

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxorubicin Eugia 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 2 mg doxorubicine hydrochloride.

Elke 5 ml injectieflacon bevat 10 mg doxorubicine hydrochloride.
Elke 10 ml injectieflacon bevat 20 mg doxorubicine hydrochloride.
Elke 25 ml injectieflacon bevat 50 mg doxorubicine hydrochloride.
Elke 50 ml injectieflacon bevat 100 mg doxorubicine hydrochloride.
Elke 75 ml injectieflacon bevat 150 mg doxorubicine hydrochloride.
Elke 100 ml injectieflacon bevat 200 mg doxorubicine hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: natrium 3,54 mg/ml concentraat (0,154 mmol/l)
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere, rode oplossing met pH van 3 (2,8 – 3,2) en een osmolariteit van 286 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doxorubicin Eugia wordt gebruikt bij de volgende indicaties:

- Kleincelling longcarcinoom (SCLC);
- Borstkanker;
- Terugkerende ovariumcarcinoom;
- Intravesicale profylaxe van terugkeer van oppervlakkig blaascarcinoom na transurethale resectie (TUR);
- Systemische behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd blaascarcinoom;
- Neo-adjuvante en adjuvante behandeling van osteosarcoom;
- Gevorderd sarcoom van de weke delen op volwassen leeftijd;
- Ewing sarcoom;
- Ziekte van Hodgkin;
- Zeer maligne non-Hodgkinlymfoom;
- Inductie-en consolidatiebehandeling van acute lymfatische leukemie;
- Acute myeloblastische leukemie;
- Gevorderd multipel myeloom;
- Gevorderd of terugkerend endometriumcarcinoom;
- Wilms tumor (in stadium II van zeer maligne varianten, alle gevorderde stadia [III-IV]);
- Gevorderde of terugkerend papillair/folliculair schildklier carcinoom;
- Anaplastisch schildklier carcinoom;
- Gevorderd neuroblastoom

Doxorubicine wordt vaak gebruikt in een combinatie van chemotherapie met andere cytostatische middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Doxorubicin Eugia mag alleen worden toegediend onder toezicht van een bevoegde arts met ruime ervaring in de behandeling met cytostatica. Patiënten moeten gedurende de behandeling dan ook zorgvuldig en met grote regelmaat worden gecontroleerd (zie paragraaf 4.4).

Vanwege het risico op fatale cardiomyopathie moeten de voor- en nadelen voor de individuele patiënt voor elke toediening opnieuw worden afgewogen.

Doxorubicin is uitsluitend bestemd voor intraveneuze of intravesicale toediening.

Intraveneuze toediening:

Doxorubicine kan intraveneus binnen enkele minuten als bolus worden toegediend, tot een uur als korte infusie of tot 24 uur als continue infusie (zie ook paragraaf 6.3). Bij monotherapie kan de dosis worden verdeeld en in 2-3 achtereenvolgende dagen worden toegediend. De oplossing wordt gegeven via de slang van een lopend intraveneus infuus van natriumchloride 0,9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. Deze techniek minimaliseert het risico op tromboflebitis of periveneuze extravasaties die kunnen leiden tot ernstige lokale cellulitis, vesicatie en weefselnecrose. Vanwege het risico op extravasatie, die zelfs kan optreden als voorzien is in adequate bloedterugvoer via naaldspiratie, wordt rechtstreekse intraveneuze injectie niet aanbevolen (zie ook paragraaf 6.6).

De dosering van doxorubicine hangt af van het doseringsschema, de algemene toestand en eerdere behandeling van de patiënt. Het toedieningsschema van doxorubicine varieert al naar gelang de indicatie (harde tumoren of acute leukemie) en het gebruik in het specifieke behandelingsschema (als enkelvoudig middel, in combinatie met andere cytotoxische stoffen of als onderdeel van multidisciplinaire ingrepen die een combinatie vormen van chemotherapie, een chirurgische ingreep, radiotherapie en hormonale behandeling).

Monotherapie: de dosering wordt doorgaans berekend op basis van lichaamsoppervlak (mg/m^2). Hiervan uitgaande wordt eens per drie weken een dosis van 60-75 mg doxorubicine per m^2 lichaamsoppervlak aanbevolen, bij gebruik als enkelvoudig middel.

Combinatiebehandeling: Bij toediening van doxorubicine hydrochloride in combinatie met andere antitumormiddelen die een overlappende toxiciteit hebben, zoals hoge intraveneuze doseringen van cyclofosfamide of verwante antracyclines, zoals daunorubicine, idarubicine en/of epirubicine, dient de dosering van doxorubicine te worden teruggebracht naar 30-60 mg/m^2 eens per 3-4 weken.

Een alternatieve dosering voor patiënten die niet de gehele dosis kunnen krijgen (bijv. in geval van immunosuppressie of hoge leeftijd) is 15-20 mg/m^2 lichaamsoppervlak per week.

Ter voorkoming van cardiomyopathie wordt aanbevolen de cumulatieve dosis gedurende het gehele leven van doxorubicine (inclusief verwante middelen als daunorubicine) de 450-550 mg/m^2 lichaamsoppervlak niet te laten overschrijden. Als patiënten die ook lijden aan een hartziekte mediastinale en/of hartbestraling krijgen, die eerder zijn behandeld met alkylerende middelen of gelijktijdig worden behandeld met mogelijk cardiotoxische middelen, en bij patiënten met een hoog risico (met arteriële hypertensie sinds > 5 jaar, met eerdere coronaire, valvulaire of myocardiale hartschade, of patiënten ouder dan 70 jaar) mag de maximale totale dosis van 400 mg/m^2 lichaamsoppervlak niet worden overschreden worden en dient de hartfunctie van deze patiënten gecontroleerd te worden (zie paragraaf 4.4).

Leverinsufficiëntie

In geval van verminderde leverfunctie moet de dosering volgens onderstaande tabel worden verlaagd:

| Serum bilirubine | Aanbevolen dosis |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 20 – 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ | $\frac{1}{2}$ normale dosis |
| > 50-85 $\mu\text{mol}/\text{L}$ | $\frac{1}{4}$ normale dosis |

Doxorubicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (>85 $\mu\text{mol}/\text{L}$) (zie paragraaf 4.3).

Nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie met een van GFR minder dan 10 ml/min dient slechts 75% van de berekende dosis te worden toegediend.

Pediatrische populatie:

Gezien het substantiële risico op door doxorubicine geïnduceerde cardiotoxiciteit tijdens de kindertijd dienen bepaalde maximale cumulatieve doseringen te worden toegepast die afhankelijk zijn van hoe jong de patiënten zijn. Bij kinderen (jonger dan 12 jaar) is de maximale cumulatieve dosis in

de regel 300 mg/m², terwijl bij adolescenten (ouder dan 12 jaar) de maximale cumulatieve dosis is vastgesteld op 450 mg/m². Voor zuigelingen en peuters zijn nog geen maximale cumulatieve doseringen bepaald, maar er wordt uitgegaan van een nog lagere tolerantie. Voor kinderen dient de dosering te worden verlaagd, aangezien zij een verhoogd risico lopen op cardiotoxiciteit, vooral op een later tijdstip. Er moet rekening gehouden worden met myelotoxiciteit, waarbij het dieptepunt ligt tussen 10 en 14 dagen na de start van de behandeling.

Obese patiënten

Bij obese patiënten kan een verlaagde startdosis of een verlengde interval tussen doses worden overwogen (zie paragraaf 4.4).

Intravesicale toediening:

Doxorubicin Eugia kan worden gegeven door middel van intravesicale instillatie voor de behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom en voor de preventie van recidief na transurethrale resectie (TUR). De aanbevolen dosis voor intravesicale behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom is 30-50 mg in 25-50 ml fysiologische zoutoplossing per instillatie. De optimale concentratie is ongeveer 1 mg/ml. De oplossing moet gedurende 1-2 uur in de blaas blijven. Tijdens deze periode moet de patiënt elke 15 minuten 90° worden gedraaid. Om ongewenste verdunning met urine te vermijden, moet de patiënt worden opgedragen niets te drinken gedurende 12 uur voor de instillatie (dit zou de urineproductie moeten verminderen met ongeveer 50 ml/uur). De instillatie kan worden herhaald met een interval van 1 week tot 1 maand, naar gelang de behandeling therapeutisch of profylactisch is.

Let op:

De dosering van S-liposomaal doxorubicine verschilt van die van (conventioneel) doxorubicine zoals in Doxorubicin Eugia. De twee farmaceutische vormen zijn niet uitwisselbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen .
Overgevoeligheid voor andere antracyclines of voor antrachinonen.

Contra-indicaties voor intraveneuze toediening:

- persisterende myelosuppressie en/of ernstige stomatitis bij eerdere cytotoxische behandeling en/of bestraling;
- algemene infectie;
- ernstig verminderde leverfunctie;
- ernstige aritmie, verminderde hartfunctie, eerder myocardinfarct, acute ontsteking van het hart;
- eerdere behandeling met antracyclines met maximaal cumulatieve doses;
- toegenomen neiging tot hemorragie;
- borstvoeding.

Contra-indicaties voor intravesicale toediening:

- invasieve tumoren die in de blaas zijn doorgedrongen (na T1);
- urineweginfecties;
- blaasontsteking;
- problemen met katheterisatie, bijv. urethrale stenose;
- hematurie;
- borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doxorubicine mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van behandeling met chemotherapeutica bij kanker.

Patiënten dienen hersteld te zijn van acute toxiciteiten van eerdere cytotoxische behandeling (zoals stomatitis, neutropenie, thrombocytopenie en algemene infecties) voordat met de behandeling met doxorubicine wordt gestart.

Het wordt aanbevolen om voor of tijdens de behandeling met Doxorubicin Eugia de volgende bepalingen te doen (de benodigde frequentie hangt af van de algehele conditie van de patiënt, de dosis en gelijktijdig gebruikte andere medicatie):

- radiografie van de longen en de borst en ecg;
- regelmatige controle van de hartfunctie (LVEF door bijv. ecg, ucg en MUGA-scan);

- dagelijkse inspectie van de mond- en keelholte op veranderingen in de slijmvliezen;
- bloedtesten: hematocriet, bloedplaatjes, differentiële hoeveelheid witte bloedcellen, SGPT, SGOT, LDH, bilirubine en urinezuur.

Behandelingscontrole

Het wordt aanbevolen om voor de start van de behandeling de leverfunctie te meten met behulp van conventionele testen zoals AST, ALT, ALP en bilirubine, alsmede de nierfunctie.

Controle van de linkerventrikelfunctie

Met het oog op het optimaliseren van de hartconditie van de patiënt moet een analyse van LVEF worden uitgevoerd met behulp van echografie of hartscintigrafie. Deze dienen voor de start van de behandeling te worden uitgevoerd en na elke geaccumuleerde dosis van ongeveer 100 mg/m² te worden herhaald.

Hartfunctie

Er bestaat een risico op cardiotoxiciteit door behandeling met antracyclines, die zich kan manifesteren door vroege (d.w.z. acute) of late (d.w.z. vertraagde) complicaties.

Vroege (d.w.z. acute) complicaties: Vroege cardiotoxiciteit door doxorubicine bestaat voor het grootste deel uit sinustachycardie en/of afwijkingen in het ecg, zoals niet-specifieke ST-T-veranderingen. Er is ook melding gemaakt van tachy-aritmieën, waaronder premature ventrikelcontractie, ventriculaire tachycardie en bradycardie, en van atrioventriculair en interventriculair blok. Deze symptomen wijzen doorgaans op acute toxiciteit van voorbijgaande aard. Afvlakking en verbreding van het QRS-complex tot onder de normaalwaarden kunnen een aanwijzing zijn voor door hydrochloride geïnduceerde cardiomyopathie. In de regel geldt bij patiënten met een normale LVEF-uitgangswaarde (=50%) een afname van de absolute waarde met 10% of een afname onder 50%-drempel als een signaal van een verstoring van de hartfunctie; in dergelijke gevallen moet de behandeling met doxorubicine hydrochloride zorgvuldig worden afgewogen.

Late (d.w.z. vertraagde) complicaties: Vertraagde cardiotoxiciteit ontwikkelt zich doorgaans tegen het einde van de behandeling met doxorubicine of binnen 2 tot 3 maanden na de beëindiging van de behandeling, maar er zijn ook meldingen van complicaties die zich meerdere maanden tot zelfs jaren na afloop van de behandeling voordeden. Vertraagde cardiomyopathie manifesteert zich door verlaging van de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) en/of verschijnselen en symptomen van congestief hartfalen (CHF), zoals dyspneu, longoedeem, afhankelijk oedeem, cardiomegalie en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. Er zijn ook subacute effecten als pericarditis en myocarditis gemeld. Levensbedreigend CHF is de ernstigste vorm van door antracycline geïnduceerde cardiomyopathie en vormt de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van dit geneesmiddel.

Om het risico op het oplopen van ernstige hartinsufficiëntie moet de hartfunctie voor de start van de behandeling beoordeeld en zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de gehele behandeling. Dit risico kan worden beperkt door regelmatige controle van LVEF gedurende de gehele behandelduur, zodat bij de eerste tekenen van een verminderde hartfunctie de behandeling met doxorubicine direct kan worden gestaakt. Geschikte kwantitatieve methoden voor herhaalde beoordeling van de hartfunctie (beoordeling van LVEF) zijn onder meer multi-gated radionuclide angiografie (MUGA) of echocardiografie (echo). Beoordeling van de uitgangswaarden van de hartfunctie met een ecg in combinatie met een MUGA-scan of een echo wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met risico op verhoogde cardiotoxiciteit. MUGA-scans of echo's van LVEF dienen regelmatig te worden herhaald, vooral bij hogere cumulatieve doses antracyclines. De techniek die wordt gebruikt voor de beoordeling dient tot en met de follow-up consistent te zijn.

De waarschijnlijkheid dat CHF wordt ontwikkeld wordt bij een cumulatieve dosis van 300 mg/m² geschat op 1 tot 2 % en deze loopt langzaam op in de richting van de totale cumulatieve dosis van 450-550 mg/m². Daarna stijgt het risico op het ontwikkelen van CHF scherp en daarom wordt aanbevolen de maximum cumulatieve dosis van 550 mg/m² niet te overschrijden. Als bij een patiënt ook andere risicofactoren met betrekking tot cardiotoxiciteit aanwezig zijn (voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten, eerdere behandeling met andere antracyclines of antrachinonen, voorafgaande of gelijktijdige radiotherapie van het mediastinale/pericardiale gebied en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hartcontractiliteit kunnen verlagen, waaronder cyclofosfamide en 5-fluorouracil), kan bij hen cardiotoxiciteit bij doxorubicine optreden bij lagere cumulatieve doses en moet de hartfunctie nauwlettend worden gecontroleerd.

Kinderen en adolescenten lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van vertraagde cardiotoxiciteit na toediening van doxorubicine. Vrouwen lopen mogelijk een groter risico dan mannen. Follow-up cardiale evaluaties worden periodiek aanbevolen om op dit effect te controleren.

Het is waarschijnlijk dat de toxiciteit van doxorubicine en andere antracyclines of antrachinonen additief is.

Leverfunctie

De belangrijkste eliminatieroute van doxorubicine is het hepatobiliaire systeem. Daarom dient het totaal aan serumbilirubine te worden beoordeeld voor en tijdens de behandeling met doxorubicine. Patiënten met verhoogd bilirubine kunnen een tragere klaring van dit geneesmiddel vertonen, met daardoor een toename van de algehele toxiciteit. Voor deze patiënten wordt een lagere dosering aanbevolen (zie paragraaf 4.2). Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen mogen doxorubicine niet toegediend krijgen (zie paragraaf 4.3).

Maagdarmstelselaandoeningen

Er wordt een anti-emetische profylaxe aanbevolen. Doxorubicine mag niet worden gebruikt in geval van ontstekingen, ulceratie of diarree.

Hematologische toxiciteit

Doxorubicine kan myelosuppressie tot gevolg hebben (zie paragraaf 4.8). Als er sprake is van ernstige myelosuppressie, mag doxorubicine niet worden gebruikt; dosisverlaging of uitstel van toediening is dan noodzakelijk.

Zorgvuldigheid moet in acht worden genomen om er zeker van te zijn dat ernstige infectie en/of een episode van hemorragie snel en effectief kan worden behandeld. Bestaande infecties moeten worden behandeld voordat de behandeling met doxorubicine wordt gestart.

Voorafgaand aan en tijdens iedere behandelcyclus met doxorubicine moet het hematologisch profiel worden gecontroleerd, inclusief differentiële telling van witte bloedcellen (WBC). Dosisafhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) is de voornaamste manifestatie van door doxorubicine geïnduceerde hematologische toxiciteit en vormt de meest voorkomende acute dosisbeperkende toxiciteit van dit geneesmiddel. Leukopenie en neutropenie bereiken over het algemeen hun dieptepunt tussen dag 10 en 14 na toediening van het geneesmiddel; de WBC-/neutrofielentellingen zijn in de meeste gevallen tegen dag 21 terug op hun normale waarden. Als de bloedwaarden niet normaliseren moet dosisreductie of verlenging van het dosisinterval worden overwogen. Trombocytopenie en anemie kunnen ook voorkomen. Klinische gevolgen van ernstige myelosuppressie zijn koorts, infectie, sepsis/septikemie, septische shock, hemorragie, weefselhypoxie of overlijden.

Secundaire leukemie

Er is secundaire leukemie, met of zonder preleukemische fase, gemeld bij patiënten die werden behandeld met antracyclines. Secundaire leukemie komt vaker voor wanneer dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met antineoplastische middelen die schade toebrengen aan DNA, wanneer de patiënten zware voorbehandeling met cytotoxica heeft gehad of wanneer de doses antracycline zijn verhoogd. Deze gevallen van leukemie kunnen een latentieperiode van 1 tot 3 jaar hebben.

Tumorlysis-syndroom

Doxorubicine kan hyperurikemie induceren door het uitgebreide purinekatabolisme dat samengaat met de snelle door het geneesmiddel geïnduceerde lysis van neoplastische cellen (tumorlysis-syndroom, zie paragraaf 4.8). Bloedurinezuurwaarden, kalium, calciumfosfaat en creatinine moeten na de eerste behandeling worden gecontroleerd. Hydratatie, alkalinisatie van de urine en profylaxe met allopurinol ter voorkoming van hyperurikemie kunnen mogelijke complicaties van tumorlysis-syndroom minimaliseren.

Carcinogenese, mutagenese en verminderde fertiliteit

Bij *in vitro* en *in vivo* testen was doxorubicine genotoxisch en mutageen en het kan infertiliteit veroorzaken (zie paragraaf 4.6 en 5.3).

Intravesicale toediening

Intravesicale toediening van doxorubicine kan symptomen van chemische cystitis veroorzaken (dysurie, vaker moeten plassen, nocturie, strangurie, hematurie of necrose van de blaaswand). In geval van problemen met katheterisatie is speciale aandacht vereist (urethrale obstructie veroorzaakt door invasie van intravesicale tumoren).

Intravesicale toediening is gecontra-indiceerd voor tumoren die in de blaas zijn doorgedrongen (na T1).

Bij patiënten met invasieve tumoren die in de blaas zijn doorgedrongen, urineweginfecties of blaasontsteking mag de intravesicale toediening niet worden toegepast.

Radiotherapie

Speciale aandacht is vereist voor patiënten die eerder radiotherapie hebben ondergaan, gelijktijdig radiotherapie ondergaan of nog zullen ondergaan. Deze patiënten lopen bij gebruik van /.../ in het bijzonder risico op lokale reacties in het stralingsveld (geheugenfenomeen). In dit verband is melding gemaakt van ernstige, soms fatale hepatotoxiciteit (leverschade). Eerdere bestraling van het mediastinum vergroot de cardiotoxiciteit van doxorubicine. De cumulatieve dosis van 400 mg/m² mag zeker in dit geval niet worden overschreden.

Behandelingen tegen kanker

Doxorubicine kan de toxiciteit van andere behandelingen tegen kanker versterken. Er is melding gemaakt van exacerbatie van door cyclofosfamide geïnduceerde hemorragische cystitis en verhoogde hepatotoxiciteit van 6-mercaptopurine.

Net als bij andere cytotoxica is bij gebruik van doxorubicine incidenteel melding gemaakt van tromboflebitis en trombo-embolische verschijnselen, waaronder longoedeem (in sommige gevallen fataal, zie paragraaf 4.8).

Vaccinaties

Vaccinaties worden niet aanbevolen (zie paragraaf 4.5). Tijdens de behandeling met doxorubicine hydrochloride dienen patiënten contact met recent tegen polio gevaccineerde personen te vermijden.

Overige

De systemische klaring van doxorubicine is bij obese patiënten (>130% van het ideale lichaamsgewicht) verminderd (zie paragraaf 4.2).

De patiënt moet worden verteld dat de urine roodachtig van kleur kan zijn, vooral in het eerste monster na toediening, maar dat dit geen reden is tot zorg.

Een stekend of branderig gevoel op de plek van toediening kan duiden op een lichte mate van extravasatie. Als extravasatie wordt vermoed of optreedt, dient de injectie te worden gestopt en opnieuw gestart te worden in een ander bloedvat. Koelen van het gebied gedurende 24 uur kan het ongemak verminderen. Gedurende enkele weken dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden. Operatieve maatregelen kunnen nodig zijn (zie paragraaf 4.8).

Interstitiële longziekte (ILD)

Interstitiële longziekte (interstitial lung disease, ILD), die acuut kan ontstaan, is waargenomen bij patiënten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen, waaronder gevallen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Indien patiënten verergering ervaren van ademhalingssymptomen zoals dyspnoe, droge hoest of koorts, dient de toediening van Doxorubicin Eugia pegylated liposomal te worden onderbroken en dient de patiënt onmiddellijk te worden onderzocht. Indien de patiënt inderdaad een ILD heeft, dient de toediening van Doxorubicin Eugia pegylated liposomal te worden gestaakt en dient de patiënt een passende behandeling te krijgen.

Doxorubicin Eugia bevat 3,54 mg (<1 mmol) natrium per ml concentraat. Hier moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met een beperkt-natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cardiotoxiciteit door doxorubicine wordt versterkt door eerder of gelijktijdig gebruik van andere antracyclines of andere potentieel cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. 5-fluorouracil, cyclofosfamide of paclitaxel) of met middelen die de hartfunctie beïnvloeden (zoals calciumantagonisten). Als doxorubicine samen met de bovengenoemde middelen wordt gebruikt, dient de hartfunctie zorgvuldig gevolgd te worden.

Het gebruik van trastuzumab in combinatie met antracyclines (zoals doxorubicine) wordt in verband gebracht met een hoog cardiotoxisch risico. Antracyclines en trastuzumab mogen voorlopig niet gelijktijdig worden gebruikt, anders dan in goed gecontroleerd klinisch onderzoek waarin de hartfunctie voortdurend wordt gevolgd. Bij gebruik van antracyclines na afloop van een behandeling met trastuzumab kan sprake zijn van een verhoogd risico op cardiotoxiciteit. Zo mogelijk wordt met de

start van behandeling met antracyclines worden gewacht tot 22 weken nadat met trastuzumab is gestopt. Zorgvuldige controle van de hartfunctie is van groot belang.

(Voor-)behandeling met geneesmiddelen die de beenmergfunctie beïnvloeden (bv. cytostatica, sulfonamiden, chlooramfenicol, fenytoïne, amidopyrine-derivaten of antiretrovirale geneesmiddelen) kan leiden tot ernstige hematopoëtische verstoringen. Zo nodig moet de dosering van doxorubicine worden aangepast. De toxische effecten van behandeling met doxorubicine kunnen verhoogd zijn in combinatie met andere cytostatica (bijv. cytarabine, cisplatine of cyclofosfamide).

Hepatotoxiciteit door doxorubicine kan versterkt worden door andere hepatotoxische behandelwijzen (bijv. 6-mercaptopurine).

Het metabolisme van doxorubicine verloopt via cytochroom-P450 (CYP450) en levert een substraat voor de Pgp-transporter. Gelijktijdige toediening van remmers van CYP450 en/of Pgp kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties doxorubicine en dus tot verhoogde toxiciteit. Omgekeerd kan gelijktijdige toediening van CYP450-induceerders, zoals rifampicine en barbituraten, leiden tot verlaagde plasmaconcentraties doxorubicine en de werkzaamheid verminderen.

Cyclosporine, een remmer van CYP3A4 en Pgp, verhoogde de AUC van doxorubicine en doxorubicinol met resp. 55 % en 350 %. Voor deze combinatie wordt voor doxorubicine een dosisreductie voorgesteld van 40 %.

Van cimetidine is ook aangetoond dat dit middel de plasmaklaring van doxorubicine vermindert en de AUC ervan vergroot.

Deze toename is waarschijnlijk te wijten aan de verminderde klaring van het moedermolecule en een afname van het doxorubicinolmetabolisme. Publicaties suggereren dat het toevoegen van ciclosporine aan doxorubicine een grotere hematologische toxiciteit veroorzaakt en langer is dan doxorubicine alleen. Gevallen van coma en convulsies zijn ook gemeld na gelijktijdige toediening van deze twee moleculen.

Als paclitaxel wordt gegeven voorafgaand aan doxorubicine, dan kan dit de plasmaklaring van doxorubicine verminderen en de plasmaconcentratie vergroten. Er zijn gegevens die erop duiden dat dit effect minder sterk is wanneer de antracycline wordt gegeven voordat paclitaxel wordt toegediend.

De absorptie van anti-epileptica (bijv. carbamazepine, fenytoïne of valproaat) wordt verminderd bij gelijktijdig gebruik van doxorubicine.

Er is melding gemaakt van verhoogde serumconcentraties doxorubicine na gelijktijdige toediening van doxorubicine en ritovanir.

De toxische effecten van behandeling met doxorubicine kunnen verhoogd zijn in combinatie met andere cytostatica (bijv. cytarabine, cisplatine of cyclofosfamide). Necrose van de dikke darm met hevige bloeding en ernstige infecties is gemeld in samenhang met gecombineerde behandelingen met cytarabine.

Clozapine kan het risico op en de ernst van de hematologische toxiciteit van doxorubicine vergroten.

Er kan zich een opvallende nefrotoxiciteit van amfotericine B voordoen tijdens de behandeling met doxorubicine.

Aangezien doxorubicine snel wordt gemetaboliseerd en hoofdzakelijk wordt uitgescheiden door het biliaire systeem, kan gelijktijdige toediening van chemotherapeutica met bekende hepatotoxiciteit (bijv. mercaptopurine, methotrexaat of streptozocine) in potentie de toxiciteit van doxorubicine vergroten, vanwege verminderde hepatische klaring van het geneesmiddel. Als gelijktijdige toediening met hepatotoxische middelen noodzakelijk is, moet de dosering van doxorubicine worden aangepast.

Doxorubicine is een krachtig stralingsensibiliserend middel ("radiosensitizer") en geheugenfenomenen die daardoor geïnduceerd worden, kunnen levensbedreigend zijn. Elk voorafgaande, gelijktijdige of volgende bestraling kan de cardiotoxiciteit of hepatotoxiciteit van doxorubicine verhogen. Dit geldt ook voor gelijktijdige behandelingen met cardiotoxische of hepatotoxische geneesmiddelen.

Doxorubicine kan exacerbaties van hemorragische cystitis oproepen die werd veroorzaakt door eerdere behandeling met cyclofosfamide.

Behandeling met doxorubicine kan leiden tot verhoogd serumurezuur; daarom kan het nodig zijn om de dosis van urinezuurverlagende middelen aan te passen.

Doxorubicine kan de orale biobeschikbaarheid van digoxine verminderen.

Tijdens behandeling met doxorubicine mogen patiënten niet met levende vaccins gevaccineerd te worden en zij moeten ook contact met recent tegen polio gevaccineerde personen vermijden.

Doxorubicine bindt aan heparine en 5-fluorouracil. Het is daarom mogelijk dat beide stoffen neerslaan en hun werking verliezen. Zie paragraaf 6.2 voor nadere informatie.

In een klinische studie werd een toename van de AUC van doxorubicine van 21% waargenomen bij toediening met 400 mg sorafenib tweemaal daags. De klinische betekenis van deze bevinding is onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen van vruchtbare leeftijd

Bij *in vitro* en *in vivo* testen was doxorubicine genotoxisch en mutageen (zie paragraaf 5.3).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Mannen en vrouwen die seksueel actief zijn en een behandeling met doxorubicine ondergaan dienen betrouwbare anticonceptiemiddelen te gebruiken. Ook tot 6 maanden na de behandeling dienen mannen en vrouwen betrouwbare anticonceptiemiddelen te gebruiken.

Zwangerschap

Doxorubicine mag niet worden gegeven tijdens de zwangerschap. Over het algemeen geldt dat cytostatica alleen op strikte indicatie mogen worden toegediend tijdens de zwangerschap; daarbij wordt het voordeel voor de moeder afgewogen tegen mogelijke risico's voor de foetus. In dierstudies is aangetoond dat doxorubicine embryo-, foeto- en teratogene werking heeft (zie paragraaf 5.3).

Borstvoeding

Het is bekend dat doxorubicine in moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Bij behandeling met doxorubicine dient de borstvoeding te worden gestaakt (zie paragraaf 4.3).

Vruchtbaarheid

Doxorubicine kan gedurende de toediening van het middel onvruchtbaarheid veroorzaken bij vrouwen. Doxorubicine kan amenorroe tot gevolg hebben (zie paragraaf 4.8). Na het beëindigen van de behandeling keren ovulatie en menstruatie weer terug, hoewel ook sprake kan zijn van premature menopauze.

Doxorubicine is mutageen en kan chromosomale schade aanrichten aan menselijke spermatozoa. Oligospermie of azoöspermie kan blijvend zijn; er zijn echter meldingen dat het gehalte aan spermacellen in sommige gevallen terugkeert naar normale waarden. Dit gebeurt mogelijk pas verschillende jaren na het einde van de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat misselijkheid en braken vaak voorkomen, moet autorijden en het bedienen van machines worden afgeraden.

4.8 Bijwerkingen

Behandeling met doxorubicine veroorzaakt vaak ongewenste effecten en enkele daarvan zijn ernstig genoeg om de patiënt zorgvuldig te volgen. De frequentie en soort bijwerkingen worden beïnvloed door de toedieningssnelheid en de dosering. Beenmergsuppressie is een acute dosisbeperkendebijwerking, maar is meestal van voorbijgaande aard. Klinische gevolgen van door doxorubicineveroorzaakte beenmerg-/hematologische toxiciteit kunnen zijn: koorts, infectie, sepsis/septikemie, septische shock, hemorragie, weefselhypoxie of overlijden. Misselijkheid en braken alsmede alopecia worden bij vrijwel alle patiënten waargenomen.

Intravesicale toediening kan de volgende bijwerkingen veroorzaken: hematurie, vesicale en urethrale irritatie, strangurie en pollakisurie. Deze reacties zijn doorgaans matig en van korte duur. Intravesicale toediening van doxorubicine kan soms hemorragische cystitis veroorzaken; dit kan leiden tot een afname van de blaascapaciteit.

Extravasatie kan leiden tot ernstige cellulitis, vesicatie, tromboflebitis, lymfangitis en lokale weefselnecrose, waardoor operatieve ingrepen noodzakelijk kunnen zijn (inclusief huidtransplantaties).

Indeling naar frequentie: Heel vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), heel zelden ($< 1/10.000$) en onbekend (kan niet worden bepaald op basis van beschikbare gegevens).

| | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Onbekend |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Sepsis/ septicemie | | | | |
| Neoplasmata, benigne en maligne | | | Acute lymfatische leukemie. Acute myeloïde leukemie. | Secundaire leukemie bij gebruik in combinatie met antineoplastische middelen die schade toebrengen aan DNA (zie rubriek 4.4), tumorlysis-syndroom | | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Myelosuppressie waaronder leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie *) | | | | | |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | | Anafylactische reacties | | |
| Endocriene aandoeningen | | | | | Warmteopwellingen | |
| Oogaandoeningen | | | | conjunctivitis | | toegenomen traansecretie, keratitis |
| Hartaandoeningen | Cardiotoxiciteit **) | Levensbedreigende congestieve (dilatatie) cardiomyopathie (na een cumulatieve dosis van 550 mg/m ² ; sinus tachycardie, ventriculaire tachycardie, tachyritmie, supraventriculaire en ventriculaire extrasystolen, bradycardie, aritmie; asympto- | | | Niet specifieke ECG veranderingen (ST veranderingen, lage voltage, lange QT intervallen). Geïsoleerde gevallen van levensbedreigende aritmieën, acute linkerventrikel-insufficiëntie, pericarditis, fataal pericarditis-myocarditis | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| | | matische afname van de linker-ventrikel-ejectiefractie | | | syndroom. Atrio-ventriculaire blok, bundeltakblok. | |
| Bloedvataandoeningen | | bloeding | flebitis | | thrombo-embolie | |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | Gastro-intestinale stoornissen ***); Diarree; Misselijkheid en braken; Mucositis, stomatitis, oesofagitis, maagerosie | anorexie | Gastro-intestinale hemorragie, ulceratie van de slijmvliezen in de mond, keel, slokdarm, maag en darmkanaal; In combinatie met cytarabine: ulceratie en necrose van de darm (vooral caecum, zie rubriek 4.5) | | Hyperpigmentatie van het mondslijmvlies | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | | | | | Bronchospasmen, stralingspneumonie, Interstitiële longziekte |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | Alopecia (dosisafhankelijk en in de meeste gevallen reversibel); roodheid; fotosensibilisatie | Lokale overgevoelheidsreacties in het stralingsgebied ("radiation recall reaction": laattijdige reactie op bestraling); Jeuk | | Urticaria; Exantheem; Hyperpigmentatie van huid en nagels; onycholysis; Extravastie (kan leiden tot ernstige cellulitis, blaarvorming, tromboflebitis, lymfangitis en lokale weefselnecrose). | Acrale erythemen; Blaarvorming; Palmaire-plantaire erythro-dysesthesie. | Actinische keratose |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | | | | | Artralgie |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | Rode verkleuring van de urine ^a | Dysurie; Chemische cystitis na intravesicale toediening (met dysurische klachten zoals blaasirritatie, urethrale irritatie, dysurie, strangurie, pollakisurie, hematurie, blaasspasmen, hemorragische cystitis) | | | Acute nierinsufficiëntie (geïsoleerde gevallen); Hyperuricemie en latere urinezuur nefropathie als gevolg van massieve tumorlyse. | |

| | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|--|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endocriene aandoeningen | | | | | Amenorroe; oligospermie; azoospermie | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Koorts | | Dehydratie | Rillingen; Duizeligheid; Reacties op de injectieplaats (lokale erythemateuze reacties langes de vene, pijn, flebitis, flebosclerose) | | Malaise/zwaakheid |
| Lever- en galaandoeningen | | | | | | Hepato-toxiciteit (die soms evolueert naar cirrose); Voorbijgaan de stijging van leverenzymen. |
| Chirurgische en medische verrichtingen | | | | | | Stralingsletsels (huid, longen, oesofagus, gastro-intestinale mucosa, hart) die reeds aan het genezen zijn, kunnen terugkeren na de toediening van doxorubicine. |
| Onderzoeken | Toename gewicht ^b | | | | | |

a Gedurende één of twee dagen na toediening

b Gemeld bij patiënten met vroege borstkanker die adjuvante doxorubicinetherapie kregen (NSABP B-15 studie)

^{*)} Myelosuppressie is een van de dosisbeperkende bijwerkingen en kan ernstig zijn. Het manifesteert zich hoofdzakelijk in de afname van het aantal leukocyten. Leukopenie is waargenomen bij bijna 75 % van de patiënten met een adequate beenmergreserve die elke 21 dagen werden behandeld met 60 mg/m² BSA. Hoewel minder frequent is ook melding gemaakt van trombocytopenie, neutropenie en anemie. Superinfecties (zeer vaak) en hemorragie zijn eveneens waargenomen in samenhang met het optreden van beenmergsuppressie. Myelosuppressie is het hoogst na 10 tot 14 dagen na de toediening van doxorubicine en neemt in de meeste gevallen af tussen de 21^e en de 28^e dag. Indien het voorkomt, treden trombocytopenie en anemie in dezelfde periode op, maar meestal in een minder ernstige vorm (zie paragraaf 4.4).

^{**)} Doxorubicine is cardiotoxisch. Het risico op het optreden van cardiotoxische bijwerkingen is verhoogd tijdens en na bestraling van het mediastinum, na een voorbehandeling met potentieel cardiotoxische middelen (bijv. antracyclines of cyclofosfamide), bij oudere patiënten (ouder dan 60 jaar) en patiënten met manifeste arteriële hypertensie (zie paragraaf 4.4).

De cardiotoxische werking van doxorubicine kan zich manifesteren als twee types:

Acuut

Bijwerkingen van het acute type treden meestal op binnen de eerste 24 tot 48 uur na de start van de behandeling, zijn niet dosisgerelateerd en worden gekenmerkt door de volgende verschijnselen: tijdelijke aritmie (vaak), vooral sinustachycardie (vaak), en supraventriculaire en ventriculaire

extrasystolen. Deze worden (zeer zelden) gekenmerkt door niet-specifieke ecg-veranderingen (ST-veranderingen, lage voltage en lange QT-intervallen).

Deze veranderingen zijn doorgaans reversibel en het voorkomen ervan is geen contra-indicatie voor herhaald gebruik van doxorubicine. Er kunnen echter ook levensbedreigende aritmieën optreden tijdens of enkele uren na het gebruik van doxorubicine; in geïsoleerde gevallen is melding gemaakt van acuut linkerventrikelfalen, pericarditis of fataal pericarditis-myocarditis-syndroom.

Vertraagd

Bijwerkingen van het vertraagde type zijn manifestaties van dosisafhankelijke cumulatieveorgaan toxiciteit, die in het algemeen irreversibel zijn en vaak levensbedreigend. Zij manifesteren zich vaak als congestieve (dilaterende) cardiomyopathie met verschijnselen van linkerventrikelfalen binnen enkele maanden na het einde van de behandeling. Cardiotoxiciteit kan zich echter zelfs enkele jaren na het beëindigen van de behandeling voor het eerst voordoen; de incidentie ervan neemt toe met de totale cumulatieve dosis (zie paragraaf 4.4).

***) Het emetogene potentieel van doxorubicine is hoog; bij ongeveer 80 % van de patiënten komt vrij hevige misselijkheid en braken voor op de eerste dag van de behandeling, maar ook later (zie paragraaf 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL. Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Acute overdosering met doxorubicine kan leiden tot myelosuppressie (vooral leukopenie en trombocytopenie), meestal 10-14 dagen na de overdosis, gastro-intestinale toxische effecten (vooral mucositis) en acute cardiale veranderingen die binnen 24 uur optreden. De behandeling bestaat uit intraveneuze antibiotica, transfusie van granulocyten en trombocyten en behandeling van de gastro-intestinale symptomen en cardiale effecten. Er moet worden overwogen de patiënt naar een steriele ruimte te verplaatsen en een hematopoëtische groeifactor toe te passen.

Er is aangetoond dat enkelvoudige doses van 250 mg en 500 mg doxorubicine fataal zijn.

Chronische overdosering met een cumulatieve dosis hoger dan 550 mg/m² vergroot het risico op cardiomyopathie en kan leiden tot hartfalen, dat op conventionele wijze moet worden behandeld. Vertraagd hartfalen kan voorkomen tot zes maanden na de overdosering.

Hemodialyse is waarschijnlijk niet zinvol bij intoxicaties met doxorubicine, omdat doxorubicine een zeer groot verdelingsvolume heeft en slechts 5% van een dosis door de nieren wordt uitgescheiden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytotoxica (anthracyclines en verwante stoffen)

ATC-code: L01DB01

Doxorubicine is een antracycline-antibioticum. Het werkingsmechanisme is niet volledig bekend. Er wordt gesteld dat Doxorubicine Eugia zijn antineoplastische werking uitoefent via cytotoxische werkingsmechanismen, vooral intercalatie in DNA, remming van het enzym topoisomerase II en vorming van reactieve zuurstofsoorten. Deze hebben allemaal een schadelijke uitwerking op de DNA-synthese. Intercalatie van de doxorubicine-molecuul leidt tot een remming van RNA- en DNA-polymerase door verstoring van de herkenning van de base en de specifieke volgorde. De remming van topoisomerase II geeft enkele en dubbele strengbreuken in de DNA-helix. Deling van DNA komt ook voort uit de chemische reactie met zeer reactieve zuurstofsoorten als hydroxyl radicaal OH[•]. Mutagenese en chromosomale afwijkingen zijn het gevolg.

De specifieke toxiciteit van doxorubicine lijkt hoofdzakelijk gerelateerd te zijn aan proliferatieve activiteit van normaal weefsel. Daardoor zijn beenmerg, het maagdarmkanaal en gonaden de belangrijkste normale weefsels die worden beschadigd.

Een belangrijke oorzaak van het mislukken van de behandeling met doxorubicine en andere antracyclines is de opbouw van resistentie. In een poging de cellulaire resistentie tegen doxorubicine te overwinnen is het gebruik van calciumantagonisten zoals verapamil overwogen, aangezien het primaire doel de celmembraan is. Verapamil remt het langzame kanaal van calciumtransport en kan de cellulaire opname van doxorubicine verbeteren. Een combinatie van doxorubicine en verapamil is in verband gebracht met ernstige cardiotoxische effecten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie wordt doxorubicine snel geklaard uit het bloed en goed verspreid in weefsel, waaronder longen, lever, hart, milt, lymfeklieren, beenmerg en nieren. Het distributievolume is ongeveer 25 l/kg. De mate van eiwitbinding bedraagt 60-70%.

Doxorubicine passeert de bloed-hersenbarrière niet, hoewel er hogere gehalten in liquor kunnen worden bereikt in aanwezigheid van hersenmetastasen of leukemische cerebrale disseminatie. Doxorubicine wordt snel gedistribueerd naar de ascites, waar hogere concentraties worden bereikt dan in plasma. Doxorubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Eliminatie

De eliminatie van doxorubicine uit het bloed kent drie fasen met gemiddelde halfwaardetijden van 12 minuten (distributie), 3,3 uur en ongeveer 30 uur. Doxorubicine wordt snel gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste metaboliet is het farmacologisch actieve doxorubicinol. Andere metabolieten zijn deoxyrubicine-aglycon, glucuronide en sulfaat-conjugaat. Ongeveer 40 tot 50 % per dosis wordt binnen 7 dagen uitgescheiden via de gal, waarvan ongeveer de helft wordt uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel en de rest als metabolieten. Slechts 5-15 % van de toegediende dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Bijzondere populaties

Omdat de eliminatie van doxorubicine voornamelijk hepatisch verloopt, leidt een verminderde leverfunctie tot tragere excretie en dientengevolge tot een verhoogde retentie en accumulatie in plasma en weefsel.

Hoewel renale excretie een minder belangrijke eliminatieroute is voor doxorubicine, kan ernstige nierinsufficiëntie de totale eliminatie beïnvloeden.

In een studie bij obese patiënten (>130% van het ideale lichaamsgewicht) was de klaring van doxorubicine verlaagd en de halfwaardetijd verhoogd in vergelijking met een controlegroep met patiënten met normaal gewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies in de literatuur is beschreven dat doxorubicine de fertiliteit beïnvloedt en dat het zowel embryo- en foetotoxisch is als teratogeen. Andere gegevens tonen aan dat doxorubicine mutageen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur 0,1N (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Doxorubicine mag niet gemengd worden met heparine omdat dit neerslag veroorzaakt en het mag niet worden gemengd met 5-fluorouracil omdat hierdoor degradatie kan optreden. Verlengd contact met oplossingen met een alkalische pH dient te worden vermeden, omdat dit zal leiden tot hydrolyse van het geneesmiddel.

Bij gebrek aan studies naar verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 24 maanden.

Geopende injectieflacons: De chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit zijn aangetoond voor 28 dagen bij 2-8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen het risico op microbiële besmetting uitsluit. Als het product niet direct wordt gebruikt, dan vallen bewaartijden en -omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bereide oplossingen voor infusie: De chemische en fysische stabiliteit na verdunning en indien afgeschermd van licht zijn aangetoond voor:

- 7 dagen bij 2-8°C en 2 dagen bij 25°C in 0,9% natriumchloride-oplossing (PE-fles) in concentraties van 1,25 mg/ml
- 24 uur bij 2-8°C en 25°C in 5% glucose-oplossing (PP-zak) in concentraties van 1,25 mg/ml;
- 2 dagen bij 2-8°C en 7 dagen bij 25°C in 0,9% natriumchloride-oplossing (PE-fles) in concentraties van 0,5 mg/ml
- 24 uur bij 2-8°C en 7 dagen bij 25°C in 5% glucose-oplossing (PP-zak) in concentraties van 0,5 mg/ml;

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als het product niet direct wordt gebruikt, dan vallen bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

De bewaartijden van de geopende injectieflacon en de verdunde oplossing voor infusie mogen niet bij elkaar worden opgeteld.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 – 8°C)

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaaromstandigheden van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon (type I) met bromobutyl rubberen stop (type I) verzegeld met een aluminium dop met polypropyleen schijf. De injectieflacon wordt verpakt met of zonder een beschermende plastic wikkel.

Verpakkingsgrootten:

- 1 x 5 ml injectieflacon
- 10 x 5 ml injectieflacon
- 1 x 10 ml injectieflacon
- 10 x 10 ml injectieflacon
- 1 x 25 ml injectieflacon
- 1 x 50 ml injectieflacon
- 1 x 75 ml injectieflacon
- 1 x 100 ml injectieflacon

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Doxorubicine is een krachtig cytotoxicum dat alleen mag worden voorgeschreven, bereid en toegediend door medewerkers die zijn opgeleid en getraind in het veilig gebruik van het preparaat. Voor aanbevelingen voor dosering en wijze van toediening, zie paragraaf 4.2. De volgende richtlijnen dienen te worden gevolgd bij het hanteren, bereiden en verwijderen van doxorubicine.

Bereiding

1. Cytotoxica mogen alleen worden bereid ten behoeve van toediening door medewerkers die zijn opgeleid en getraind in het veilig hanteren van dergelijke preparaten. Raadpleeg vooraf de lokale richtlijnen voor cytotoxica.
2. Zwangere medewerkers dienen te worden vrijgesteld van het werken met dit geneesmiddel.
3. Personeel dat werkt met doxorubicine dient beschermende kleding te dragen: veiligheidsbril, schort, wegwerphandschoenen en mondkapjes.
4. Alle voorwerpen die zijn gebruikt voor toediening of reiniging, inclusief handschoenen, dienen in zakken voor risicohoudend afval te worden weggegooid voor verbranding op hoge temperatuur (700°C).
5. Al het schoonmaakmateriaal dient te worden verwijderd als hiervoor aangegeven.
6. Was altijd uw handen na het uittrekken van de handschoenen.

Besmetting

1. In geval van contact met huid of slijmvlies wast u het aangedane gebied grondig met zeep en water of met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat. Schuur de huid echter niet met een borstel. Voor het verzorgen van de stekende huid (van voorbijgaande aard) kan een zachte crème worden gebruikt.
2. In geval van contact met de ogen houdt u de oogleden open en spoelt u het aangedane oog met overvloedig water gedurende ten minste 15 minuten, of met normale 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. Vraag een arts of oogspecialist om medisch onderzoek.
3. Als er middel is gemorst of gelekt, behandel dan met 1 % natriumhypochloriet-oplossing of fosfaatbuffer (pH>8) tot de oplossing kleurloos is geworden. Houd een doek/spons bij de hand in het betreffende gebied. Tweemaal spoelen met ruim water. Verzamel alle doeken in een plastic zak en verzegel deze voor verbranding,

Verwijderen

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Raadpleeg de richtlijnen voor het omgaan met cytotoxica.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malta

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

| | |
|-------------------------|----------|
| 5 ml (10 mg/5 ml): | BE408143 |
| 10 ml /20 mg/10 ml): | BE408152 |
| 25 ml (50 mg/25 ml): | BE408161 |
| 50 ml (100 mg/50 ml): | BE408177 |
| 75 ml (150 mg/75 ml): | BE408186 |
| 100 ml (200 mg/100 ml): | BE408195 |

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

03/01/2012 – 30/06/2016

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2023