tödlichem Ausgang) gleichzeitig berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

## *Karzinogenese, Mutagenese und Reproduktionstoxizität*

Doxorubicin erwies sich in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests als genotoxisch und mutagen.

Doxorubicin kann während der Behandlung zu Unfruchtbarkeit führen (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3).

## *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Injizieren in eine kleine Vene oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene kann zu Phlebosklerose führen. Das Befolgen der empfohlenen Anwendungsmethoden kann das Risiko für Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

## *Paravasation*

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

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

Wenn eine Paravasation auftritt, ist spätestens 6 Stunden nach der Paravasation mit einer intravenösen Infusion von Dexrazoxan zu beginnen (zu Dosierung und weiteren Angaben siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Dexrazoxan). Falls Dexrazoxan kontraindiziert ist, wird empfohlen, Dimethylsulfoxid (DMSO) 99 % lokal auf ein doppelt so großes wie das betroffene Areal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von nicht weniger als 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Debridement in Erwägung gezogen werden. Auf Grund des gegensätzlichen Wirkmechanismus (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation) sollte nach DMSO-Applikation eine Kühlung des Areals, z. B. zur Schmerzreduktion, erfolgen.

DMSO darf nicht bei Patienten angewendet werden, die Dexrazoxan zur Behandlung einer anthrazyklininduzierten Paravasation erhalten.

Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigen Wert.

## *Impfungen*

Impfungen werden nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Gabe von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika einschließlich Doxorubicin geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind bei Patienten, die Doxorubicin erhalten, zu vermeiden. Impfungen mit abgetöteten oder inaktivierten Vakzinen können durchgeführt werden, der Impferfolg kann jedoch vermindert sein. Während der Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sollten Patienten den Kontakt mit Personen, die vor Kurzem gegen Poliomyelitis geimpft wurden, vermeiden.

## *Intravesikale Anwendung*

Die intravesikale Verabreichung von Doxorubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Nekrose der Blasenwand) verursachen.

Besondere Aufmerksamkeit ist bei Katheterproblemen erforderlich (d. h. Uretherobstruktion aufgrund der Invasion eines intravesikalen Tumors). Die intravesikale Verabreichung ist kontraindiziert bei Tumoren, die die Harnblasenwand durchbrochen haben (jenseits Stadium T1).

# Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## Sonstige Bestandteile

### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 18 mg Natrium pro 5 ml Durchstechflasche, entsprechend 0,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg Natrium pro 10 ml Durchstechflasche, entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 89 mg Natrium pro 25 ml Durchstechflasche, entsprechend 4,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 354 mg Natrium pro 100 ml Durchstechflasche, entsprechend 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 Substrat hauptsächlich der Cytochrom-P450-Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 sowie des P-Glykoproteins (P-gp). Mit Hemmern von CYP3A4, CYP2D6 und/oder P-gp (z. B. Verapamil) wurde von klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen berichtet, die zu erhöhten Konzentrationen und verstärkter klinischer Wirkung von Doxorubicin führten. Umgekehrt können Induktoren von CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) und von P-gp die Plasmaspiegel von Doxorubicin senken und damit zu einer verminderten Wirksamkeit führen.

Doxorubicinhydrochlorid in Kombination mit Ciclosporin angewendet kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciclosporin ist die Clearance von Doxorubicin um etwa 50 % reduziert. Die AUC von Doxorubicin ist um 55 % und die AUC von Doxorubicinol um 350 % erhöht. Bei dieser Kombination wird eine Dosisreduktion von Doxorubicin um 40 % empfohlen. Ciclosporin hemmt - ähnlich wie Verapamil - sowohl CYP3A4 als auch das P-Glykoprotein, was die Wechselwirkung und den daraus resultierenden Anstieg unerwünschter Wirkungen erklären könnte. Aus Literaturberichten geht hervor, dass die Hinzunahme von Ciclosporin zu Doxorubicin zu einer ausgeprägteren und länger anhaltenden hämatologischen Toxizität führt als bei Doxorubicin allein. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Doxorubicin wurden auch Fälle von Koma und Krampfanfällen berichtet.

Auch Cimetidin verringert nachweislich die Plasmaclearance und erhöht die AUC von Doxorubicin.

Doxorubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen angewendet. Eine additive Toxizität ist möglich, insbesondere im Hinblick auf das Knochenmark bzw. hämatologische und gastrointestinale Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4). Beim Einsatz von Doxorubicin in Kombinationschemotherapien mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid oder Paclitaxel) und der gleichzeitigen Anwendung von anderen Wirkstoffen, die die Herzfunktion beeinflussen (wie z.B. Kalziumantagonisten), ist die Herzfunktion über den gesamten Behandlungsverlauf sorgfältig zu beobachten.

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

Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen Kardiotoxizitätsrisiko verbunden. Trastuzumab und Anthrazykline sollten gegenwärtig nicht in Kombination angewendet werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien mit Überwachung der Herzfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Eine (Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenytoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel) kann möglicherweise zu schweren Störungen der Hämatopoese führen. Die Dosierung von Doxorubicin ist gegebenenfalls abzuändern.

Die toxischen Wirkungen einer Doxorubicin-Therapie können in einer Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) verstärkt sein. Es wurde über Dickdarmnekrosen mit massiven Blutungen und schweren Infektionen im Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie mit Cytarabin berichtet.

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

Doxorubicin ist ein starker radiosensibilisierender Wirkstoff („Radiosensitizer“) und die durch ihn induzierten Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Eine vorhergehende, gleichzeitige oder anschließende Bestrahlungstherapie kann die Kardiotoxizität oder Hepatotoxizität von Doxorubicin verstärken.

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

Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin verringern.

# Doxorubicinhydrochlorid Teva<sup>®</sup>

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

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

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

In einer klinischen Studie wurde bei Gabe mit Sorafenib 400 mg zweimal täglich sowohl eine Zunahme (21-47 %) der AUC von Doxorubicin als auch keine Zunahme beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Fertilität

Doxorubicin kann bei Frauen während der Behandlungsdauer zu Unfruchtbarkeit führen.

Doxorubicin verursacht möglicherweise Amenorrhoe. Nach Beendigung der Therapie scheinen sich Ovulation und Menstruation wieder zu normalisieren, allerdings kann die Menopause vorzeitig eintreten.

Männlichen Patienten, die mit Doxorubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor einer Behandlung auf Grund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Behandlung mit Doxorubicin hinsichtlich einer Kryokonservierung (bzw. Kryopräservierung) von Spermia beraten zu lassen.

Doxorubicin ist mutagen und kann bei menschlichen Spermatozoen zu Chromosomenschäden führen. Eine dauerhafte Oligospermie oder Azoospermie ist möglich, Berichten zufolge normalisiert sich die Spermienzahl aber in manchen Fällen. Dies kann mehrere Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten. Männliche Patienten, die sich einer Doxorubicin-Therapie unterziehen, sollten daher eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

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

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

Weibliche Patienten sollten während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger werden.

#### Stillzeit

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

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

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



## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

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

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

sehr selten ( $< 1/10.000$ )

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig:

Infektion

Häufig:

Sepsis/Septikämie

#### Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Gelegentlich:

akute lymphozytische Leukämie

akute myeloische Leukämie

Bei mit Anthrazyklinen (einschließlich Doxorubicin) behandelten Patienten wurden Sekundärleukämien (manchmal) mit oder ohne präleukämische Phase beobachtet. Die Sekundärleukämien treten häufiger auf, wenn das Arzneimittel in Kombination mit DNA-verändernden Zytostatika gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:

Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie

Die Myelosuppression ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen und kann schwerwiegend sein. Sie äußert sich vor allem in einem Abfall der Leukozytenzahl. Eine Leukopenie wurde bei annähernd 75 % der Patienten mit adäquater Knochenmarkreserve beobachtet, die alle 21 Tage mit 60 mg/m<sup>2</sup> KOF behandelt wurden. Wenn auch weniger häufig, wurden ebenfalls Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie berichtet. Superinfektionen (sehr häufig) und Blutungen wurden im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Knochenmarkdepression ebenfalls beobachtet. Die Myelosuppression erreicht im Allgemeinen 10 bis 14 Tage nach Verabreichung von Doxorubicin ihren Höhepunkt und klingt in den meisten Fällen zwischen dem 21. und 28. Tag ab. Thrombozytopenie oder Anämie treten - sofern sie auftreten - im gleichen Zeitraum auf, sind in der Regel aber weniger schwer (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

anaphylaktische Reaktionen

# Doxorubicinhydrochlorid Teva<sup>®</sup>

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

teva

### Endokrine Erkrankungen

Sehr selten:

