

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml

Injektionslösung

Wirkstoff: Doxorubicinhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal..
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml beachten?
3. Wie ist Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml und wofür wird es angewendet?

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen (zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazyklingruppe).

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml wird angewendet bei/zur:

- kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC)
- fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom
- Ewing-Sarkom
- systemischen Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome
- intravesikalen Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasentumore nach TUR bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko
- Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I - II) bei schlechter Prognose
- fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom (Stadium III - IV)

- Remissionsinduktion bei akuter lymphatischer Leukämie
- Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie
- fortgeschrittenem Magenkarzinom
- metastasierendem Mammakarzinom
- fortgeschrittenem Neuroblastom
- hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen
- neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des Osteosarkoms
- fortgeschrittenem Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenem Weichteilsarkom des Erwachsenenalters
- Wilms-Tumor (im Stadium II bei hochmalignen Varianten, alle fortgeschrittenen Stadien (III - IV))
- fortgeschrittenem multiplem Myelom
- fortgeschrittenem papillärem/follikulärem Schilddrüsenkarzinom
- anaplastischem Schilddrüsenkarzinom

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml beachten?

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Doxorubicin, andere Anthrazykline oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- bei ausgeprägter Knochenmarkdepression (z.B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Strahlen- und/oder Chemotherapie)
- bei Herzinsuffizienz Grad IV
- bei akutem oder abgelaufenem Herzinfarkt
- bei akuten entzündlichen Herzerkrankungen
- bei Rhythmusstörungen mit negativem Einfluss auf die Hämodynamik
- bei vorangegangenen Behandlungen mit Anthrazyklinen bis zur maximalen kumulativen Gesamtdosis
- bei erhöhter Blutungsneigung
- bei Entzündungen der Mundschleimhaut
- bei akuten Infektionen
- bei stark eingeschränkter Leberfunktion
- in der Stillzeit

Bei intravesikaler Anwendung darf Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml nicht angewendet werden bei

- Harnblasenentzündung
- Harnblaseninfektion

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml anwenden.

bei Patienten mit vorangegangener, gleichzeitiger oder geplanter Radiotherapie. Diese haben bei der Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml ein erhöhtes Risiko von Lokalreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen). In diesem Zusammenhang wurde über das Auftreten schwerer, zum Teil tödlicher Hepatotoxizität berichtet.

Eine vorangegangene Bestrahlung des Brustkorbs erhöht die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Die maximale kumulative Gesamtdosis von 400 mg Doxorubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche (KOF) sollte in diesem Fall nicht überschritten werden.

Aktive Impfungen sollten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxorubicintherapie nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

Die Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml sollte nur von Ärzten, die in der Tumorthherapie erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen.

Vor oder während der Therapie mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation) empfohlen:

1. Thorax-Röntgenaufnahme
2. EKG
3. regelmäßige Kontrollen der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) z.B. mittels Radionuklidangiographie und Echokardiographie
4. Tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen
5. Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, SGPT, SGOT, LDH, Bilirubin, Harnsäure

Wenn in der Vorgeschichte eine Hepatitis B- oder Hepatitis C-Erkrankung bestand (ggf. Antikörpertest), sollten während und nach der Behandlung die Leberfunktionsparameter überprüft werden, da eine Reaktivierung der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.

Es muss sichergestellt sein, dass eine schwere Infektion und/oder Blutungsperiode rasch und wirksam behandelt werden kann.

Bestehende Infektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml behandelt werden.

Doxorubicin kann erbgutschädigend wirken. Männer, die mit Doxorubicin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit

Doxorubicin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Frauen sollten während der Behandlung mit Doxorubicin nicht schwanger werden.

Beim Umgang mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml sollten - wie bei allen zytotoxisch wirksamen Substanzen - entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Das Merkblatt "Sichere Handhabung von Zytostatika" der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

Beim Umgang mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml sollten die Inhalation sowie Haut- und Schleimhautkontakte vermieden werden (Handschuhe tragen!).

Kontaminierte Körperstellen sollen umgehend gründlich mit Wasser gereinigt werden. Zur Reinigung der Haut kann Seife verwendet werden.

Die Zubereitung sollte durch geschultes Personal in Sicherheitswerkbänken mit Laminarflow erfolgen.

Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.

Wichtigste Inkompatibilitäten (chemische Unverträglichkeiten)

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml darf nicht mit Heparin oder anderen Zytostatika in einer Infusion gemischt werden. Das Mischen mit einer alkalischen Lösung ist zu vermeiden.

Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet:

Allopurinol, Aluminium, Cefalotin, Dexamethason, Diazepam, 5-Fluorouracil, Furosemid, Galliumnitrat, Heparin, Hydrocortison, Methotrexat, parenterale Ernährungslösungen, Piperacillin, Theophyllin und Vincristin.

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 diese nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Es wird empfohlen, DMSO 99% über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von 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 eindeutigen Wert.

Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Doxorubicin ist ein starker radiosensibilisierender Wirkstoff ("Radiosensitizer") und die hierdurch induzierten Recall-Phänomene können lebensbedrohlich sein. Eine vorangegangene, gleichzeitige oder

geplante Bestrahlungstherapie kann die Kardio- (Herz-) oder Hepatotoxizität (Leberschädigung) 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 (mit Blutungen einhergehenden Harnblasenentzündung) führen.

Bei einer (Vor-) Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z.B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenytoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), kann es zu einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese (Blutbildung) kommen. Die Dosierung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen einer Doxorubicin-Therapie verstärkt werden.

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

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

Bei der gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin und Doxorubicin kann es zu einer wechselseitigen Reduzierung der Metabolisierung und Clearance beider Substanzen mit konsekutiver Erhöhung des Blutspiegels kommen.

Barbiturate können zu einer beschleunigten Plasmaclearance von Doxorubicin, die gleichzeitige Gabe von Doxorubicin und Phenytoin zu verringerten Phenytoin-Plasmaspiegeln führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, welche die Harnsäureausscheidung verzögern (z.B. Sulfonamide und bestimmte Diuretika), kann es zu einer Hyperurikämie kommen.

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Doxorubicin kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Doxorubicin sollte daher 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 für das Kind erfolgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Doxorubicin geht in die Muttermilch über. Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall kommen und damit indirekt zu einer

Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Fahren Sie dann nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine elektrischen Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt!

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 88 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz / Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 4,4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel entsprechend der nachfolgenden Dosierungsempfehlungen an.

Die Behandlung mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml 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 und papillären/follikulären Schilddrüsenkarzinomen) sowie als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie in etablierten Therapie-Protokollen angewendet.

Da die Empfehlungen zur Applikation und Dosierung von Doxorubicin stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden. Einzelheiten bitten wir, der Fachliteratur zu entnehmen.

Hinweis

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

Intravenöse Anwendung

Monotherapie

Doxorubicin wird zur Monotherapie in der Regel 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 - 4 Wochen angewendet.

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

Maximale kumulative Gesamtdosis

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 - maximal 550 mg/m² KOF. Sie sollte bei Patienten mit vorangegangener Bestrahlung von Mediastinum und/oder des Herzens, Vorbehandlung mit Alkylanzien sowie anderen Hochrisiko-Patienten (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.

Dosisanpassung bei intravenöser Anwendung

Bei Niereninsuffizienz mit einer GFR < 10 ml/min sollten 75% der kalkulierten Dosis appliziert werden. Bei eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosismodifikationen vorgenommen werden. Bei einer Erhöhung des Serumbilirubins auf 1,2 - 3 mg/100 ml sollten 50% und bei einer Serumbilirubinerhöhung 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.

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

Intravesikale Anwendung

Ein gebräuchliches Dosierungsregime besteht in der zunächst wöchentlichen intravesikalen Instillation von 50 mg Doxorubicinhydrochlorid, gelöst in 25 - 50 ml isotonischer Kochsalzlösung, anschließend Instillation alle 4 Wochen über 6 bis 12 Zyklen. Eine Verweildauer des Instillats in der Blase von 1 - 2 Stunden ist im Allgemeinen ausreichend.

Art der Anwendung

Die Art der Anwendung richtet sich nach dem verwendeten Therapieprotokoll. Dabei kann die systemische Applikation als intravenöse Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als intravenöse Kurzinfusion bis zu einer Stunde und als intravenöse Dauerinfusion bis zu 96 Stunden erfolgen.

Vor Verabreichung sollte die Injektionslösung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Zur intravenösen Infusion kann Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit 5% iger Glucoselösung verdünnt werden.

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang und bei der Anwendung von Doxorubicin

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml ist zur intravenösen und intravesikalen Applikation bestimmt und darf weder oral, noch subkutan, intramuskulär, intraarteriell oder intrathekal verabreicht werden.

Jeder Kontakt mit Doxorubicin in gelöster Form ist zu vermeiden. Die Zubereitung muss mit Hilfe eines absolut aseptischen Arbeitsverfahrens erfolgen. Weitere Schutzmaßnahmen sind Handschuhe, Schutzmasken, Sicherheitsbrillen und Schutzkleidung. Die Zubereitung sollte durch geschultes Personal in Sicherheitswerkbänken mit Laminarflow erfolgen. Beim Umgang mit Doxorubicin sollten die Inhalation sowie Haut- und Schleimhautkontakte vermieden werden (Handschuhe tragen!). Auch bei der Entsorgung ist die Zytotoxizität der Stoffe zu berücksichtigen. 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 man Seife verwenden.

Die Injektionslösung ist rot gefärbt und hat einen pH-Wert von 2,5 - 4,0.

Die intravenöse Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid hat mit besonderer Sorgfalt zu erfolgen. Eine paravenöse Applikation muss unbedingt ausgeschlossen werden, da hierbei regelmäßig schwerste Gewebnekrosen entstehen. Die Verabreichung erfolgt über den Schlauch einer angelegten Infusion

oder über eine gelegte Injektionsnadel. Vor Verabreichung von Doxorubicinhydrochlorid sollte mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung die korrekte Lage der Nadel bzw. die Lage des Venenkatheters überprüft werden. Auch nach Verabreichung sind die Injektionsnadel bzw. der Venenkatheter zu spülen. Hierfür ist physiologische Kochsalzlösung oder 5% ige Glucoselösung zu verwenden. Eine wiederholte Verabreichung in dieselbe Vene bzw. eine Verabreichung in zu kleine Venen sollte wegen der Gefahr von Entzündung bzw. Sklerosierung und Gewebsnekrosen vermieden werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes, des angewendeten Therapieprotokolls (Therapieplans) und der individuellen Therapiesituation. Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml abgesetzt werden.

Die Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml erfolgt in sogenannten Therapiekursen. Zwischen dem letzten Tag eines Therapiekurses und dem ersten Tag eines neuen Therapiekurses sollten, je nach Therapieschema, behandlungsfreie Intervalle eingeschoben werden, bis sich das Blutbild wieder erholt hat (siehe Gegenanzeigen).

Wenn Sie eine größere Menge Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml angewendet haben als Sie sollten

Ein spezifisches Antidot (Gegenmittel) für Doxorubicinhydrochlorid ist nicht bekannt.

Eine akute Intoxikation (Vergiftung) mit Doxorubicin kann sich z.B. innerhalb von 24 Stunden als Herzinsuffizienz einschließlich Stenokardien, Angina pectoris und Myokardinfarkt äußern. In diesen Fällen ist ein Kardiologe hinzuzuziehen. Weitere Zeichen der Überdosierung sind schwere Myelosuppression, die im Allgemeinen 10 - 14 Tage nach Therapiebeginn auftritt, sowie schwere Schleimhautentzündungen. Die Therapie einer ausgeprägten Myelosuppression muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht unter Umständen in der Substitution der fehlenden Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden. Beim Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml sofort abgebrochen werden.

Die chronische Intoxikation äußert sich insbesondere mit den oben genannten Zeichen der Kardiotoxizität (Herzschädigung). Beim Auftreten einer Herzinsuffizienz sollte ein Kardiologe hinzugezogen werden.

Eine Hämodialysebehandlung ist bei Intoxikationen mit Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml vermutlich nutzlos, da Doxorubicin ein sehr großes Verteilungsvolumen hat und nur ca. 5% der applizierten Dosis renal eliminiert werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen

Herzerkrankungen

Doxorubicin ist kardiotoxisch (herzschädigend). Das Manifestationsrisiko der kardiotoxischen Nebenwirkungen ist während und nach einer Bestrahlungsbehandlung des mediastinalen Bereichs, nach Vorbehandlung mit potentiell kardiotoxischen Mitteln (z.B. Anthrazykline, Cyclophosphamid) sowie bei älteren Patienten (über 60 Jahre) und bei manifester arterieller Hypertonie erhöht.

Besondere Vorsicht ist bei Kindern unter 2 Jahren und Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz) sowie bei der Anwendung im zeitlichen Zusammenhang mit einer Hyperthermiebehandlung geboten.

Bei Überschreiten der maximalen kumulativen Gesamtdosis (Erwachsene: 550 mg/m² KOF, bei vorhergehender Thoraxbestrahlung oder begleitender Alkylanstherapie: 400 mg/m² KOF, Kinder: 400 mg/m² KOF) steigt die Häufigkeit der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie auch ohne vorbestehende Risikofaktoren rasch an. In Einzelfällen wurde das Auftreten einer Kardiotoxizität auch bei wesentlich geringerer Gesamtdosis beobachtet. Nach einer kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² KOF besteht ein Risiko von etwa 5% für das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz.

Die kardiotoxischen Nebenwirkungen von Doxorubicin können sich in zwei Erscheinungsformen manifestieren:

Soforttyp

Die Nebenwirkungen vom Soforttyp treten zumeist innerhalb der ersten 24 - 48 Stunden nach Einleiten der Therapie auf, sind dosisunabhängig und durch folgende Symptome gekennzeichnet:

- vorübergehende Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen) (insbesondere Sinustachykardien)
- supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen

Sie werden durch unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Veränderungen, Niedervoltage und verlängerte QT-Zeit) charakterisiert. Diese Veränderungen sind im Allgemeinen reversibel und ihr Auftreten stellt keine Kontraindikation (Gegenanzeige) bei erneuter Anwendung von Doxorubicin dar. Es wurden jedoch auch lebensbedrohliche Arrhythmien während oder wenige Stunden nach der Anwendung von Doxorubicin beobachtet. In Einzelfällen auch über akutes Linksherzversagen, Perikarditis oder ein tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom berichtet.

Spättyp

Die Nebenwirkungen vom Spättyp repräsentieren eine dosisabhängige, kumulative Organtoxizität (Organschädigung), die im Allgemeinen irreversibel (nicht rückbildungsfähig) und häufig lebensbedrohlich ist. Sie manifestiert sich häufig als kongestive (dilatative) Kardiomyopathie mit den Zeichen einer Linksherzinsuffizienz innerhalb weniger Monate nach Beendigung der Therapie.

Die Kardiotoxizität (Herzschädigung) kann sich aber auch Jahre nach Beendigung der Therapie erstmals manifestieren und ihre Inzidenz (Häufigkeit) steigt mit Höhe der kumulativen Gesamtdosis. Dies ist insbesondere bei der Anwendung bei Kindern zu berücksichtigen, welche insgesamt niedrigere Lebensgesamtdosen tolerieren und durch zusätzliche Bestrahlungsbehandlungen, junges Alter bei Therapiebeginn und aggressive Begleittherapien besonders gefährdet sind, eine spätaufretende lebensbedrohliche kardiale Organtoxizität mit ventrikulärer Dysfunktion, Herzversagen und/oder Arrhythmien zu entwickeln. Darüber hinaus scheinen Mädchen gegenüber Jungen besonders prädestiniert für das Auftreten später Kardiotoxizität nach Doxorubicin-Therapie zu sein.

Vor, während und nach einer Chemotherapie mit Doxorubicin sollte die Herzfunktion mittels EKG, UKG und MUGA-Scan überwacht werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die häufig auftretende Myelosuppression (Knochenmarkschädigung) ist eine der dosislimitierenden (dosisbegrenzenden) Nebenwirkungen und ist zum Teil gravierend. Sie äußert sich vor allem in einem Abfall der Leukozytenzahl (Abfall der weißen Blutkörperchen). Eine Leukopenie wurde bei annähernd 75% der Patienten mit adäquater Knochenmarkreserve beobachtet, welche alle 21 Tage mit 60 mg/m² KOF behandelt wurden. Wenn auch weniger häufig wurden darüber hinaus ebenfalls auch Anämie (Verringerung der roten Blutkörperchen) und Thrombopenie (Verringerung der Blutplättchen) berichtet. Superinfektionen und Blutungen wurden im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Knochenmarksuppression ebenfalls beobachtet. Eine Myelosuppression erreicht im Allgemeinen 10 - 14 Tage nach Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml ihren Höhepunkt und klingt in der Regel bis zu einem Zeitpunkt zwischen dem 21. und 28. Tag ab. Eine etwaige Thrombopenie oder Anämie treten gegebenenfalls im gleichen Zeitraum auf, sind in der Regel aber weniger schwer. Solange eine gravierende Myelosuppression besteht, sollte auf die Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml verzichtet werden, gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion oder Verzögerung der Anwendung notwendig.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Doxorubicin und DNA- (Erbgut-) verändernden Zytostatika (z.B. alkylierende Substanzen, Platinderivate) behandelt wurden, wurde in Einzelfällen das Auftreten einer sekundären Leukämie (zum Teil auch mit präleukämischer Phase) beobachtet. Dies kann auch nach einer kurzen Latenzzeit (1 - 3 Jahre) auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nach intravesikaler Instillation (Einbringen in die Blase) von Doxorubicin wurden in Einzelfällen schwere systemische Reaktionen (Reaktionen im übrigen Körper) einschließlich Anschwellen der Nasenschleimhaut, Tachypnoe (Steigerung der Atemfrequenz) und Dyspnoe (Luftnot) beobachtet.

Strahlenpneumonitis mit tödlichen Komplikationen wurde bei systemischer Kombinationschemotherapie von Doxorubicin mit Methotrexat und Cyclophosphamid in einer Studie beobachtet. Beim Auftreten von Dyspnoe sollte diese zunächst als Hinweis auf eine anthrazyklininduzierte Herzmuskelschädigung gewertet werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die emetogene Potenz von Doxorubicin ist hoch. Relativ schwere Übelkeit und Erbrechen treten bei ca. 80% der Patienten am ersten Tag der Behandlung, aber auch danach auf. Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen. Darüber hinaus können Appetitlosigkeit, Schleimhautulzerationen in Mund und Rachen sowie im Ösophagus und Darmtrakt auftreten. Diese können bei schwerer Ausprägung den Eintritt von Infektionen bedingen. Zu Diarrhöen kann es als Folge einer Proliferationshemmung im Darmepithel kommen.

In Einzelfällen wurde im Zusammenhang mit der Kombination von Cytarabin über Nekrosen des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren, zum Teil lebensbedrohlichen Infektionen berichtet.

Nach Strahlentherapie können unter Anwendung von Doxorubicin Ösophagitiden (Speiseröhrentzündungen) auftreten, die unter Umständen zu Ösophagusstrikturen (Speiseröhrenverengungen) führen können.

Hinweis

Solange Entzündungen, Ulzerationen oder Diarrhöen bestehen, sollte auf die Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml verzichtet werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nach intravesikaler Anwendung (Einbringen in die Blase) wurde häufig über das Auftreten von Blasenentzündung mit Beschwerden beim Wasserlassen (Schmerzen, häufiges Wasserlassen, Blut im Urin und Blasenspasmen) berichtet.

Irreversible Störungen der Keimzellbildung sind möglich. Doxorubicin ist mutagen und teratogen (erbgut- und fruchtschädigend).

Vereinzelt wurde das Auftreten eines akuten Nierenversagens beobachtet.

Innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung von Doxorubicin kommt es häufig zu einer bedeutungslosen Rotfärbung des Urins, welche auf den Farbstoff des Anthrazyklins zurückzuführen ist.

Eine Hyperurikämie (Erhöhung der Harnsäurewerte im Blut) und konsekutive Harnsäurenephropathie (Schädigung der Niere durch die Erhöhung der Harnsäurewerte) können als Folge eines massiven Tumorzellerfalls auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Die regelmäßig auftretende totale oder subtotale Alopezie ist nach Absetzen der Therapie in der Regel rückbildungsfähig. Weiterhin wurden (z. T. in seltenen Einzelfällen) beobachtet:

farbliche Veränderungen (Hyperpigmentierung) an Armen und/ oder Beinen und den Nägeln, Ablösung der Nagelplatte, Bläschenbildung, Rötung, Nesselsucht und Venenentzündung bei Injektion in kleine Venen.

Paravasale Injektionen (Injektionen neben die Vene in das umliegende Gewebe) führen regelmäßig zu schwersten Gewebnekrosen (Absterben des Gewebes). Das Ausmaß der Gewebulzerationen (Geschwüre) ist von der Paravasatmenge abhängig. Folge eines Paravasates sind Schmerzen sowie schlecht heilende Ulzerationen (Geschwüre).

Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Die Entwicklung von Zweitneoplasien als späte Nebenwirkung ist nicht auszuschließen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelenkschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, verstärkte Sekretion von Tränenflüssigkeit und in einem Einzelfall eine generalisierte Muskelschwäche. Bereits in der Abheilung befindliche Strahlenläsionen (Haut, Lunge, Speiseröhre, Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes, Herz) können durch die Anwendung von Doxorubicin erneut auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria, vorübergehendem Pruritus (Juckreiz), Angioödem der Augenlider und Zunge und respiratorische Beeinträchtigung wurden selten beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Eine vorübergehende meist geringfügige Erhöhung von SGOT, SGPT und/oder Bilirubin wird häufig beobachtet. Sie tritt meist 10 - 14 Tage nach Doxorubicin-Applikation auf und ist nach Absetzen im Allgemeinen reversibel (rückbildungsfähig).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett/Umkarton nach ‚verwendbar bis‘ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml enthält keine Konservierungsstoffe. Die Durchstechflaschen sind zur einmaligen Entnahme bestimmt! Nicht verwendete Lösungsreste sind zu verwerfen!

Bei Verdünnung unter aseptischen Bedingungen ist die verdünnte Lösung 24 Stunden haltbar.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken:

Die Lösung muss frei von Partikeln sein. Dies sollte vor der Anwendung überprüft werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml enthält

Der Wirkstoff ist Doxorubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 25 ml Injektionslösung enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Salzsäure 10%, Wasser für Injektionszwecke

Wie Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml aussieht und Inhalt der Packung

Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml ist eine klare, rote Lösung.

Originalpackungen mit 1 (N1) und 5 (N1) Durchstechflaschen mit je 25 ml Injektionslösung

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Bendalis GmbH

Keltenring 17

82041 Oberhaching

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2020.