Adriblastin 50 mg Trockenstechampulle

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Poröses, rotes, gefriergetrocknetes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxorubicin ist als Monosubstanz und in der Kombinationstherapie zur systemischen Behandlung von verschiedenen Tumoren angezeigt:

- Mammakarzinom
- neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms
- fortgeschrittenes Weichteilsarkom bei Erwachsenen
- Ewing Sarkom
- kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Hodgkin Lymphom
- hochmalignes Non-Hodgkin Lymphom
- Induktions- und Konsolidierungstherapie bei akuter Lymphoblastenleukämie
- akute Myeloblastenleukämie
- fortgeschrittenes oder rezidivierendes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- systemische Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierender Harnblasenkarzinome
- intravesikale Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome nach transurethraler Resektion (TUR) bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko
- rezidivierendes Ovarialkarzinom
- Wilm´s Tumor (Stadium II bei hochmalignen Varianten, alle fortgeschrittenen Stadien [III - IV])
- fortgeschrittenes Neuroblastom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Doxorubicin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Zytostatikatherapie erfahren sind. Die Dosierung wird normalerweise auf Basis der Körperoberfläche berechnet.

Die Höhe der gesamten Doxorubicin Dosis in einem Zyklus hängt von der Indikation und davon ab, ob es als Mono- oder als Kombinationstherapie angewendet wird.

Doxorubicin darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal angewendet werden!

Adriblastin Durchstechflaschen sind keine Infusionsflaschen. Der Inhalt muss mit 25 ml Wasser für Injektionszwecke oder NaCl-Lösung aufgelöst und mit steriler Nadel und Spritze entnommen werden. Die Konzentration des Wirkstoffes beträgt 2 mg/ml.

Die Ampullen haben Unterdruck. Um die Aerosolbildung während der Rekonstitution zu minimieren, sollte der Nadeleinstich mit besonderer Vorsicht vorgenommen werden. Das Einatmen der entstandenen Gase während der Rekonstitution sollte vermieden werden.

Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

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

Intravenöse Verabreichung

In der Regel wird Doxorubicin intravenös verabreicht. Die Lösung wird in den Schlauch einer freifließenden i. v. Infusion (0,9% NaCl oder 5% Glucoselösung) eingeführt. Die Dauer der Infusion muss mindestens 3 Minuten und höchstens 20 Minuten betragen, um die Gefahr einer Thrombose oder einer perivenösen Extravasation zu minimieren. Eine direkte Einspritzung wird wegen der Gefahr einer Extravasation nicht empfohlen, da diese auch dann besteht, wenn beim Aspirieren ausreichend Blutrückfluss vorhanden ist.

Standarddosierungen in der Initialbehandlung

In der Monotherapie beträgt die empfohlene initiale Standarddosis bei Erwachsenen 60 – 75 mg/m^2 Körperoberfläche pro Zyklus. Die gesamte Initialdosis per Zyklus kann als Einzelgabe, an drei aneinanderfolgende Tage verteilt oder an den Tagen 1 und 8 verabreicht werden. Bei normaler Erholung von den Toxizitätswirkungen (im besonderen Knochenmarksdepression und Stomatitis) können die Behandlungszyklen alle 3 - 4 Wochen wiederholt werden. Die wöchentliche Gabe im Bereich von 10 – 20 mg/m^2 hat sich ebenfalls als wirksam erwiesen.

Bei der Kombinationsbehandlung mit anderen zytotoxischen Agentien von überlappendem Toxizitätspotential beläuft sich die empfohlene Dosierung auf 30 – 60 mg/m^2 per Zyklus.
Dosisreduktionen werden aufgrund langjähriger klinischer Erfahrungen wie folgt empfohlen:
a) nach dem Blutbild:

Leukozyten	***Thrombozyten***	***Adriblastin***
über 5000	über 150.000	100%
4000 – 5000	100.000 – 150.000	75%
3000 – 4000	75.000 – 100.000	50%
2000 – 3000	50.000 – 75.000	25%
unter 2000	unter 50.000	0%

b) nach der Leber- und Nierenfunktion:
Bei Patienten mit erhöhten Serumwerten
– Bilirubin 1,2–3 mg/dl ½ der Initialdosis
– Bilirubin >3 – 5 mg/dl ¼ der Initialdosis
Bei schweren Leberfunktionsstörungen (über 5 mg/dl) darf Doxorubicin nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 10 ml/Min. sollten 75% der kalkulierten Dosis appliziert werden.
Intravesikale Verabreichung
In der Behandlung von oberflächlichem Blasenkarzinom sowie in der Prophylaxe von Tumorrezidiven nach transurethraler Resektion (TUR) kann Doxorubicin intravesikal verabreicht werden. Empfohlen sind Instillationen von 30 – 50 mg in 25 – 50 ml Kochsalzlösung. Bei lokaler Toxizität (chemische Zystitis) sollte die Dosis in 50 – 100 ml Kochsalzlösung instilliert werden. Die Instillationen können in wöchentlichen oder monatlichen Intervallen wiederholt werden.
Um eine unerwünschte Verdünnung mit dem Urin zu vermeiden, soll der Patient 12 Stunden vor der Instillation keine Flüssigkeit mehr einnehmen; das dürfte die Urinproduktion auf etwa 50 ml pro Stunde begrenzen. Der Patient ist während der Verweilzeit des Arzneimittels in situ alle 15 Minuten um eine Vierteldrehung zu drehen. Im Allgemeinen ist eine Einwirkdauer von einer Stunde angezeigt. Der Patient ist danach anzuhalten, zu urinieren.
Die intravesikale Applikation ist nicht geeignet für die Behandlung von invasiven Tumoren, die in die Muskelschicht der Blasenwand penetriert sind.
Spezielle Patientengruppen
Bei Patienten mit einer intensiven Vorbehandlung, bei Kindern, älteren Menschen, übergewichtigen Patienten oder Patienten mit neoplastischer Knochenmarksinfiltration sollten niedrigere Initialdosen oder längere Intervalle zwischen den Zyklen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen darf Doxorubicin nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
Kinder und Jugendliche
Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein. Es wird auf entsprechende Behandlungsprotokolle und Fachliteratur verwiesen. Für Kinder beträgt die maximale kumulative Gesamtdosis 400 mg/m^2.
Art der Anwendung
Zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Doxorubicin, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen Anthrazykline oder Anthracendionen.
Die Behandlung mit Doxorubicin während der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).
Gegenanzeigen für intravenöse Applikation
Doxorubicin ist kontraindiziert
- bei Patienten, die eine ausgeprägte Knochenmarksdepression aufweisen (einschließlich Patienten mit erhöhter Blutungsneigung)
- bei Vorliegen einer kardiopathologischen Anamnese (instabile Angina pectoris, progrediente Herzinsuffizienz, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen und Leitungsstörungen, akute entzündliche Herzerkrankungen, Herzinfarkt während der letzten 6 Monate, Myokardiopathie)
- bei Patienten mit schweren Nieren- und Leberschäden
- bei Patienten, die bereits mit Anthrazyklinen (z. B. Epirubicin, Idarubicin oder Daunorubicin) bis zur jeweiligen maximalen kumulativen Dosis behandelt worden sind
- bei akuten Infektionen

Gegenanzeigen für intravesikale Applikation
- invasive Tumore, die in die Blasenwand penetriert sind
- Harnwegsinfektionen und Harnblasenentzündungen

- Hämaturie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Eine Therapie mit Doxorubicin erfordert sorgfältige Beobachtung des Patienten und der Laborwerte. Vor und während der Therapie sind Leber- und Nierenfunktion zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.2). Die Blutharnsäurespiegel sollten überwacht und falls sich eine Hyperurikämie entwickelt, eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Entsprechende Maßnahmen müssen getroffen werden, um etwaige systemische Infektionen vor Therapiebeginn zu kontrollieren. Doxorubicin ist nur bei sicher intravasaler Injektion zu applizieren, da eine paravenöse Injektion zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis führt.

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

Herz

Das Risiko einer myokardialen Toxizität könnte nach gleichzeitiger oder vorangegangener Radiotherapie des mediastinal-perikardialen Bereichs oder nach Behandlung mit anderen potentiell kardiotoxischen Substanzen, sowie bei Patienten mit einem besonderen krankheitsbedingten klinischen Zustand wie Anämie, leukämischer Perikarditis und/oder Myokarditis erhöht sein.

Die Herzfunktion sollte vor Behandlungsbeginn genau untersucht und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden, um das Risiko einer Kardiotoxizität, wie sie auch für andere Anthrazyclinverbindungen beschrieben wurde, zu verringern. Eine Erkrankung des Herzens in der Anamnese und vorangegangene Therapie mit Anthrazyklinen in hohen kumulativen Dosen oder mit anderen potentiell kardiotoxischen Substanzen stellen Co-Faktoren für ein erhöhtes Risiko einer durch Doxorubicin induzierten Kardiotoxizität dar. Kinder und Jugendliche weisen ein erhöhtes Risiko einer spät einsetzenden Kardiotoxizität auf. Weibliche Patienten haben ein höheres Risiko gezeigt als männliche Patienten. Kardiologische Nachuntersuchungen werden empfohlen, um diesen Effekt überwachen zu können.

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

Die Kardiotoxizität kann in zwei verschiedenen Formen auftreten:

Der Soforttyp ist dosisunabhängig und charakterisiert durch unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Streckensenkung, Sinustachykardie und supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen). Über Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen und ventrikulärer Tachykardien, Bradykardien sowie über atrioventrikuläre- und Bündelzweigblockaden wurde ebenfalls berichtet. In der Regel sind diese Erscheinungen keine Vorboten einer späten Kardiotoxizität und klinisch nicht relevant. In den meisten Fällen kann die Therapie fortgesetzt werden.

Der Spättyp ist dosisabhängig und stellt eine kumulative Organtoxizität in Form der Kardiomyopathie dar. Diese Reaktion tritt üblicherweise im späteren Verlauf der Therapie mit Doxorubicin oder binnen 2 – 3 Monate nach Therapieende auf; es wurden allerdings auch Vorfälle noch später (einige Monate bis Jahre nach Beendigung der Therapie) beobachtet.

Sie manifestiert sich meist als Linksherzinsuffizienz und/oder Anzeichen oder Symptome von kongestivem Herzversagen, wie Dyspnoe, Lungenödem, abhängiges Ödem, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Lungenerguss und Herzjagen. Subakute Wirkungen wie Perikarditis oder Myokarditis wurden ebenfalls beobachtet. Eine lebensbedrohliche Herzinsuffizienz ist die schwerste Form der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität der Substanz dar.

Solange es keine zuverlässige Methode gibt, um eine akute Herzinsuffizienz voraussagen zu können, wird die Anthrazyclin-induzierte Kardiomyopathie mit der anhaltenden Reduktion der QRS-Spannung, der Zunahme des systolischen Zeitintervalles (PEP/LVET) über die normalen Grenzen hinaus und der Abnahme der linksventrikulären Auswurffraktion (LVET) gegenüber den Ausgangswerten vor Behandlung in Zusammenhang gebracht. Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sollten Elektrokardiogramme, Echokardiogramme und MUGA-Scan durchgeführt und die linksventrikuläre Auswurffraktion bestimmt werden. Die frühzeitige klinische Diagnose eines durch Doxorubicin-induzierten Myokardschadens scheint wichtig für den Nutzen einer pharmakologischen Behandlung zu sein. Angezeigt ist eine Behandlung mit Digitalis, Diuretika, sowie Natriumeinschränkung und Bettruhe.

Die Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz, die bei einer kumulativen Dosis von 300 mg/m^2 auf 1 – 2% geschätzt wird, erhöht sich langsam bis zu einer totalen kumulativen Dosis von 450 – 550 mg/m^2. Bei noch höheren Dosierungen steigt die Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz steil an. Es wird daher nicht empfohlen, die maximale kumulative Dosis von 550 mg/m^2 zu überschreiten.

Die Risikofaktoren einer Kardiotoxizität sind u. a. aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankungen, vorangegangene oder gleichzeitige Bestrahlungstherapie des mediastinalen oder perikardialen Bereiches, vorangegangene Behandlung mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen, gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, welche die Herzmuskelkontraktionen unterdrücken können und ein Alter über 70 Jahre. Unter diesen Umständen sollte eine totale kumulative Dosis von 400 mg/m^2 bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten und bei solchen, die Risikofaktoren aufweisen, müssen die Herzfunktionen sorgfältig überwacht werden. Doxorubicin kann jedoch auch bei niedrigen kumulativen Dosen Kardiotoxizität auslösen und auch dann, wenn keine Risikofaktoren vorauszusehen sind.
Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen additiv ist.

Knochenmark

Wie andere zytotoxische Substanzen kann auch Doxorubicin eine Knochenmarksdepression verursachen. Die hämatologischen Werte sollten vor und während jedes Behandlungszyklus untersucht werden, einschließlich Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen. Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Neutropenie ist die wichtigste Manifestation der Hämatotoxizität von Doxorubicin und ist die häufigste dosislimitierende Toxizität dieser Substanz. Leukopenie und Neutropenie sind bei Hochdosisschemata im Allgemeinen schwerer, wobei der Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung erreicht wird; sie sind üblicherweise vorübergehend – die Zahl der Leukozyten/Neutrophilen kehrt in den meisten Fällen bis zum 21. Tag zu den Normalwerten zurück. Thrombozytopenie und Anämie können auch auftreten. Die klinischen Folgen einer schweren Knochemarksdepression umfassen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder Tod.
Das Auftreten einer sekundären myeloischen Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase wurde bei Patienten beobachtet, die mit Anthrazyklinen (einschließlich Doxorubicin) behandelt wurden. Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn Anthrazykline in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Agentien oder mit Bestrahlungstherapie verabreicht werden, bei Patienten, die mit hohen Dosen von zytotoxischen Agentien vorbehandelt wurden oder wenn die Anthrazyklin-Dosen sehr hoch waren. Diese Art der Leukämie kann eine Latenzperiode von 1 – 3 Jahren haben.

Gastrointestinaltrakt

Doxorubicin ist brechreizfördernd. Mucositis oder Stomatitis treten gewöhnlich bald nach Behandlungsbeginn auf und können in schweren Fällen in einigen Tagen zu Geschwüren an der Schleimhaut führen. Die meisten Patienten erholen sich von diesen Nebenwirkungen in der dritten Therapiewoche.

Leberfunktion

Doxorubicin wird hauptsächlich biliär ausgeschieden. Serum Totalbilirubin sollte vor und während der Behandlung kontrolliert werden. Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten haben in der Regel eine langsamere Clearance und eine erhöhte Toxizitätsrate. In diesen Fällen wird eine Dosisreduzierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Doxorubicin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hautreaktionen an der Einstichstelle

Phlebosklerose kann durch Injizieren in eine kleine Vene oder durch wiederholten Einstich in die gleiche Vene auftreten. Genaue Befolgung der empfohlenen Verabreichungsmethoden reduziert die Gefahr einer Phlebitis/ Thrombophlebitis an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.2).
Die Extravasation von Doxorubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebsschädigungen (Blasenbildung, schwere Cellulitis), Nekrose und Thrombophlebitis verursachen.
Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravenöse Applikation hin.
Bei erfolgten Extravasaten ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen. Die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Eine intravenöse Infusion mit Dexrazoxane, nicht später als 6 Stunden nach Extravasation, wird empfohlen (Für Dosierung und weitere Information siehe Fachinformation von Dexrazoxane). In Fällen, in denen Dexrazoxane kontraindiziert ist, wird empfohlen, DMSO 99 % über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm^2 Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Débridement in Erwägung gezogen werden. Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte eine Kühlung des Areals, z. B. zur Schmerzreduktion, sequenziell mit der DMSO-Applikation erfolgen (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation). Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigem Wert.

Sonstige

Doxorubicin kann die toxischen Reaktionen auf andere antineoplastische Therapien verstärken. Cyclophosphamid-induzierte hämorrhagische Zystitis kann sich verschlechtern und die Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin kann begünstigt werden.
Über Toxizitätsreaktionen (Myokardium, Mukosa, Haut und Leber) auf Bestrahlung wurde ebenfalls berichtet.
In vereinzelten Fällen wurde über Thrombophlebitis und thromboembolische Erscheinungen inklusive Lungenembolien (teilweise mit fatalem Ausgang) berichtet.
Wegen dem hochgradigen Purinkatabolismus, der die rasche Auflösung der neoplastischen Zellen gewöhnlich begleitet (Tumorlysesyndrom), kann die Doxorubicinbehandlung Hyperurikämie verursachen. Blutharnsäure-, Kalium-, Kalziumphosphat- und Kreatininspiegel sollten nach der Initialbehandlung kontrolliert werden. Hydratation, Urinalkalisierung und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie kann die Gefahr von möglichen Komplikationen eines Tumorlysesyndroms minimieren.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Verabreichung

Intravesikal

Die Verabreichung von Doxorubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Strangurie, Hämaturie, Beschwerden in der Blase, Nekrose der Blasenwand) und Blasenkonstriktion verursachen. Besonderes Augenmerk ist auf Katheterprobleme zu richten (z.B. Uretherobstruktion aufgrund von vesikalen Tumoren).
Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) pro Durchstechflasche. Methyl-4- hydroxybenzoat (E 218) kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen sowie in seltenen Fällen eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxorubicin ist ein Hauptsubstrat des Cytochroms P450 CYP3A4 und CYP2D6, und P-Glycoprotein (P-gp). Klinisch signifikante Wechselwirkungen wurden mit den Inhibitoren von CYP3A4, CYP2D6 und/oder P-gp (z. B. Verapamil) berichtet, welche in einer Erhöhung der Konzentration und klinischen Effekte von Doxorubicin resultieren. Induzierer von CYP3A4 (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) und P-gp Induzierer kön-nen die Konzentration von Doxorubicin erniedrigen.
Die Zugabe von Cyclosporin zu Doxorubicin kann in einen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für Doxorubicin und Doxorubicinol führen, möglicherweise aufgrund der Abnahme der Clearance der Ausgangssubstanz und der Abnahme der Metabolisierung von Doxorubicinol.
Literaturberichte deuten darauf hin, dass die Zugabe von Cyclosporinen zu Doxorubicin in einer schwerwiegenderen und längeren hämatologischen Toxiziät resultiert, als es bei Doxorubicin allein beobachtet wurde. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cyclosporin und Doxorubicin wurden ferner Koma und Krampfanfälle beschrieben.
Doxorubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen zytostatischen Mitteln verwendet. Die myelo-, hämatotoxischen Wirkungen oder Toxizitäten im gastrointestinalen Bereich können additiv sein. Die Kombinationstherapie mit anderen Mitteln von kardiotoxischem Potential oder die gleichzeitige Anwendung mit anderen kardioaktiven Präparaten (z.B. Kalziumkanalblockern) erfordert genaue Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Behandlungsdauer. Gleichzeitige Behandlungen, welche die Leberfunktion beeinflussen, können den Metabolismus, die Pharmakokinetik und die therapeutische Wirksamkeit und/oder Toxizität von Doxorubicin verändern.
Doxorubicin stellt einen potenten Hemmer des Knochenmarks dar. Daher ist von einer kombinierten Chemotherapie, welche Substanzen mit ähnlicher Wirkung umfasst, eine additive myelosuppressive Wirkung zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).
Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin und Doxorubicin kann es zu einer wechselseitigen Reduzierung der Metabolisierung und Clearance beider Substanzen mit konsekutiver Erhöhung der Blutspiegel kommen. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von Doxorubicin und Cyclosporin ist möglicherweise notwendig.
Cimetidin senkt einerseits die Plasmaclearance von Doxorubicin, andererseits wird die AUC von Doxorubicin erhöht.
Umgekehrt senkt Phenobarbital die Plasmaspiegel von Doxorubicin und kann daher die Wirksamkeit vermindern.
Doxorubicin verstärkt die Wirkung einer Strahlentherapie. Selbst wenn die Verabreichung eine beträchtliche Zeit nach Beendigung der Strahlentherapie erfolgt, können in den betroffenen Bereichen ernste Symptome auftreten.
Doxorubicin ist eine starke, radiosensitivierende Substanz (ein “Radiosensitizer”), und durch Doxorubicin induzierte Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Jegliche vorhergehende, gleichzeitige oder nachfolgende Strahlen-Therapie kann die Kardiotoxizität oder die Hepatotoxizität von Doxorubicin erhöhen.

Wenn eine Doxorubicintherapie an die Behandlung mit Cylophosphamiden angeschlossen wird, kann dies neben einer Verstärkung der Kardiotoxizität auch zur Verschlimmerung einer hämorrhagischen Zystitis führen.
Die Behandlung mit Doxorubicin kann zu gesteigerten Harnsäurewerten führen, daher kann eine Dosisanpassung von Harnsäure senkenden Medikamenten erforderlich sein.
Die Resorption von Antiepileptika (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Valproat) ist nach einer gleichzeitigen Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid vermindert.
Doxorubicin kann die orale Bioverfügbarkeit von Digoxin verringern. Während der Therapie mit Doxorubicin sollte daher der Plamaspiegel von Digoxin regelmäßig überprüft werden.
Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder lebend-attenuierten Impfstoffen bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie, einschließlich Doxorubicin, kann zu schwerwiegenden oder potenziell letalen Infektionen führen. Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sind daher bei Patienten unter Behandlung mit Doxorubicin zu vermeiden. Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe reduziert sein.
Während der Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid sollten die Patienten auch den Kontakt mit kürzlich mit Lebendimpfstoff gegen Polio geimpften Personen vermeiden.
Doxorubicin bindet an Heparin. Es kann daher zu Präzipitationen und Wirkungsverlust beider Wirkstoffe kommen.
Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen (wie Doxorubicin) ist mit einem hohen kardiotoxischen Risiko verbunden. Trastuzumab und Anthrazykline sollten gegenwärtig nicht in Kombination angewendet werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien mit Überwachung der Herzfunktion.
Bei Patienten, die nach dem Absetzen anderer kardiotoxischer Substanzen, vor allem solchen mit einer langen Halbwertszeit wie etwa Trastuzumab, eine Behandlung mit Anthracyclinen erhalten, könnte auch ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität bestehen. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt etwa 28 - 38 Tage, und die Substanz kann bis zu 27 Wochen im Kreislauf verbleiben. Ärzte sollten daher nach Möglichkeit eine auf Anthracyclinen basierende Therapie für bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden. Falls Anthracycline bereits vor dieser Zeit angewendet werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.
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.
Bei gleichzeitiger Behandlung mit 400 mg Sorafenib 2 x täglich zeigten sich Fälle mit einer Erhöhung der AUC von Doxorubicin um 21% – 47% als auch Fälle ohne Änderungen der AUC. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.
Nekrotisierende Colitis mit manchmal folgenschweren Infektionen wurde bei der Kombination von Doxorubicin und Cytarabin beschrieben.
Wenn Paclitaxel vor Doxorubicin verabreicht wird, kann es die Serumkonzentrationen von Doxorubicin und seinen Metaboliten erhöhen. Diese Wirkung ist geringfügig, wenn Doxorubicin vor Paclitaxel verabreicht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Bei Frauen kann Doxorubicin während der Behandlung Amenorrhoe und Infertilität verursachen. In der Regel normalisieren sich Ovulation und Menstruation nach Beendigung der Therapie, über vorzeitige Menopausen wurde jedoch ebenfalls berichtet.
Bei Tierversuchen hat man eine toxische Wirkung von Doxorubicin auf die männlichen Reproduktionsorgane (Hodenatrophie, diffuse Degeneration der Samenleitungen und Hypospermie) beobachtet.
Doxorubicin erwies sich als mutagen und kann im menschlichen Samen Chromosomenschädigungen induzieren. Oligospermie oder Azoospermie können irreversibel sein. In einigen Fällen wurde auch über Normalisierung der Werte berichtet; manchmal Jahre nach Beendigung der Therapie. Männer, die mit Doxorubicin behandelt werden, müssen einen sicheren Konzeptionsschutz verwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Doxorubicin wirkt bei der Ratte teratogen und embryotoxisch.
Während einer bestehenden Schwangerschaft und während der Stillzeit darf Doxorubicin nicht angewendet werden.
Für einen sicheren Konzeptionsschutz haben weibliche, aber auch männliche Patienten, während und auch bis zu 6 Monate nach Abschluss der Therapie zu sorgen. Wenn nach Abschluss der

Therapie Kinderwunsch besteht, sollte zunächst unbedingt eine genetische Beratung erfolgen.

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

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr häufig: Infektionen
Häufig: : Sepsis/Septikämie
Gelegentlich: septischer Schock

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließl. Zysten und Polypen)
Gelegentlich: akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Myelosuppression, Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Gewebshypoxie oder Tod, febrile Neutropenie
Gelegentlich: Sekundärleukämien

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Angioödem der Augenlider und Zunge mit respiratorischer Beeinträchtigung
Sehr selten: Anaphylaxie
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: Anorexie
Gelegentlich: Dehydratation
Sehr selten: Hyperurikämie
Nicht bekannt: Tumorlysesyndrom (siehe auch Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen
Häufig: Konjunktivitis
Nicht bekannt: Keratitis, vermehrter Tränenfluss

Herzerkrankungen
Häufig: Kardiotoxizität wie z. B. Kardiomyopathie, Sinustachykardie, Tacharrhythmien, Bradykardie, kongestives Herzversagen
Sehr selten: AV-Block, Schenkelblock

Gefäßerkrankungen
Sehr häufig: Thrombophlebitis
Häufig: Phlebitis, Hämorrhagie
Gelegentlich: Thromboembolie
Sehr selten: Schock
Nicht bekannt: Hitzewallungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Selten: Atemstörungen, Schwellung der Nasenmukosa, Tachypnoe und Dyspnoe, Strahlenpneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Nausea/Erbrechen, Mukositis, Stomatitis, Diarrhoe
Häufig: Ösophagitis, abdominale Schmerzen oder Gefühl des Brennens
Gelegentlich: gastrointestinale Blutungen, Kolitis, erosive Gastritis, nekrotisierende Kolitis mit manchmal folgenschweren Infektionen bei der Kombination von Doxorubicin und Cytarabin
Sehr selten: Erosionen, Verfärbung der Mundschleimhaut

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: lokale Toxizität, Onycholyse, Exanthem, Erythem, Lichtempfindlichkeit, Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodysästhesie), Alopezie
Häufig: Jucken (Pruritus), Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut („recall syndrom“), Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln, Urtikaria
Sehr selten: akrales Erythem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr selten: generalisierte Muskelschwäche
Nicht bekannt: Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Nach einer intravesikalen Verabreichung: Zystits mit Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Polyurie, Nykturie, Strangurie; Nekrosen und Blasenspasmen
Nicht bekannt: Rotfärbung des Harns 1 – 2 Tage nach der Verabreichung, akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr selten: Amenorrhoe, Oligospermie, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Fieber, Asthenie, Schüttelfrost
Häufig: Reaktionen an der Infusionsstelle
Sehr selten: allgemeines Unwohlsein/Kraftlosigkeit
Nicht bekannt: Phlebosklerose (siehe auch Abschnitt 4.4)
Untersuchungen
Sehr häufig: Verringerung der LVEF, abnormales EKG, abnormale Transaminasewerte, Gewichtszunahme[a]
[a] Bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium, die eine adjuvante Therapie mit Doxorubicin erhielten (NSABP B-15-Studie)
Die beschriebenen Nebenwirkungen der Doxorubicintherapie sind meist reversibel.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Sehr hohe Einzeldosen verursachen eine Herzmuskelschwäche einschließlich Stenokardien, Angina pectoris und Myokarkinfarkt innerhalb von 24 Stunden, eine schwere Myelosuppression (vor allem Leukopenie und Thrombozytopenie) innerhalb von 10 – 14 Tagen und gastrointestinale Toxizität (hauptsächlich Mucositis). Im Falle der Herzmuskelschwäche ist die Behandlung mit Doxorubicin abzusetzen. Bei schwerer Myelosuppression können allgemeine Gegenmaßnahmen, wie Bluttransfusionen, Antibiotika und die Verlegung der Patienten in keimfreie Räume erforderlich werden. Doxorubicin ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot für Doxorubicin ist nicht bekannt.
Chronische Überdosierung mit einer kumulativen Dosis von mehr als 550 mg/m^2 steigert das Risiko einer Kardiomyopathie und kann zu einer Herzinsuffizienz führen, die konventionell behandelt werden soll. Verzögertes Herzversagen kann bis zu 6 Monate nach der Überdosierung auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrazykline und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01DB01
Doxorubicin ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazyklinreihe, das aus Kulturen von Streptomyces peuceticus var. caesius isoliert wurde. Der Wirkmechanismus von Doxorubicin korreliert mit der Fähigkeit des Moleküls, sich an die DNS zu binden und die Nukleinsäuresynthese zu hemmen. Studien mit Zellkulturen zeigen, dass Doxorubicin rasch in das Zellinnere eindringt, wo es sich hauptsächlich an perinukleolares Chromatin bindet. Es konnte auch eine rasche Hemmung der Nukleinsäuresynthese und der Mitoseaktivität sowie das Auftreten von Chromosomenaberrationen festgestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Doxorubicin liegt deutlich über dem Volumen des Gesamtkörperwassers, wobei über eine erhebliche interindividuelle Variabilität mit Werten von 500 bis 2900 l/m^2 KOF berichtet wurde. Nach i. v.-Applikation verteilt sich Doxorubicin demnach sehr schnell im Organismus. Die höchsten Konzentrationen wurden beim Menschen in Leber, Milz, Niere, Lunge und Herz gefunden. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt nach i. v.-Applikation etwa 12 Minuten.
Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 75%.

Doxorubicin verteilt sich rasch im Aszites und erreicht dort Konzentrationen über dem Plasmaspiegel („third space“, Toxizitätssteigerung!).
Die Liquorgängigkeit scheint vernachlässigbar gering, ist aber bei Hirnmetastasen oder leukämischem Befall des Cerebrums erhöht.
Doxorubicin geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Sie erfolgt hauptsächlich in der Leber. Der wichtigste Metabolit ist das ebenfalls zytotoxisch aktive Doxorubicinol. Darüber hinaus wurden weitere, inaktive Metaboliten gefunden.

Elimination

Pharmakokinetische Studien mit intravenös verabreichtem, markiertem Doxorubicin haben gezeigt, dass die Konzentration im Plasma rasch abnimmt. Der Plasmaspiegel des unveränderten Doxorubicins ist dreiphasisch mit Halbwertzeiten von 12 Minuten, 3 Stunden und 30 Stunden. Die relativ lange terminale Eliminationshalbwertzeit reflektiert die intensive Gewebsbindung. Doxorubicin wird hauptsächlich biliär ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Galle beträgt innerhalb von 7 Tagen ca. 40 – 50% der applizierten Dosis. Der Rest von Doxorubicin und seiner Metaboliten scheint lange Zeit in den Geweben gebunden zu sein. Eine eingeschränkte Leberfunktion oder Gallenabflussbehinderungen verzögern die Ausscheidung, was zu Kumulation in Plasma und Geweben führen kann. Über die Nieren werden nur ca. 2 – 10% ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die chronische Toxizität von Doxorubicin entspricht in ihren klinischen Manifestationen der anderer in der Chemotherapie maligner Neoplasien angewendeter Substanzen. Durch die besondere kardiotoxische Wirkung (Frühmanifestation sowie Kardiomyopathie) unterscheidet sich Doxorubicin von anderen zytotoxischen Substanzen.
Aus der Literatur bekannte Tieruntersuchungen zeigen, dass Doxorubicin die Fertilität beeinflusst und embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen ist.
Wie die meisten anderen zytotoxischen Substanzen hat auch Doxorubicin mutagene Eigenschaften und wirkt bei der Ratte kanzerogen.
Doxorubicin erwies sich sowohl bei in vivo als auch bei in vitro Versuchen als genotoxisch. Bei Ratten konnte ein Anstieg der Inzidenzrate von Mammakarzinomen festgestellt werden, bei Hunden hat man eine Ovulationsverzögerung oder -stillstand beobachtet.
Das embryotoxische Potential von Doxorubicin wurde sowohl in vivo als in vitro bestätigt. Verabreichung von Doxorubicin an Ratten vor und während der Paarung, während der Trächtigkeit und Laktation erwies sich als toxisch sowohl für die Muttertiere als auch für die Feten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Lactose [.2H_2O]

6.2 Inkompatibilitäten

Doxorubicin sollte nicht mit anderen Substanzen gemischt werden. Kontakt mit alkalinen Lösungen sollte vermieden werden, da dies zur Hydrolyse von Doxorubicin führen kann.
Wegen der chemischen Inkompatibilität sollte Doxorubicin nicht mit Heparin gemischt werden.
Doxorubicin sollte nicht mit Fluorouracil gemischt werden (z.B. im selben i. v.-Infusionsbeutel oder an der Y-Stelle einer i. v.-Infusionsleitung), da diese Arzneimittel inkompatibel sind, weil sich Berichten nach Ausfällungen bilden könnten. Sollte eine gleichzeitige Therapie von Doxorubicin und Fluorouracil notwendig sein, so wird empfohlen, die i. v.-Leitung zwischen der Verabreichung beider Arzneimittel zu spülen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre für das ungeöffnete Behältnis.
Nur zur einmaligen Entnahme. Nur klare Lösungen verwenden. Die Lösung soll möglichst frisch, jedoch nicht mehr als 24 Stunden vor der Verabreichung, zubereitet und zwischen 2 und 8° C gelagert werden.
Bei allen Manipulationen ist auf die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination zu achten.
Es wird darauf hingewiesen, dass bei der Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke eine physikalisch- chemische Stabilität von 14 Tagen bei einer Lagerung bei 2 - 8° C und von 7 Tagen bei einer Lagerung bei 25° C ± 2° C gezeigt wurde. Bei Rekonstitution mit 0,9 % NaCl wurde eine physikalisch-chemische Haltbarkeit von 7 Tagen bei Lagerung bei 2 - 8° C und 7 Tagen bei Lagerung bei 25° C ± 2° C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Chlorobuthylgummistopfen
1 Durchstechflasche enthält 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wegen der Toxizität der Substanz werden folgende Schutzmaßnahmen für das Personal empfohlen:

- Das Personal muss mit der Technik der Rekonstitution und Handhabung vertraut sein.
- Schwangere sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Tragen von Schutzkleidung (Schutzbrille, Mantel, Einmalhandschuhe und -maske) ist unerlässlich.
- Eine geeignete Arbeitsfläche (vorzugsweise eine Sicherheitswerkbank mit Laminarflow oder Zytostatikawerkbank) soll für die Rekonstitution bestimmt und mit einer saugfähigen Unterlage auf flüssigkeitsdichter Folie zur Einmalverwendung bedeckt werden.
- Alle Gegenstände, die zur Anwendung oder Reinigung verwendet werden, inklusive Handschuhe, sind in Hochrisikoabfallbehältern der Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.
- Beim Verschütten oder bei Austritt der Substanz sollten die kontaminierten Gegenstände in einer 10%igen Natriumhypochloritlösung eingeweicht und anschließend mit Wasser nachgespült werden.
- Wenn die Substanz mit der Haut in Verbindung kommt, wird der betroffene Bereich mit Seife und Wasser oder mit einer Natriumbicarbonatlösung gründlich gereinigt. Die Reibung der Haut mit einer Bürste wird dabei nicht empfohlen.
- Bei Augenkontakt soll das Lid zurückgezogen und das Auge mindestens 15 Minuten lang mit Wasser gespült werden. Anschließend ist sofort ärztliche Versorgung empfohlen. Die Hände sollten nach Entfernen der Handschuhe immer gewaschen werden.

Adriblastin Durchstechflaschen sind keine Infusionsflaschen. Der Inhalt muss mit 25 ml Wasser für Injektionszwecke oder NaCl-Lösung aufgelöst und mit steriler Nadel und Spritze entnommen werden. Die Konzentration des Wirkstoffes beträgt 2 mg/ml.
Die Ampullen haben Unterdruck. Um die Aerosolbildung während der Rekonstitution zu minimieren, sollte der Nadeleinstich mit besonderer Vorsicht vorgenommen werden. Das Einatmen der entstandenen Gase während der Rekonstitution sollte vermieden werden.
Die für Zytostatika vorgesehenen Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. Zulassungsnummer

16.751

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Juni 1980 / 21. Jänner 2010

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.