Hitzewallungen

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:

verminderter Appetit

Sehr selten:

Hyperurikämie

### Augenerkrankungen

Häufig:

Konjunktivitis

Nicht bekannt:

Keratitis, vermehrte Lakrimation

### Herzerkrankungen

Sehr häufig:

Kardiotoxizität

Häufig:

lebensbedrohliche kongestive (dilatative) Kardiomyopathie (nach kumulativer Dosis von 550 mg/m<sup>2</sup>)

Sinustachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Tachyarrhythmie, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Arrhythmie  
asymptomatische Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Sehr selten:

unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Veränderungen, Niedervoltage und verlängerte QT-Zeit)

in Einzelfällen lebensbedrohliche Arrhythmien, akutes Linksherzversagen, Perikarditis, tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom  
atrioventrikulärer- und Schenkelblock

Doxorubicin ist kardiotoxisch. Das Risiko, dass sich die kardiotoxischen Nebenwirkungen manifestieren, ist während und nach einer Bestrahlungstherapie des mediastinalen Bereiches, nach Vorbehandlung mit potenziell kardiotoxischen Wirkstoffen (z. B. Anthrazyklinen, Cyclophosphamid) sowie bei älteren Patienten (über 70 Jahre) und Patienten mit manifester arterieller Hypertonie erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

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

### *Soforttyp*

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

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

### *Spättyp*

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

### Gefäßkrankungen

Häufig:

Hämorrhagie

Gelegentlich:

Thromboembolie

Nicht bekannt:

Schock

Thrombophlebitis

Phlebitis

# Doxorubicinhydrochlorid Teva<sup>®</sup>

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

teva

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt:

Bronchospasmus

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

gastrointestinale Störungen

Diarrhö

Übelkeit und Erbrechen

Mucositis, Stomatitis, Ösophagitis, Kolitis

Häufig:

Bauchschmerzen

Gelegentlich:

gastrointestinale Blutungen

Nekrosen des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren Infektionen in Kombinationstherapien mit

Cytarabin

Sehr selten:

gastrale Erosionen/Ulzera

Schleimhautulzerationen (Mund, Rachen, Ösophagus, Gastrointestinaltrakt) Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut

Das emetogene Potenzial von Doxorubicin ist hoch; relativ schwere Übelkeit und Erbrechen treten bei ca. 80 % der Patienten am ersten Tag der Behandlung aber auch danach auf, wenn keine prophylaktischen Medikamente gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt:

Hepatotoxizität (mitunter Fortschreiten bis zur Zirrhose)

vorübergehender Anstieg der Leberenzyme

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig:

Alopezie (dosisabhängig und in den meisten Fällen reversibel)

Rötung

### Photosensibilität

Palmar-Plantar-Erythrodysästhesie-Syndrom

Häufig:

lokale Überempfindlichkeitsreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen nach Bestrahlung)

Pruritus

Urtikaria

Ausschlag (Exanthem)

Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln

Selten:

Onycholyse

Paravasation (kann zu schwerer Cellulitis, Vesikation, Thrombophlebitis, Lymphangitis und lokaler Gewebsnekrose führen)

Sehr selten:

akrale Erytheme

Bläschenbildung

Nicht bekannt:

aktinische Keratose

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt:

Arthralgie

# Doxorubicinhydrochlorid Teva®

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig:

Rotfärbung des Urins

Häufig:

Dysurie

chemische Zystitis nach intravesikaler Verabreichung (mit dysurischen Beschwerden wie Blasenreizung, Harnröhrenreizung, Strangurie, Pollakisurie, Hämaturie, Blasenspasmen, hämorrhagische Zystitis)

Sehr selten:

akutes Nierenversagen (Einzelfälle)

Hyperurikämie und nachfolgende Harnsäurenephropathie auf Grund eines massiven Tumorzellzerfalls

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten:

Amenorrhoe

Oligospermie

Azoospermie

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:

Fieber

Asthenie

Schüttelfrost

Gelegentlich:

Dehydratation

Selten:

Schwindel

Reaktionen an der Injektionsstelle (lokale erythematöse Reaktionen entlang der Vene, Schmerzen, Phlebitis, Phlebosklerose)

Nicht bekannt:

Unwohlsein

### Untersuchungen

Sehr häufig:

Auswurfraction verkleinert, EKG anomal, Transaminasen anomal, Gewicht erhöht (berichtet von Patienten mit Mammakarzinom im Frühstadium, die eine Doxorubicin-haltige adjuvante Therapie erhielten [Studie NSABP B-15])

### Chirurgische und medizinische Eingriffe

Nicht bekannt:

Bereits abheilende Strahlenschäden (Haut, Lunge, Rachen, Ösophagus, gastrointestinale Schleimhäute, Herz) können nach Verabreichung von Doxorubicin wieder auftreten.

### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung von Doxorubicin kann zu Myelosuppression führen (insbesondere Leukopenie und Thrombozytopenie), die im Allgemeinen 10-14 Tage nach der Überdosierung auftritt, sowie zu gastrointestinaler Toxizität (insbesondere Mukositis) und akuten kardialen Veränderungen, die innerhalb von 24 Stunden auftreten können. Die Behandlung umfasst intravenöse Antibiotika, Transfusion von Granulozyten und Thrombozyten sowie eine Behandlung der gastrointestinalen Symptome und kardialen Effekte. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum und die Anwendung eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors sollten in Erwägung gezogen werden.

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

# Doxorubicinhydrochlorid Teva®

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine chronische Überdosierung mit kumulativen Dosen von mehr als 550 mg/m<sup>2</sup> erhöht das Risiko einer Kardiomyopathie und kann zu einer Herzinsuffizienz führen, die konventionell behandelt werden muss. Eine verzögerte Herzinsuffizienz kann bis zu 6 Monate nach der Überdosierung auftreten.

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrazykline und verwandte Substanzen

ATC-Code: L01DB01

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline und ist ein zytostatisches Antibiotikum, das aus Kulturen von *Streptomyces peucetius var. caesius* isoliert wurde. Es wird mittlerweile semisynthetisch aus Daunorubicin hergestellt. Doxorubicin ist stark gewebereizend.

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

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

##### *Karzinogenese und Mutagenese*

Publizierte Ergebnisse von Untersuchungen an Tieren zeigen, dass Doxorubicin die Fertilität beeinflusst und embryotoxisch, fötotoxisch und teratogen ist. Andere Studien zeigen die Mutagenität von Doxorubicin.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Salzsäure (E 507)

Natriumhydroxid (E 524)

Wasser für Injektionszwecke

#### 6.2 Inkompatibilitäten

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

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

# Doxorubicinhydrochlorid Teva®

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

teva

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

*In der Durchstechflasche vor Anbruch*

24 Monate.

*Nach Anbruch*

Unmittelbar nach Anbruch verwenden.

*Nach Verdünnung*

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität nach Verdünnung auf eine Konzentration von 0,5 mg/ml in Natriumchloridlösung zur Infusion 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung zur Infusion 50 mg/ml (5 %) wurde für 7 Tage nachgewiesen, sofern die Lösung vor Licht geschützt bei Raumtemperatur (15 °C-25 °C) oder bei 2 °C-8 °C aufbewahrt wird.

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

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus wird empfohlen, das Arzneimittel sofort zu verwenden. Sollte die Verwendung nicht sofort stattfinden, liegen die Dauer der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösung und die Aufbewahrungsbedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders. Im Regelfall beträgt die Aufbewahrungsdauer höchstens 24 Stunden bei 2 °C-8 °C, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für die Aufbewahrung des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Primäres Verpackungsmaterial: Durchstechflaschen mit einem Nennvolumen von 5, 10, 25 oder 100 ml, aus farblosem Glas Typ I (Ph.Eur.), mit Chlorobutyl-Gummistopfen mit inerter Beschichtung aus Fluorpolymer (PTFE) auf der Innenseite und mit einer Aluminium-Kappe mit einer farbigen Polypropylen-Scheibe versiegelt.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Wenn Doxorubicin mit Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollte die betroffene Stelle gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls die Lösung ins Auge gerät, muss das Auge mit Wasser oder steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült und anschließend sofort ein Augenfacharzt aufgesucht werden.

Nach Gebrauch sind Durchstechflaschen und Injektionsmaterial (einschließlich Handschuhe) gemäß den Bestimmungen für Zytostatika zu vernichten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

# Doxorubicinhydrochlorid Teva<sup>®</sup>

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

teva

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

74236.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Mai 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2013

### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig