

medac Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält insgesamt 10 mg Doxorubicinhydrochlorid. Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält insgesamt 20 mg Doxorubicinhydrochlorid. Jede Durchstechflasche mit 25 ml enthält insgesamt 50 mg Doxorubicinhydrochlorid. Jede Durchstechflasche mit 75 ml enthält insgesamt 150 mg Doxorubicinhydrochlorid. Jede Durchstechflasche mit 100 ml enthält insgesamt 200 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natriumchlorid (3,5 mg Natrium pro 1 ml). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Bei dem Arzneimittel handelt es sich um eine klare, rote, praktisch partikelfreie Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Mammakarzinom
- Rezidivierendes Ovarialkarzinom
- Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms
- Intravesikale Rezidivprophylaxe beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion
- Neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms
- Fortgeschrittenes Weichteilsarkom bei Erwachsenen
- Ewing-Sarkom
- Morbus Hodgkin
- Non-Hodgkin-Lymphome
- Akute lymphatische Leukämie
- Akute myeloblastische Leukämie
- Fortgeschrittenes multiples Myelom
- Fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom
- Wilms-Tumor
- Fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- Fortgeschrittenes Neuroblastom

Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Doxorubicin ist von einem Arzt mit umfangreichen Erfahrungen mit der Zytostatikatherapie bzw. nach Rücksprache mit einem solchen Arzt zu beginnen.

Aufgrund des Risikos einer tödlich verlaufenden Kardiomyopathie ist vor jeder An-

wendung eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen.

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

Hinweis: Die Dosierung von S-liposomal Doxorubicin und (herkömmlichem) Doxorubicin ist unterschiedlich. Die beiden Formulierungen sind nicht austauschbar.

Dosierung

Bei intravenöser Anwendung

Die Dosierung von Doxorubicin hängt vom Dosierungsschema sowie vom Allgemeinzustand und von den Vorbehandlungen des Patienten ab.

Zur Vermeidung einer Kardiomyopathie wird empfohlen, eine kumulative lebenslange Gesamtdosis von Doxorubicin (einschließlich damit verwandter Substanzen wie Daunorubicin) von 450–550 mg/m² Körperoberfläche nicht zu überschreiten. Bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kardiopathie, die mediastinal/perikardial bestrahlt werden, bei Vorbehandlung mit Alkylantien oder bei gleichzeitiger Therapie mit potenziell kardiotoxischen Substanzen sowie bei Hochrisikopatienten (mit seit mehr als 5 Jahren bestehender arterieller Hypertonie, anamnestisch bekannten koronaren, valvulären oder myokardialen Herzschäden, Alter > 70 Jahre) soll eine maximale Gesamtdosis von 400 mg/m² Körperoberfläche nicht überschritten und die Herzfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung wird in der Regel anhand der Körperoberfläche berechnet. Bei monotheapeutischer Anwendung von Doxorubicin wird auf dieser Grundlage eine Dosis von 60–75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen empfohlen. Bei Kombination mit anderen Krebsmitteln ist die Dosierung von Doxorubicin auf alle drei Wochen 30–40 mg/m² zu reduzieren.

Bei Patienten, die nicht mit der vollen Dosis behandelt werden können (z. B. bei Immunsuppression, fortgeschrittenem Lebensalter), beträgt eine alternative Dosierung 15–20 mg/m² Körperoberfläche pro Woche.

Vorbestrahlte Patienten

Patienten mit vorausgegangenem mediastinaler/perikardialer Bestrahlung sollten von Doxorubicin keine kumulative Gesamtdosis von mehr als 400 mg/m² erhalten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Dosierung gegebenenfalls zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Angesichts des erheblichen Risikos einer durch Doxorubicin induzierten Kardiotoxizität im Kindesalter, sollten bestimmte maximale kumulative Dosierungen angewendet werden, die vom Alter des Patienten abhängen. Bei Kindern (unter 12 Jahren) wird die kumulative Dosis normalerweise bei 300 mg/m² angesehen, während bei Jugendlichen (über 12 Jahren) die maximale kumulative Dosis auf 450 mg/m² festgelegt wurde. Bei den kumulativen Dosierungen für Säuglinge herrscht noch Uneinigkeit, jedoch wird eine noch geringere Verträglichkeit angenommen. 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.

Leberfunktionsstörung

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosierung wie folgt zu reduzieren:

Serum-Bilirubin-spiegel	BSP-Retention	Empfohlene Dosis
20–50 µmol/l	9–15 %	50 % der normalen Dosis
50–85 µmol/l	Über 15 %	25 % der normalen Dosis

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Nierenfunktionsstörung mit einer GFR unter 10 ml/min sind 75 % der berechneten Dosis zu verabreichen.

Adipöse Patienten

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

Bei intravesikaler Anwendung

Zur Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms und zur Verhinderung eines Rezidivs nach transurethraler Resektion (TUR) kann Doxorubicin durch intravesikale Instillation appliziert werden. Zur intravesikalen Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms beträgt die empfohlene Dosis 30–50 mg in 25–50 ml physiologischer Kochsalzlösung pro Instillation. Die optimale Konzentration liegt bei etwa 1 mg/ml.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung:

Die Lösung wird über die Leitung einer frei einlaufenden intravenösen Infusion von 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung in eine große Vene über eine Butterfly-Nadel verabreicht, wobei die Injektion über 2 bis 3 Minuten durchgeführt wird. Mit dieser Methode lässt sich das Risiko einer Thrombose und einer perivenösen Paravasation, welche zu schwerer lokaler Zellulitis und Nekrose führen kann, auf ein Mindestmaß reduzieren.

Intravesikale Anwendung:

Die Lösung sollte 1–2 Stunden in der Blase verbleiben. Während dieser Zeit sollte der Patient alle 15 Minuten um jeweils 90° gedreht werden. Zur Verhinderung einer unerwünschten Verdünnung mit Urin ist der Patient anzuweisen, 12 Stunden vor der Instillation eine orale Flüssigkeitskarenz einzuhalten (dadurch müsste die Harnproduktion auf etwa 50 ml/h reduziert werden). Je nachdem, ob die Behandlung therapeutisch oder prophylaktisch erfolgt, kann die Instillation mit einem Abstand von einer Woche bis zu einem Monat wiederholt werden.

Adrimedac[®] 2 mg/ml Infusionslösung medac

4.3 Gegenanzeigen

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

Gegenanzeigen gegen die intravenöse Anwendung:

- persistierende Myelosuppression oder schwere Stomatitis, die unter einer vorausgegangenen Behandlung mit Zytostatika und/oder Strahlentherapie aufgetreten ist
- generalisierte Infektion
- schwere Leberfunktionsstörung
- bekannte Herzerkrankung (instabile Angina pectoris, progrediente Herzinsuffizienz, schwere Herzrhythmusstörungen und Erregungsleitungsanomalien, akute entzündliche Herzerkrankung, Myokardinfarkt in den vergangenen 6 Monaten, Myokardiopathie)
- Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in kumulativen Höchstdosen (siehe Abschnitt 4.4)
- erhöhte Blutungsneigung
- Stillzeit

Gegenanzeigen gegen die intravesikale Anwendung:

- in die Blasenwand penetrierte invasive Tumoren (> T1)
- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündung
- Schwierigkeiten beim Legen des Katheters, z. B. Harnröhrenstenose
- Hämaturie
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie jede Chemotherapie soll die Behandlung mit Adrimedac 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 bzw. während der Behandlung mit Doxorubicin werden die folgenden Kontrolluntersuchungen empfohlen (die Häufigkeit der Untersuchungen hängt vom Allgemeinzustand, der Dosis und der Begleitmedikation ab):

- Röntgenaufnahmen von Lunge und Thorax sowie EKG
- regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion (LVEF z. B. durch EKG, UKG und MUGA-Scan)
- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachenraumes auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differentialblutbild, AST, ALT, LDH, Bilirubin, Harnsäure

- auch die Nierenfunktion sollte vor und während der Therapie kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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, dosisunabhängig: Die früh auftretende Kardiotoxizität von Doxorubicin besteht in erster Linie aus Sinustachykardie und/oder EKG-Auffälligkeiten wie unspezifischen ST-T-Veränderungen. Über Tachyarrhythmien, darunter ventrikuläre Extrasystolen und Kamertachykardien, Bradykardie sowie AV- und Schenkelblock wurde ebenfalls berichtet. Diese Erscheinungen weisen im Allgemeinen auf eine akute vorübergehende Toxizität hin. 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 in Erwägung zu ziehen.

Spät (d. h. verzögert auftretende) Ereignisse, dosisabhängig: 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 Auswurf-fraktion (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 emp-

fielt 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, Patienten mit einem bestimmten krankheitsbezogenen klinischen Zustand wie Anämie, leukämische Perikarditis und/oder Myokarditis, 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.

Für Kinder und Jugendliche besteht ein erhöhtes Risiko verzögerter Kardiotoxizität nach der Verabreichung von Doxorubicin. Das kardiotoxische Risiko kann bei Frauen größer sein als bei Männern. Es werden regelmäßige kardiale Folgeuntersuchungen zur Überwachung der Auswirkungen 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.

Eine frühe klinische Diagnose Doxorubicin-induzierter Myokardschäden spielt offenbar eine wichtige Rolle für den Nutzen einer Pharmakotherapie. Angezeigt ist eine Behandlung mit Digitalis, Diuretika, Natriumrestriktion und Bettruhe.

Bei Patienten, die nach dem Ende einer Therapie mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen, insbesondere Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit wie Trastuzumab, Anthrazykline erhalten, besteht möglicherweise ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Trastuzumab kann bis zu 7 Monate im Körperkreislauf verbleiben.

Ärzte sollten daher eine Anthrazyklin-basierte Therapie bis zu 7 Monate nach dem Absetzen von Trastuzumab möglichst vermeiden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

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, Gewebhypoxie 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.

Über das Auftreten einer sekundären akuten myeloischen Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase wurde bei Patienten, die gleichzeitig mit Doxorubicin und DNA-schädigenden antineoplastischen Substanzen behandelt wurden, selten berichtet. Solche Fälle könnten eine kurze (1- bis 3-jährige) Latenzzeit aufweisen.

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

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten mit Immunschwäche infolge einer Behandlung mit Chemotherapeutika, einschließlich Doxorubicin, kann zu schweren oder letalen Infektionen führen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten bei Patienten, die Doxorubicin erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte

Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann das Ansprechen auf diese Impfstoffe herabgesetzt sein. Der Kontakt mit Personen, die kürzlich gegen Polio geimpft wurden, sollte vermieden werden.

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).

Eingeschränkte Leberfunktion

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).

Kanzerogenese, Mutagenese und Beeinträchtigung der Fertilität

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

Bei Frauen kann Doxorubicin eine Amenorrhoe verursachen. Während Ovulation und Menstruation nach dem Therapieende wieder einzusetzen 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.

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. Eine perivenöse Fehlinjektion führt zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis. Ein brennendes Gefühl im Bereich der Infusionsnadel ist ein Hinweis auf eine perivenöse Verabreichung. Bei Paravasation muss die Infusion oder Injektion sofort abgebrochen werden; die Nadel sollte für kurze Zeit an Ort und Stelle belassen werden und dann nach kurzer Aspiration entfernt werden.

Bei Paravasationen ist innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten des Paravasats eine intravenöse Infusion mit Dexrazoxan einzuleiten (Dosierung und weitere Informationen siehe Dexrazoxan-Fachinformation). Wenn Dexrazoxan kontraindiziert ist, wird empfohlen, Dimethylsulphoxid (DMSO) 99% auf ein Areal der zweifachen Größe des betroffenen Areals zu applizieren

(4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Falls erforderlich, sollte eine Wundreinigung in Betracht gezogen werden. Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte das Areal nach der Applikation von DMSO gekühlt werden (Vasokonstriktion versus Vasodilatation), z. B. um Schmerzen zu reduzieren. DMSO ist nicht bei Patienten anzuwenden, die Dexrazoxan zur Behandlung einer Anthrazyklin-Paravasation erhalten. Andere Maßnahmen werden in der Fachliteratur widersprüchlich dargestellt und sind von nicht eindeutigen Wert.

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.

Infolge des umfangreichen Purinabbaus, der mit der durch das Arzneimittel induzierten raschen Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) einhergeht (siehe Abschnitt 4.8), 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.

Beim Vorliegen oder bei der Entwicklung einer Knochenmarkdepression oder Ulzeration der Mundschleimhaut soll die Wiederholung der Gabe des Arzneimittels unterbleiben. Letzterem kann ein Brennen der Mundschleimhaut als Vorbote vorausgehen und beim Vorliegen dieses Symptoms wird von einer wiederholten Gabe abgeraten.

Doxorubicin verursacht Übelkeit. 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.

In Einzelfällen wurden Thrombophlebitis und thromboembolische Manifestationen einschließlich Lungenembolien (gelegentlich mit letalem Ausgang) berichtet.

Adrimedac[®] 2 mg/ml Infusionslösung medac

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,154 mmol (3,54 mg) Natrium pro ml Infusionslösung, die von Patienten mit einer natriumarmen Diät berücksichtigt werden müssen. Die verschiedenen Packungsgrößen dieses Arzneimittels enthalten die folgenden Natriummengen:

5-ml-Durchstechflasche:	Diese Packungsgröße enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.
10-ml-Durchstechflasche:	Diese Packungsgröße enthält 35,42 mg Natrium, entsprechend 1,77 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
25-ml-Durchstechflasche:	Diese Packungsgröße enthält 88,55 mg Natrium, entsprechend 4,43 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
75-ml-Durchstechflasche:	Diese Packungsgröße enthält 265,65 mg Natrium, entsprechend 13,28 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
100-ml-Durchstechflasche:	Diese Packungsgröße enthält 354,20 mg Natrium, entsprechend 17,71 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Intravesikale Anwendung

Die intravesikale Anwendung von Doxorubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (nämlich Dysurie, häufiges Wasserlassen, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenwandnekrose) hervorrufen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Katheterproblemen (z. B. bei einer Obstruktion der Harnröhre durch Invasion eines intravesikalen Tumors).

Die intravesikale Anwendung ist bei in die Blasenwand penetrierten invasiven Tumoren (> T1) kontraindiziert.

Bei Patienten mit in die Blasenwand penetrierten invasiven Tumoren, Harnwegsinfektionen oder Blasenentzündungen ist von der intravesikalen Anwendung abzusehen.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass der Urin, insbesondere beim ersten Wasserlassen nach einer Anwendung, rötlich gefärbt sein kann und dass dies kein Grund zur Beunruhigung ist.

Ein ml Doxorubicinhydrochlorid-Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

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, Ciclosporin, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Fluorouracil, Mitomycin C und Taxanen, kann das Risiko einer von Doxorubicin hervorgerufenen dekompensierten Herzinsuffizienz erhöhen. Bei Gabe unmittelbar nach einer intravenösen Kurzinfusion von Paclitaxel war die Verfügbarkeit von Doxorubicin signifikant verändert. Die gleichzeitige Gabe von Paclitaxel bedingt eine verminderte Clearance von Doxorubicin, und es wurden vermehrt Episoden von Neutropenie und Stomatitis beobachtet.

Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) geht mit einem hohen kardiotoxischen Risiko einher. Außer in sorgfältig kontrollierten klinischen Studien mit Überwachung der Herzfunktion sollten Trastuzumab und Anthrazykline bis auf weiteres nicht zusammen eingesetzt werden. Siehe Abschnitt 4.4 für weitere Details.

Unter Begleitbehandlung mit 400 mg Sorafenib zweimal täglich fanden sich Fälle erhöhter AUC von Doxorubicin um 21 % bis 47 % sowie Fälle ohne Veränderung der AUC. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

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

Bei Gabe von Cyclophosphamid im Anschluss an eine Doxorubicin-Therapie wurde vermehrt über hämorrhagische Zystitis berichtet.

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

Doxorubicin ist eine potente strahlensensibilisierende Substanz („Radiosensitizer“); von Doxorubicin induzierte Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Jede vorausgegangene, gleichzeitige oder nachfolgende Strahlentherapie kann die Kardiotoxizität von Doxorubicin erhöhen.

Doxorubicin ist ein wichtiges Substrat von Cytochrom P450 CYP3A4 und CYP2D6 sowie des P-Glykoproteins (P-gp). Berichtet wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Inhibitoren von CYP3A4, CYP2D6 und/oder P-gp (z. B. Verapamil)

mit der Folge einer Verstärkung der Konzentration und klinischen Effekte und/oder Toxizität von Doxorubicin. Umgekehrt könnte es bei gleichzeitiger Anwendung von CYP450-Induktoren wie Rifampicin und Barbituraten zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Doxorubicin und zu einer verminderten Wirksamkeit kommen.

Ciclosporin, ein Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, erhöhte die AUC von Doxorubicin und Doxorubicinol um 55 % bzw. 350 %. Bei dieser Kombination ist eventuell eine Dosisanpassung erforderlich. Berichte in der Fachliteratur deuten darauf hin, dass die Hinzunahme von Ciclosporin zu Doxorubicin zu schwererer und länger anhaltender Hämatoxizität führt als bei Doxorubicin allein. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Doxorubicin wurden auch Koma und Krampfanfälle berichtet. Auch unter Cimetidin fand sich eine Abnahme der Plasmaelimination und ein Anstieg der AUC von Doxorubicin.

Bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen mit einem Einfluss auf die Knochenmarksfunktion (z. B. Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel, Chloramphenicol, Phenytoin, Sulfonamide) wurde eine gestörte Blutbildung beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Progesteron wurde verstärkt über Neutropenie und Thrombozytopenie berichtet. Unter der Behandlung mit Doxorubicin kann es zu einer ausgeprägten Nephrotoxizität von Amphotericin B kommen. Nach gleichzeitiger Anwendung von Doxorubicin und Ritonavir wurde über erhöhte Doxorubicin-Serumspiegel berichtet.

Über eine verstärkte Kardiotoxizität wurde auch nach gleichzeitiger Einnahme kardiaktiver Arzneimittel wie Calciumantagonisten und Verapamil (mit einem Anstieg der maximalen Doxorubicinspiegel, einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit und einer Erhöhung des Verteilungsvolumens) berichtet. Die Bioverfügbarkeit von Digoxin nimmt unter der Doxorubicin-Therapie ab. Bei sämtlichen Kombinationen dieser Art sind sorgfältige Kontrollen der Herzfunktion angezeigt.

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

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

Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin vermindern.

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 und 5-FU. Daher sind eine Präzipitatbildung und der Wirkungsverlust beider Substanzen möglich. Siehe 6.2 für weitere Einzelheiten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Doxorubicin soll Schwangeren nicht verabreicht werden. Ganz generell sollen Zytostatika in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung eingesetzt werden, wobei der Nutzen für die Mutter gegen die möglichen Gefahren für den Feten abzuwägen ist. In tierexperimentellen Untersuchungen erwies sich Doxorubicin als embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einem Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie mit Doxorubicin wird Patienten empfohlen, zunächst eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung und mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht schwanger zu werden und eine wirksame Kontrazeption anzuwenden.

Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Kontrazeption anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Doxorubicin geht Berichten zufolge beim Menschen in die Muttermilch über. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Da Doxorubicin während der Stillzeit kontraindiziert ist, muss für die Dauer der Behandlung mit Doxorubicin und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei Frauen kann Doxorubicin während der Zeit der Anwendung zu Infertilität führen. Mit Doxorubicin behandelten Männern wird empfohlen, sich wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität infolge der Doxorubicin-Therapie vor Behandlungsbeginn über eine Spermakonservierung (Kryokonservierung) beraten zu lassen. In tierexperimentellen Studien wurde eine toxische Wirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane festgestellt (Hoden-Atrophie, diffuse Degeneration der Samenleiter und Hypospermie).

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

Aufgrund des häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen ist von der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und vom Bedienen von Maschinen abzuraten.

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, Gewebehypoxie und Tod. Zu Übelkeit und Erbrechen sowie zu Alopezie kommt es bei fast allen Patienten.

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 (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

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 Arznei-

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich:	Infektion Sepsis, Septikämie Septischer Schock
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich:	Sekundäre akute myeloische Leukämie bei Anwendung in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4), akute lymphatische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig:	Myelosuppression, Leukopenie (siehe Abschnitt 4.4), Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Gewebehypoxie oder -tod, febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten:	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Gelegentlich: Selten: Sehr selten:	Anorexie Dehydratation Tumorlyse-Syndrom Hyperurikämie
Augenerkrankungen	Häufig: Selten: Nicht bekannt:	Konjunktivitis Vermehrte Tränenproduktion Keratitis
Herzkrankungen	Häufig: Sehr selten: Nicht bekannt:	Kardiotoxizität, nämlich Kardiomyopathie (2%; z. B. Abnahme der LVEF, Dyspnoe); Sinustachykardie, dekompensierte Herzinsuffizienz; Tachyarrhythmie, Kammertachykardie, Bradykardie, Schenkelblock) Atrioventrikulärer Block Arrhythmie; schweres Herzversagen kann plötzlich, auch ohne vorausgehende EKG-Veränderungen, auftreten
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich: Sehr selten: Nicht bekannt:	Thrombophlebitis Phlebitis, Blutungen Thromboembolie, Phlebosklerose Kreislaufchock Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: Nicht bekannt:	Atemstörungen, Schwellung der Nasenschleimhaut, Tachypnoe und Dyspnoe, Strahlenpneumonitis Bronchospasmus

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich: Sehr selten:	Übelkeit/Erbrechen, Mukositis, Stomatitis, Diarrhoe Oesophagitis, Bauchschmerzen oder brennendes Gefühl Magen-Darm-Blutungen, Kolitis, erosive Gastritis, nekrotisierende Kolitis mit gelegentlich schweren Infektionen bei Kombination von Doxorubicin mit Cytarabin, Dickdarmulzeration und -nekrose Erosionen, Schleimhautverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt:	Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig: Häufig: Selten:	Lokale Toxizität, Onycholyse, Erythem, Lichtempfindlichkeit, palmar-plantare Erythrodyssästhesie, Alopezie, Hautausschlag Pruritus, Hautreaktion infolge einer vorangegangenen Bestrahlung (Recall-Phänomen), Hyperpigmentierung der Haut, Hyperpigmentierung des Nagelbetts, Urtikaria Gewebsnekrose, lokale erythematöse Reaktionen entlang der für die Injektion verwendeten Vene
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten: Nicht bekannt:	Generalisierte Muskelschwäche Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig: Nicht bekannt:	Hämorrhagische Zystitis; lokale Reaktionen (chemische Zystitis) können unter Umständen bei intravesikaler Behandlung auftreten (nämlich Dysurie, häufiges Wasserlassen, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenwandnekrose und Blasenkrämpfe) Rotfärbung des Urins 1–2 Tage nach Verabreichung, akutes Nierenversagen und Nierenschädigung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten: Nicht bekannt:	Amenorrhoe, Oligospermie, Azoospermie (siehe Abschnitt 4.4) Infertilität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	Fieber, Asthenie, Schüttelfrost Schwindel Allgemeines Unwohlsein Stechendes oder brennendes Gefühl an der Applikationsstelle (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen	Sehr häufig:	Asymptomatische Abnahme der LVEF, abnormales EKG, abnormale Transaminase-spiegel, Gewichtszunahme ^a
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Nicht bekannt:	Paravasation kann zu schwerer Zellulitis, Vesikation und lokaler Gewebsnekrose führen und daher chirurgische Maßnahmen (einschließlich Hauttransplantation) erforderlich machen

^a Bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium, die adjuvante Therapie mit Doxorubicin erhielten (Studie NSABP B-15). Die beschriebenen Nebenwirkungen von Doxorubicin sind größtenteils reversibel.

mittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen wahrscheinlich einer übersteigerten pharmakologischen Wirkung von Doxorubicin. Einzeldosen von 250 mg und 500 mg Doxorubicin erwiesen sich als tödlich. Solche Dosen können innerhalb von 24 Stunden zu einer akuten myokardialen Degeneration, Herzinsuffizienz einschließlich Stenokardie, Angina pectoris und Myokardinfarkt sowie zu schwerer Myelosuppression (insbesondere Leukopenie und Thrombozytopenie) führen, wobei deren ausgeprägteste Auswirkungen 10 bis 15 Tage nach der Verabreichung zu sehen sind. Außerdem kann gastrointestinale Toxizität auftreten (vor allem Mukositis). Während dieser Zeit ist der Patient unterstützend zu behandeln. Besonderes Augenmerk verdient dabei die Vorbeugung und Behandlung möglicher schwerer Blutungen oder Infektionen infolge einer schweren, anhaltenden Knochenmarkdepression. Bluttransfusion(en), Antibiotika und die Schutzisolation des Patienten im Sinne des „Reverse Barrier Nursing“ sind gegebenenfalls in Erwägung zu ziehen. Auch die Hämoderfusion unmittelbar nach der Überdosierung

erwies sich als „rettende“ Maßnahme. Eine sich verzögert einstellende Herzinsuffizienz kann bis zu sechs Monate nach einer Überdosierung auftreten. Die Patienten sind sorgfältig zu beobachten und beim Auftreten von Anzeichen einer Herzinsuffizienz herkömmlich zu behandeln.

Chronische Überdosierung mit einer kumulativen Dosis von über 550 mg/m² erhöht das Risiko der Kardiomyopathie und kann zur Herzinsuffizienz führen, die konventionell behandelt werden sollte.

Doxorubicin kann nicht durch Dialyse ausgeschwemmt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Doxorubicin ist ein Anthrazyclin-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 schäd-

lich 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 Anthrazyclinen 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 tierexper-

mentellen Untersuchungen mit schweren toxischen Wirkungen einher.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Doxorubicin aus dem Blut rasch eliminiert und in die Gewebe, darunter Lunge, Leber, Herz, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Niere, verteilt. Relativ geringe, aber anhaltende Konzentrationen finden sich im Tumorgewebe. Es ist nicht liquorgängig, dafür aber plazentagängig und geht in die Muttermilch über. Das Verteilungsvolumen V_d beträgt 25 l, die Proteinbindung liegt zwischen 60 und 70 %.

Biotransformation

Doxorubicin wird in der Leber rasch verstoffwechselt. Doxorubicinol ist der am häufigsten vorkommende Metabolit; allerdings werden bei einem erheblichen Teil der Patienten 7-Desoxydoxorubicin-Aglycon und 7-Desoxydoxorubicinol-Aglycon gebildet. Bei der Biotransformation bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede.

Elimination

Etwa 40 bis 50 % einer Dosis werden innerhalb von 7 Tagen mit der Galle ausgeschieden, ungefähr die Hälfte davon als unveränderte Muttersubstanz. Lediglich etwa 5 % einer Dosis werden innerhalb von 5 Tagen mit dem Urin ausgeschieden. Doxorubicinol, der (aktive) Hauptmetabolit, wird sowohl mit der Galle als auch mit dem Urin ausgeschieden. Die Elimination von Doxorubicin aus dem Blut erfolgt triphasisch mit mittleren Halbwertszeiten von 12 Minuten, 3,3 Stunden und etwa 30 Stunden.

Die Clearance ist anscheinend nicht dosisabhängig, bei Männern aber höher als bei Frauen.

Leberfunktionsstörung

Eine Leberfunktionsstörung führt zu einer langsameren Ausscheidung und folglich zu vermehrter Retention und Kumulation im Plasma und in den Geweben. Eine Dosisreduktion wird generell empfohlen, obwohl zwischen Leberwerten, Doxorubicin-Clearance und klinischer Toxizität kein eindeutiger Zusammenhang besteht.

Nierenfunktionsstörung

Da Doxorubicin und dessen Metaboliten in nur geringem Umfang mit dem Urin ausgeschieden werden, gibt es keine eindeutigen Hinweise auf eine Änderung der Pharmakokinetik oder Toxizität von Doxorubicin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Obwohl die renale Ausscheidung für Doxorubicin ein Eliminationsweg von untergeordneter Bedeutung ist, könnte eine schwere Niereninsuffizienz die Gesamtelimination beeinträchtigen und eine Dosisreduktion erforderlich machen.

Adipöse Patienten

In einer Studie bei adipösen Patienten (> 130 % des Idealgewichts) war die Doxorubicin-Clearance im Vergleich zu einer normalgewichtigen Kontrollgruppe vermindert und die Halbwertszeit verlängert. Bei adipösen Patienten könnten Dosisanpassungen erforderlich sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach literaturbekanntem 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

Wasser für Injektionszwecke
Natriumchlorid
Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Doxorubicin darf nicht mit Heparin gemischt werden, da es sonst zur Präzipitatbildung kommen kann, und es darf nicht mit 5-Fluorouracil gemischt werden, da es sonst zum Abbau der Substanz kommen kann. Jeder längere Kontakt mit einer Lösung mit basischem pH-Wert ist zu vermeiden, da es sonst zur Hydrolyse des Wirkstoffs kommt.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre.

Geöffnete Durchstechflaschen:

Das Arzneimittel ist unmittelbar nach Öffnen der Durchstechflasche zu verwenden.

Hergestellte Infusionslösungen:

Bei einer Konzentration von 0,5 mg/ml wurde die chemische und physikalische In-use-Stabilität der mit 0,9%iger Kochsalzlösung bzw. 5%iger Glucoselösung hergestellten gebrauchsfertigen Infusionslösung bei 2–8 °C oder Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) für bis zu 7 Tage nachgewiesen, sofern die Zubereitung in lichtgeschützten PE-Beuteln erfolgt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

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.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I) mit Nennvolumina von 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml oder 100 ml. Stopfen aus Chlorbutylkautschuk mit ETFE-Beschichtung.

Originalpackung mit 1 oder 5 Durchstechflasche(n) zu (jeweils) 5 ml/10 ml/25 ml/75 ml/100 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zur einmaligen Anwendung.

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

Leitlinien zum Umgang mit Zytostatika beachten.

Aufgrund der toxischen Natur dieser Substanz werden folgende Schutzmaßnahmen empfohlen:

- Die Mitarbeiter sind im fachgerechten Umgang mit der Substanz zu schulen.
- Schwangere müssen vom Umgang mit diesem Arzneimittel ausgeschlossen werden.
- Beim Umgang mit Doxorubicin ist Schutzkleidung zu tragen: Schutzbrille, Schutzhandschuhe, Einmalhandschuhe und Schutzmaske.
- Für die Rekonstitution ist ein gesonderter Arbeitsbereich (vorzugsweise unter Laminar Flow) auszuweisen. Die Arbeitsfläche ist mit saugfähigem Folienschutzpapier zu schützen.
- Alle zur Verabreichung oder Reinigung verwendeten Gegenstände, einschließlich der Handschuhe, sind in Sondermüllbeuteln zu sammeln und der Hochtemperaturverbrennung (700 °C) zuzuführen.
- Bei Hautkontakt betroffenes Areal mit Wasser und Seife oder einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung abwaschen. Dabei darf die Haut aber nicht mit einer Nagelbürste (auf)geschuert werden.
- Bei Augenkontakt betroffene Augen bei gespreizten Lidern mindestens 15 Minuten mit reichlich Wasser ausspülen. Anschließend Arzt aufsuchen.
- Bei verschütteten oder ausgelaufenen Zytostatika sind die verunreinigten Flächen/Gegenstände mit verdünnter Natriumhypochlorit-Lösung (1 % verfügbares Chlor) zu behandeln, wobei die Lösung vorzugsweise über Nacht einwirken sollte. Anschließend ist mit Wasser abzuspülen.
- Alle zur Reinigung verwendeten Materialien sind wie weiter oben angegeben zu entsorgen.
- Nach dem Ausziehen der Handschuhe stets die Hände waschen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

75690.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Juni 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
31. März 2013

Adrimedac[®] 2 mg/ml Infusionslösung

medac

10. STAND DER INFORMATION

03/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt