

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribodoxo[®] 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 10 mg Doxorubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 25 ml Injektionslösung enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 200 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Das Arzneimittel enthält Natriumchlorid (3,54 mg Natrium pro 1 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- metastasierendes Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom
- zur systemischen Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome
- neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms
- fortgeschrittenes Weichteilsarkom im Erwachsenenalter
- Ewing-Sarkom
- Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I-II) bei schlechter Prognose
- fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III-IV)
- hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Remissionsinduktion bei akuter lymphatischer Leukämie
- Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie
- Wilms-Tumor (im Stadium II bei hochmalignen Varianten, alle fortgeschrittenen Stadien [III-IV])
- fortgeschrittenes Neuroblastom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Doxorubicin wird in der Monochemotherapie (bei Weichteilsarkomen, Endometriumkarzinomen) sowie als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie in etablierten Therapie-Protokollen angewendet.

Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für Doxorubicin stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden.

Hinweis:

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

Intravenöse Anwendung

Monotherapie

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

Polychemotherapie

Doxorubicin wird im Rahmen einer Polychemotherapie in einer Dosierung von 30-60 mg/m² KOF i.v. alle 3 bis 4 Wochen angewendet.

Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Bei eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosismodifikationen vorgenommen werden.

Bei einer Erhöhung des Serumbilirubins auf 1,2-3 mg/100 ml sollten 50 % und bei einer Serumbilirubin-Erhöhung von 3,1-5 mg/100 ml sollten 25 % der kalkulierten Dosis gegeben werden. Bei Bilirubinkonzentrationen über 5 mg/100 ml sollte keine Anwendung von Doxorubicin erfolgen.

Doxorubicin ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Ältere Patienten

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

Kinder

Bei Kindern ist die Dosierung zu reduzieren, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko einer Kardiotoxizität, insbesondere einer Spättoxizität, besteht. Mit Myelotoxizität muss gerechnet werden, wobei die Nadirwerte 10 bis 14 Tage nach Therapiebeginn erreicht werden. Die maximale kumulative Dosis bei Kindern beträgt 400 mg/m².

Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten ist unter Umständen eine reduzierte Initialdosis oder ein verlängertes Dosierungsintervall zu erwägen (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Art und Dauer der Anwendung

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

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

Maximale kumulative Gesamtdosis

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

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

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit und bei der Anwendung von Doxorubicin

Doxorubicin ist zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf weder oral, subkutan, intramuskulär noch intrathekal verabreicht werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Ribodoxo[®] 2 mg/ml darf nicht angewendet werden,

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

- bei Überempfindlichkeit gegen Anthracendione oder andere Anthrazykline
- nach Vorbehandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Doxorubicin und/oder anderen Anthrazyklingen (z. B. Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin) und Anthrazendionen (siehe Abschnitt 4.4).
- wenn eine ausgeprägte persistierende Knochenmarkdepression oder schwere Stomatitis vorliegt, die unter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie aufgetreten ist.
- bei Herzinsuffizienz Grad IV, akutem oder abgelaufenem Herzinfarkt, akuten entzündlichen Herzerkrankungen, bei schweren Rhythmusstörungen mit negativem Einfluss auf die Hämodynamik,
- bei erhöhter Blutungsneigung,
- bei generalisierten Infektionen
- bei stark eingeschränkter Leberfunktion
- in der Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie jede Chemotherapie soll die Behandlung mit Ribodoxo® 2 mg/ml nur unter der Aufsicht eines entsprechend qualifizierten und in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arztes erfolgen. Eine angemessene Beherrschung der Therapie und eventuell auftretender Komplikationen ist nur dann möglich, wenn entsprechende Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

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.

Vor und während der Therapie mit Doxorubicin werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

- Thorax-Röntgenaufnahme
- EKG
- regelmäßige Kontrollen der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) z. B. mittels Radionukleotidangiographie und Echokardiographie
- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differentialblutbild, SGPT, SGOT, LDH, Bilirubin, Harnsäure

Kardiotoxizität

Die Kardiotoxizität ist ein Risiko der Anthrazyklin-Therapie, das sich in Form früher (d.h. akuter) oder später (d.h. verzögert auftretender) Ereignisse manifestieren kann.

Frühe (d.h. akute) Ereignisse: Die früh auftretende Kardiotoxizität von Doxorubicin besteht in erster Linie aus Sinustachykardie und/oder EKG-Auffälligkeiten wie unspezifischen ST-Veränderungen. Über Tachyarrhythmien, darunter ventrikuläre Extrasystolen und Kammertachykardien, Bradykardie sowie AV- und Schenkelblock wurde ebenfalls berichtet. Diese Erscheinungen weisen im Allgemeinen auf eine akute vorübergehende Toxizität hin. Diese Ereignisse sind in der Regel nicht prädiktiv für die nachfolgende Entstehung einer späten Kardiotoxizität und sind im Allgemeinen kein Hinweis für ei-

nen Behandlungsabbruch dar. Eine Abflachung und Verbreiterung des QRS-Komplexes über den Normalbereich hinaus kann auf eine von Doxorubicinhydrochlorid ausgelöste Kardiomyopathie hindeuten. In der Regel weist bei Patienten mit normalem LVEF-Ausgangswert (= 50 %) eine 10%ige Abnahme des absoluten Werts oder ein Abfall unter den 50 %-Schwellenwert auf eine kardiale Dysfunktion hin, und unter solchen Umständen ist eine Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sehr sorgfältig abzuwägen.

Späte (d.h. verzögert auftretende) Ereignisse: Eine verzögert auftretende Kardiotoxizität stellt sich in der Regel erst spät im Verlauf der Therapie mit Doxorubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Beendigung der Behandlung ein; allerdings wurde auch über noch später, etliche Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung auftretende Ereignisse berichtet. Eine verzögert auftretende Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, peripheres Ödem, Kardio- und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Über subakute Erscheinungen wie Perikarditis/Myokarditis wurde ebenfalls berichtet. Eine lebensbedrohliche dekompensierte Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität der Substanz dar.

Die Herzfunktion ist vor Beginn der Behandlung mit Doxorubicin zu untersuchen und muss zur Minimierung des Risikos für das Auftreten einer schweren Einschränkung der Herzfunktion während der gesamten Therapie überwacht werden. Das Risiko kann durch regelmäßige Kontrollen der LVEF im Therapieverlauf und sofortiges Absetzen von Doxorubicin bei den ersten Anzeichen einer Funktionseinschränkung vermindert werden. Als geeignete quantitative Methode zur wiederholten Untersuchung der Herzfunktion (Bestimmung der LVEF) kommt die Multigated Radionuklid-Angiographie (MUGA) oder die Echokardiographie (UKG) in Betracht. Insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine verstärkte Kardiotoxizität empfiehlt sich die Erhebung eines kardialen Ausgangsstatus mit EKG und MUGA-Scan oder UKG. Vor allem bei höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen sind MUGA- oder UKG-Bestimmungen der LVEF wiederholt durchzuführen. Alle Kontrollen sind durchgehend mit derselben Methode vorzunehmen.

Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer dekompensierten Herzinsuffizienz wird bei einer kumulativen Dosis von 300 mg/m² auf ca. 1 % bis 2 % geschätzt und nimmt bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 450–550 mg/m² langsam zu. Danach steigt das Risiko für die Entwicklung einer dekompensierten Herzinsuffizienz steil an, und es empfiehlt sich, eine maximale kumulative Dosis von 550 mg/m² nicht zu überschreiten. Liegen bei dem Patienten weitere potenzielle Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität (Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte, Vorbehandlung mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen, vorausgegangene oder gleichzeitige mediastinale/perikardiale Bestrahlung und gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels beeinträchtigen können, z.B. Cyclophosphamid und 5-Fluoruracil) vor, kann eine Kardiotoxizität unter Doxorubicin auch bereits bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, und die Herzfunktion ist sorgfältig zu überwachen.

Bei Kindern und Jugendlichen besteht ein erhöhtes Risiko einer verzögerten Kardiotoxizität nach der Verabreichung von Doxorubicin. Bei Frauen könnte das Risiko höher

sein als bei Männern. Zur Überwachung dieser Ereignisse werden regelmäßige Nachuntersuchungen der Herzfunktion empfohlen.

Die Toxizität von Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen bzw. Anthracendionen ist wahrscheinlich additiv.

Eine Vorbehandlung mit Digoxin (250 µg täglich, Beginn 7 Tage vor der Doxorubicin-Gabe) zeigte eine Schutzwirkung vor der Kardiotoxizität.

Myelosuppression

Eine Knochenmarkdepression tritt mit hoher Inzidenz auf, betrifft primär die Leukozyten und erfordert engmaschige Blutbildkontrollen. Beim empfohlenen Dosierungsschema ist die Leukopenie in der Regel vorübergehend und erreicht 10–14 Tage nach der Behandlung den Nadir; die Erholung wird meist bis zum 21. Tag verzeichnet. Während der Behandlung mit angemessenen Doxorubicin-Dosen ist mit bis auf 1000/mm³ abfallenden Leukozytenzahlen zu rechnen. Die Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen sind ebenfalls zu kontrollieren, da auch sie abfallen können. Zu den klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression gehören Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Blutungen, Gewebehypoxie und Tod.

Eine Myelosuppression tritt häufiger bei Patienten auf, die umfangreich bestrahlt worden sind, eine Knocheninfiltration durch den Tumor aufweisen, eine eingeschränkte Leberfunktion haben (wenn eine entsprechende Dosisreduktion nicht erfolgt ist) bzw. gleichzeitig mit anderen myelosuppressiven Substanzen behandelt werden. Eine hämatologische Toxizität kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung bzw. Verschiebung der Doxorubicin-Therapie erforderlich machen. Eine persistierende schwere Myelosuppression kann eine Superinfektion oder Blutungen bedingen. Aufgrund der myelosuppressiven Wirkungen sind engmaschige Blutbildkontrollen angezeigt.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase wurde bei mit Anthrazyklinen (einschließlich Doxorubicin) behandelten Patienten festgestellt. 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 haben eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren.

Strahlentherapie

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorausgegangener, gleichzeitiger oder geplanter Strahlentherapie. Bei diesen Patienten besteht bei der Anwendung von Doxorubicin ein besonderes Risiko lokaler Reaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen). In diesem Zusammenhang wurde über eine schwere, bisweilen tödlich verlaufene Hepatotoxizität (Leberschädigung) berichtet. Eine vorangegangene mediastinale Bestrahlung erhöht die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Insbesondere darf in diesem Fall eine kumulative Dosis von 400 mg/m² nicht überschritten werden.

Immunsuppression

Doxorubicin ist eine stark, aber lediglich vorübergehend immunsupprimierend wirkende Substanz. Zur Verhinderung einer Sekundärinfektion sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

Impfungen

Dieses Arzneimittel wird im Allgemeinen nicht in Kombination mit attenuierten Lebendimpfstoffen empfohlen. Der Kontakt mit kürzlich gegen Polio geimpften Personen ist zu vermeiden. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika einschließlich Doxorubicin beeinträchtigt ist, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Abgetötete oder deaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann aber vermindert sein.

Toxizitätsverstärkung

Es wurde berichtet, dass Doxorubicin die Schwere der Toxizität anderer Krebstherapien verstärken kann, so z.B. die durch Cyclophosphamid induzierte hämorrhagische Zystitis, die strahlentherapiebedingte Mukositis, die Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin und die Toxizität von Streptozocin und Methotrexat (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Eingeschränkte Leberfunktion

Doxorubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System ausgeschieden. Die Toxizität der empfohlenen Dosen von Doxorubicin wird bei Leberinsuffizienz verstärkt. Vor den einzelnen Gaben empfiehlt es sich, anhand herkömmlicher klinischer Laborwerte wie AST, ALT, alkalische Phosphatase, Bilirubin und BSP die Leberfunktion zu kontrollieren. Gegebenenfalls ist das Dosierungsschema entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Kanzerogenese, Mutagenese und Beeinträchtigung der Fertilität

Doxorubicin war in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen genotoxisch und mutagen.

Bei Frauen kann Doxorubicin während der Zeit der Anwendung zu Infertilität führen. Doxorubicin kann eine Amenorrhoe verursachen. Während Ovulation und Menstruation nach dem Therapieende wiedereinzusetzen scheinen, kann es auch zu einer vorzeitigen Menopause kommen.

Doxorubicin wirkt mutagen und kann in menschlichen Spermatozoen Chromosomenschäden hervorrufen. Eine Oligospermie bzw. Azoospermie kann dauerhaft sein; allerdings wurde in einigen Fällen auch über eine Rückkehr zu Spermienzahlen im Normalbereich berichtet. Dazu kann es auch noch etliche Jahre nach Therapieende kommen. Mit Doxorubicin behandelte Männer sollen wirksame kontrazeptive Methoden anwenden. Mit Doxorubicin behandelten Männern wird empfohlen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität infolge der Doxorubicin-Therapie vor Behandlungsbeginn über eine Spermakonservierung (Kryokonservierung) beraten zu lassen. Frauen sollten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung nicht schwanger werden.

Beschwerden am Verabreichungsort

Lokale erythematöse Streifenbildung entlang der Vene und das Auftreten von Gesichtsröte (Flush) kann auf eine zu rasche Verabreichung hinweisen.

Bei intravenöser Doxorubicin-Gabe deutet ein stechendes oder brennendes Gefühl auf Paravasation hin. Auch wenn die richtige Lage der Infusionsnadel zuvor durch Aspiration von Blut entsprechend kontrolliert wurde, muss die Injektion oder Infusion sofort

abgebrochen und in einer anderen Vene neu begonnen werden. Bei versehentlicher Paravasation sind auf die Einstichstelle Eispackungen aufzulegen. Zur Minimierung lokaler Gewebnekrosen kann Dexamethason oder Hydrocortison lokal gespritzt werden. Auch eine 1%ige Hydrocortison-Creme kann lokal aufgetragen werden. Der Patient sollte mehrere Wochen sorgfältig überwacht werden. Chirurgische Maßnahmen können erforderlich sein.

Doxorubicin darf nicht intrathekal oder intramuskulär und auch nicht als Langzeitinfusion verabreicht werden. Von einer direkten intravenösen Infusion wird aufgrund der bei Infiltration der Infusion in die Gewebe möglicherweise auftretenden Gewebeschäden abgeraten. Bei Verwendung eines zentralen Venenkatheters wird die Infusion von Doxorubicin in 0,9%iger Kochsalzlösung empfohlen.

Weitere Hinweise

Vorsicht ist auch geboten bei gleichzeitiger oder vorangegangener mediastinaler/perikardialer Bestrahlung oder nach Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen.

Tumorlyse-Syndrom

Infolge des umfangreichen Purinabbaus, der mit der durch das Arzneimittel induzierten raschen Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) einhergeht (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen), kann Doxorubicin eine Hyperurikämie hervorrufen. Nach der initialen Behandlung sind die Blutspiegel von Harnsäure, Kalium, Calciumphosphat und Kreatinin zu kontrollieren. Durch Hydratation, Alkalinisierung des Urins und Allopurinol-Prophylaxe zur Verhinderung einer Hyperurikämie können die möglichen Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimiert werden.

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.

1 ml Injektionslösung enthält 0,15 mmol (3,54 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

Durchstechflasche mit 5 ml	0,77 mmol Natrium	17,7 mg Natrium
Durchstechflasche mit 25 ml	3,85 mmol Natrium	88,5 mg Natrium
Durchstechflasche mit 100 ml	15,4 mmol Natrium	354 mg Natrium

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Über eine verstärkte Kardiotoxizität wurde auch nach gleichzeitiger Einnahme kardiotoxischer Arzneimittel wie Calciumantagonisten und Verapamil (mit einem Anstieg der maximalen Doxorubicinspiegel, einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit und einer Erhöhung des Verteilungsvolumens) berichtet.

Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Anthracyclinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen kardiotoxischen Risiko verbunden. Trastuzumab und Anthracycline sollten vorerst nicht in Kombination angewendet werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien, in denen die Herzfunktion überwacht wird. Wenn Anthracycline nach Abschluss einer Therapie mit Trastuzumab angewendet werden, kann dies ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko zur Folge haben. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt ungefähr 28,5 Tage, und das Arzneimittel kann bis zu 24 Wochen lang im Blut zirkulieren. Falls möglich sollte zwischen dem Ende der Trastuzumab-Therapie und dem Beginn der Anthracyclin-Therapie ein ausreichend langes Intervall (bis zu 24 Wochen) liegen. Eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion ist unbedingt erforderlich.

In Studien wurde beobachtet, dass bei Kombination von Doxorubicin mit Paclitaxel das Kardiotoxizitätsrisiko zunimmt, wenn die kumulative Dosis von Doxorubicin 360 mg/m² überschreitet oder die Anwendung von Doxorubicin und Paclitaxel nicht in einem zeitlichen Abstand von mindestens 1 h erfolgt.

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z.B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenytoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten. Die Dosierung von Doxorubicin ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Doxorubicin-Therapie verstärkt werden. Über Dickdarmnekrosen mit massiven Blutungen und schweren Infektionen wurde im Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie mit Cytarabin berichtet.

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

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

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.

Da Doxorubicin rasch abgebaut und überwiegend über die Gallenwege ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Verabreichung von bekannten hepatotoxischen Chemotherapeutika (z. B. Mercaptopurin, Methotrexat, Streptozocin) möglicherweise die Toxizität von Doxorubicin infolge der verminderten hepatischen Clearance des Arzneimittels

steigern. Wenn die Begleittherapie mit hepatotoxischen Arzneimitteln unbedingt erforderlich ist, muss die Dosierung von Doxorubicin angepasst werden.

Doxorubicin ist ein starker radiosensibilisierender Wirkstoff („Radiosensitizer“) und die hierdurch induzierten Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Eine vorangegangene, gleichzeitige oder spätere Bestrahlungstherapie kann die Kardio- oder Hepatotoxizität von Doxorubicin verstärken. Dies gilt auch für eine gleichzeitige Behandlung mit kardio- oder hepatotoxischen Arzneimitteln.

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

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

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

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

Barbiturate können zu einer beschleunigten Plasma-Clearance von Doxorubicin führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxorubicin ist die Resorption von Antiepileptika (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure) vermindert.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Doxorubicin ist mutagen und teratogen.

Schwangerschaft

Doxorubicin sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen auf das Kind erfolgen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger werden.

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

Stillzeit

Doxorubicin geht in die 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).

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.

Sexuell aktive Männer und Frauen, die mit Doxorubicin behandelt werden, müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Männern, die mit Doxorubicin behandelt werden, wird empfohlen, sich vor Therapiebeginn, wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Doxorubicin über eine Spermakonservierung, beraten zu lassen.

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

Ribodoxo[®] 2 mg/ml hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wegen des häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird vom Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen abgeraten.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die unerwünschten Ereignisse nach Häufigkeitsgruppen geordnet angegeben, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Der Bewertung der Nebenwirkungen liegen folgende Häufigkeitsangaben zugrunde:

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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig:	Sepsis, Septikämie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten:	Sekundäre akute myeloische Leukämie bei Anwendung in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4); Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig:	Knochenmarkdepression, Leukopenie (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt:	Thrombozytopenie, Anämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Immunsystems	Selten:	Anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt:	Hitzewallungen
Augenerkrankungen	Selten:	Konjunktivitis, vermehrte Tränenproduktion
Herzkrankungen	Häufig:	Kardiotoxizität, nämlich Kardiomyopathie (2 %; z.B. Abnahme der LVEF, Dyspnoe); EKG-Veränderungen (z.B. Sinustachykardie, dekompensierte Herzinsuffizienz; Tachyarrhythmie, Kammer-tachykardie, Bradykardie, Schenkelblock)
	Nicht bekannt:	Arrhythmie; schweres Herzversagen kann plötzlich, auch ohne vorausgehende EKG-Veränderungen, auftreten
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich:	Phlebosklerose
	Nicht bekannt:	Thrombophlebitis, Thromboembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten:	Anschwellen der Nasenschleimhaut, Tachypnoe, Dyspnoe
	Nicht bekannt:	Bronchospasmus, Strahlenpneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig:	Übelkeit; Erbrechen; Anorexie; Diarrhoe. Eine Mukositis entwickelt sich am häufigsten 5 bis 10 Tage nach der Behandlung und beginnt in der Regel als Brennen in Mund und Rachen. Vagina, Rektum und Ösophagus können ebenfalls betroffen sein. Die Mukositis kann zu Ulzerationen mit dem Risiko einer Sekundärinfektion fortschreiten und bildet sich in der Regel innerhalb von 10 Tagen wieder zurück. Bei Patienten mit vorausgegangener Bestrahlung der Schleimhäute kann die Mukositis schwer verlaufen.
	Gelegentlich:	Magen-Darm-Blutungen, Bauchschmerzen; Dickdarmulzeration und -nekrose; Stomatitis; Ösophagi-

		tis
	Sehr selten:	Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt:	Hepatotoxizität, vorübergehender Anstieg von Leberenzymen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig:	Alopezie
	Gelegentlich:	Hautreaktion infolge einer vorangegangenen Bestrahlung (Recall-Phänomen)
	Selten:	Urtikaria; Gewebsnekrose; lokale erythematöse Reaktionen entlang der für die Injektion verwendeten Vene, Hyperpigmentierung des Nagelbetts, Onycholyse, Hyperpigmentierung der Haut (vor allem bei Kindern)
	Nicht bekannt:	Gewebehypoxie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten:	Gelenkschmerzen
	Nicht bekannt:	generalisierte Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig:	Hämorrhagische Zystitis; lokale Reaktionen (chemische Zystitis) können unter Umständen bei intravesikaler Behandlung auftreten (nämlich Dysurie, häufiges Wasserlassen, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenwandnekrose)
	Nicht bekannt:	Nierenschädigung, akutes Nierenversagen; Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt:	Doxorubicin kann während der Zeit der Anwendung zu Infertilität führen. Während Ovulation und Menstruation nach dem Therapieende wieder einzusetzen scheinen, gibt es nur sehr wenige Daten zur Wiederherstellung der männlichen Fertilität. Amenorrhoe, Oligospermie, Azoospermie (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich:	Dehydratation
	Selten:	Anaphylaktische Reaktionen, Schüttelfrost, Fieber, Schwindel
	Nicht bekannt:	Stechendes oder brennendes Gefühl an der Applikationsstelle (siehe Abschnitt 4.4); Unwohlsein/Schwäche; Rotfärbung des Urins
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Nicht bekannt:	Paravasation kann zu schwerer Zellulitis, Vesikation und lokaler Gewebsnekrose führen und daher chirurgische Maßnahmen (einschließlich Hauttransplantation) erforderlich machen

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Ein spezifisches Antidot für Doxorubicinhydrochlorid ist nicht bekannt.

Eine akute Intoxikation kann sich z. B. innerhalb von 24 Stunden als Herzinsuffizienz einschließlich Stenokardien, Angina pectoris und Myokardinfarkt äußern. In diesen Fäl-

len ist ein Kardiologe hinzuzuziehen. Weitere Zeichen der Überdosierung sind schwere Myelosuppression (besonders Leukopenie und Thrombozytopenie), die im Allgemeinen 10-15 Tage nach Therapiebeginn auftritt. Die Gegenmaßnahmen umfassen intravenöse Gaben von Antibiotika, Transfusion von Granulozyten und Thrombozyten und Isolierung des Patienten sowie Behandlung der gastrointestinalen Symptome und kardiologischen Effekte. Die Verlegung des Patienten in einen sterilen Raum sowie die Gabe eines hämopoetischen Wachstumsfaktors sollten in Erwägung gezogen werden.

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

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

Chronische Überdosierung mit einer kumulativen Dosis von mehr als 550 mg/m² erhöht das Risiko einer Kardiomyopathie und kann zu einer Herzinsuffizienz führen. Verzögertes Herzversagen kann bis zu 6 Monate nach der Überdosierung auftreten. Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und bei Auftreten von Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz konventionell behandelt werden.

Beim Auftreten einer Herzinsuffizienz ist ein Kardiologe hinzuzuziehen.

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

Paravasate

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

Therapie von Paravasaten

Bei erfolgten Paravasaten ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen: die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Es wird empfohlen, DMSO 99 % über ein Areal 2fach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies 3-mal täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Débridement in Erwägung gezogen werden: Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte eine Kühlung des Areals, z. B. zur Schmerzreduktion, sequentiell mit der DMSO-Applikation erfolgen (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation). Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigen Wert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrazyklin, Zytostatikum aus der Gruppe der Antibiotika

ATC-Code: L01DB

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Es entfaltet seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen, insbesondere die DNA-Interkalation, die Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Diese wirken sich alle schädlich auf die DNA-Synthese aus: Die Interkalation des Doxorubicinmoleküls führt zur Hemmung von RNA- und DNA-Polymerasen durch Störung der Basenerkennung und Sequenzspezifität. Durch die Hemmung der Topoisomerase II kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA-Helix. Die DNA-Spaltung ist ebenfalls auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies wie dem Hydroxyl-Radikal OH⁻ zurückzuführen. Mutagenese und Chromosomenaberrationen sind die Folge.

Die Spezifität der Doxorubicin-Toxizität scheint primär mit der proliferativen Aktivität normaler Gewebe zusammenzuhängen. Daher werden von den normalen Geweben in erster Linie das Knochenmark, der Gastrointestinaltrakt und die Keimdrüsen geschädigt.

Eine wichtige Ursache für ein Therapieversagen ist bei Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen die Resistenzentwicklung. In dem Versuch, die Zellresistenz gegenüber Doxorubicin zu überwinden, wurde die Anwendung von Calciumantagonisten wie Verapamil in Betracht gezogen, da die Zellmembran die primäre Zielstruktur ist. Verapamil hemmt den langsamen Calciumkanal und kann die zelluläre Aufnahme von Doxorubicin erhöhen. Eine Kombination aus Doxorubicin und Verapamil geht in tierexperimentellen Untersuchungen mit schweren toxischen Wirkungen einher.

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

Nach literaturbekannten tierexperimentellen Untersuchungen beeinträchtigt Doxorubicin die Fertilität und ist embryo- und fetotoxisch sowie teratogen. Weitere Daten zeigen, dass Doxorubicin mutagen wirkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Geöffnete Durchstechflaschen:

Ribodoxo[®] 2 mg/ml ist nach Anbruch bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) und unter aseptischen Bedingungen 28 Tage haltbar.

Hergestellte Infusionslösungen:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei einer Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glukoselösung für 96 Stunden bei 25°C und für 28 Tage bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (farbloses Glas, Glasart I)

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 5 ml, 25 ml bzw. 100 ml

Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 5 ml, 25 ml bzw. 100 ml

Packung mit 10 Durchstechflaschen zu 5 ml, 25 ml bzw. 100 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung:

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

Haut- und Schleimhautkontakte mit Doxorubicin sind zu vermeiden (Handschuhe tragen!).

Wenn Doxorubicin in gelöster Form mit der Haut, Schleimhaut oder den Augen in Berührung kommt, muss sofort gründlich mit Wasser gespült werden. Zur Reinigung der Haut kann Seife verwendet werden.

Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von 3,0. Vor Verabreichung sollte sie auf Raumtemperatur gebracht werden. Sie enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen. Nicht verwendete Lösungsreste sind zu verworfen!

Die allgemeinen Empfehlungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika sollten beachtet werden.

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

Doxorubicinhydrochlorid kann thermisch bei 700°C oder chemisch mit 10%iger Natriumhypochloritlösung inaktiviert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

24959.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Juni 2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig