

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxorubicine Teva 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Doxorubicine Teva 2 mg/ml bevat 2 mg doxorubicine hydrochloride
5 ml Doxorubicine Teva 2 mg/ml bevat 10 mg doxorubicine hydrochloride
10 ml Doxorubicine Teva 2 mg/ml bevat 20 mg doxorubicine hydrochloride
25 ml Doxorubicine Teva 2 mg/ml bevat 50 mg doxorubicine hydrochloride
100 ml Doxorubicine Teva 2 mg/ml bevat 200 mg doxorubicine hydrochloride

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml Doxorubicine Teva 2 mg/ml bevat 3,54 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, rode oplossing. pH = 2,7-3,3

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doxorubicine Teva is geïndiceerd voor de behandeling van

- Borstkanker
- Neo-adjuvante en adjuvante therapie van osteosarcoom
- Gevorderd weke-delensarcoom bij volwassenen
- Kleincellig longcarcinoom (SCLC)
- Hodgkin lymfoom
- Zeer maligne non-Hodgkin-lymfoom
- Inductie- en consolidatietherapie bij acute lymfatische leukemie
- Acute myeloblastische leukemie
- Gevorderd multipel myeloom
- Gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom
- Gevorderd of gerecidiveerd papillair/folliculair schildklier carcinoom
- Anaplastisch schildklier carcinoom
- Systemische behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd blaascarcinoom
- Intravesicale profylaxe van recidieven van oppervlakkig blaascarcinoom na transurethrale resectie
- Recidiverend ovariumcarcinoom
- Wilms tumor (in stadium II bij zeer maligne varianten, alle gevorderde stadia [III – IV])

Doxorubicine wordt vaak gebruikt in combinatie chemotherapieschema's met andere cytotoxische geneesmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Doxorubicine Teva mag alleen toegediend worden onder toezicht van een bevoegde arts die ervaring heeft met cytotoxische therapie. De patiënten moeten ook nauwgezet en regelmatig gecontroleerd worden tijdens de behandeling.

Omwille van het risico van een vaak lethale cardiomyopathie moeten de risico's en de voordelen voor de individuele patiënt geëvalueerd worden voor elke toediening.

Voor het begin van de behandeling is het aanbevolen om de leverfunctie te evalueren met behulp van conventionele testen zoals AST, ALT, ALP en bilirubine, alsook om de nierfunctie te controleren (zie rubriek 4.4).

Een analyse van de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) met behulp van ultrasound of hartscintigrafie moet uitgevoerd worden om de cardiale toestand van de patiënt te evalueren. Deze controle moet gebeuren voor het begin van de behandeling en na elke geaccumuleerde dosis van ongeveer 100 mg/m² (zie rubriek 4.4).

De intraveneuze (i.v.) toediening van doxorubicine moet gebeuren met de grootste zorg en het is raadzaam om het geneesmiddel binnen de 3-5 minuten toe te dienen via de katheter van een vrijlopend intraveneus infuus van fysiologische zoutoplossing of 5% glucose. Deze methode vermindert het risico op de ontwikkeling van trombose en periveneuze extravasatie die kan leiden tot ernstige cellulitis, blaarvorming en weefselnecrose. Doxorubicine kan intraveneus toegediend worden als een bolus in enkele minuten, als een kort infuus gedurende maximaal één uur, of als een continu infuus gedurende maximaal 96 uur. Een directe intraveneuze injectie is niet aanbevolen omwille van het risico op extravasatie, die kan optreden zelfs in aanwezigheid van een adequate terugvloei van bloed bij naaldaspiratie.

Doxorubicine mag niet toegediend worden via intramusculaire, subcutane, orale of intrathecale weg.

Intraveneuze toediening

De dosis wordt gewoonlijk berekend op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m²). Het doseringsschema van doxorubicine kan variëren volgens de indicatie (solide tumoren of acute leukemie) en volgens zijn gebruik in het specifiek behandelingsschema (in monotherapie of in combinatie met andere cytotoxische middelen of in het kader van multidisciplinaire procedures die een combinatie van chemotherapie, chirurgie, radiotherapie en hormoontherapie omvatten).

Monotherapie

De aanbevolen dosis is 60-75 mg/m² lichaamsoppervlak i.v. als een eenmalige dosis of in aparte dosissen op 2-3 opeenvolgende dagen toegediend intraveneus met een interval van 21 dagen. Het dosisschema en de doseringen mogen aangepast worden volgens het protocol. Voor precieze informatie over de dosering, raadpleeg de huidige protocollen.

Combinatietherapie

Als Doxorubicine Teva wordt toegediend in combinatie met andere cytostatica, moet de dosis verlaagd worden tot 30-60 mg/m² om de 3 tot 4 weken.

Maximale cumulatieve dosis

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

doxorubicineteva-SKPN-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26

De maximale totale dosis van 450-550 mg/m² lichaamsoppervlak mag niet overschreden worden (met inbegrip van het gebruik met verwante geneesmiddelen zoals daunorubicine).

Patiënten met gelijktijdig hartlijden die bestraling op het mediastinum en/of het hart krijgen, patiënten die vroeger behandeld werden met alkylerende middelen, en hoogerisicopatiënten (d.w.z. patiënten met arteriële hypertensie gedurende meer dan 5 jaar; met vroegere hartletsels ter hoogte van de coronairen, de hartkleppen of het myocard; of ouder dan 70 jaar) mogen een maximale totale dosis van 400 mg/m² lichaamsoppervlak niet overschrijden en de hartfunctie van deze patiënten moet gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties:

Immunosuppressieve patiënten

De dosis moet verlaagd worden in geval van immunosuppressie; een alternatieve dosis is 15-20 mg/m² lichaamsoppervlak per week.

Patiënten met een gestoorde leverfunctie

In geval van een verminderde leverfunctie, moet de dosis verlaagd worden volgens de volgende tabel:

Serum bilirubine	Aanbevolen dosis
20-50 µmol/L	½ normale dosis
> 50-85 µmol/L	¼ normale dosis
> 85 µmol/L	Stop de behandeling

Patiënten met een gestoorde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR minder dan 10 ml/min) moet slechts 75% van de geplande dosis toegediend worden.

Patiënten met risico op hartstoornissen

Bij patiënten met een verhoogd risico op cardiotoxiciteit moet een behandeling met een continu infuus gedurende 24 uur van een eenmalige dosis overwogen worden, eerder dan een injectie. Cardiotoxiciteit kan op die manier minder frequent voorkomen, zonder afname van de therapeutische efficiëntie. Bij deze patiënten moet de ejectiefractie gemeten worden voor elk kuur.

Patiënten met een beperkte beenmergreserve niet gerelateerd aan beenmergaantasting door de ziekte

De doseringen mogen verlaagd worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van behandeling met myelosuppressieve middelen. Hun beenmergreserve kan onvoldoende zijn.

Bejaarden

De doseringen mogen verlaagd worden bij bejaarde patiënten.

Pediatrische patiënten

Omwille van het aanzienlijk risico op doxorubicine-geïnduceerde cardiotoxiciteit tijdens de kinderjaren moeten sommige maximale cumulatieve dosissen die afhangen van de leeftijd van de patiënten toegepast worden. Bij kinderen (jonger dan 12 jaar) wordt de maximale cumulatieve dosis gewoonlijk vastgelegd op 300 mg/m², terwijl de maximale cumulatieve dosis bij adolescenten (ouder dan 12 jaar) is vastgelegd op 450 mg/m². Bij zuigelingen zijn de maximale cumulatieve dosissen nog onbepaald, maar er wordt een nog lagere tolerantie aangenomen.

De dosering bij kinderen moet verlaagd worden, aangezien ze een hoger risico hebben op cardiotoxiciteit, in het bijzonder vertraagde cardiotoxiciteit. Myelotoxiciteit kan verwacht worden, met een dieptepunt 10 tot 14 dagen na het begin van de behandeling. Gelieve te verwijzen naar de huidige behandelingsprotocollen en de gespecialiseerde literatuur.

Obese patiënten

Lagere startdosissen of langere intervallen tussen cycli moeten overwogen worden bij obese patiënten (zie rubriek 4.4).

Intravesicale toediening

Doxorubicine Teva kan toegediend worden door intravesicale instillatie voor de behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom en om recidief na transurethrale resectie (T.U.R) te voorkomen. 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 om de 15 minuten 90° gedraaid worden. Om een ongewenste verdunning met urine te vermijden, moet de patiënt gevraagd worden om niets te drinken gedurende 12 uur voor de instillatie (dit zou de productie van urine verminderen tot ongeveer 50 ml/u). De instillatie mag om de 1 week tot 1 maand herhaald worden, afhankelijk van het feit of de behandeling therapeutisch of profylactisch is.

Nota: De dosering van S-liposomaal Doxorubicine en (conventioneel) doxorubicine zijn verschillend. De twee formuleringen zijn niet onderling verwisselbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere anthracyclines of anthraceendiones of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Contra-indicaties voor intraveneuze toediening:

- Uitgesproken persisterende myelosuppressie en/of ernstige stomatitis geïnduceerd door een vroegere cytotoxische behandeling en/of bestraling (waaronder patiënten met een hoog risico op bloedingen)
- acute systemische infectie
- ernstige gestoorde leverfunctie
- ernstige aritmie, gestoorde hartfunctie, acuut myocardinfarct, vroeger myocardinfarct, acuut inflammatoir hartlijden
- voorafgaande behandeling met maximale cumulatieve doses doxorubicine, daunorubicine, epirubicine, idarubicine en/of andere anthracyclines en anthracenediones (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding.

Contra-indicaties voor intravesicale toediening:

- invasieve tumoren die in de blaas gepenetreerd zijn (voorbij T₁)
- urineweginfecties
- ontsteking van de blaas
- problemen met katheterisatie
- hematurie
- borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene waarschuwingen

Doxorubicine mag alleen toegediend worden onder toezicht van een bevoegde arts met ervaring in het gebruik van cytotoxische therapie. De patiënten moeten ook nauwgezet en regelmatig gecontroleerd worden tijdens de behandeling.

Patiënten moeten hersteld zijn van acute toxiciteit (zoals stomatitis, neutropenie, trombocytopenie en veralgemeende infecties) ten gevolge van een voorafgaande cytotoxische behandeling, vooraleer de behandeling met doxorubicine te starten.

Mogelijke klinische complicaties moeten nauwgezet gecontroleerd worden, in het bijzonder bij bejaarde patiënten, bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartlijden, of met beenmergsuppressie, of bij patiënten die vroeger behandeld werden met anthracyclines, of die bestraald werden op het mediastinum.

Voor of tijdens de behandeling met doxorubicine zijn de volgende controleonderzoeken aanbevolen (hoe vaak deze onderzoeken worden uitgevoerd, zal afhangen van de algemene toestand van de patiënt, de dosis en de gelijktijdige medicatie die wordt ingenomen):

- radiografieën van longen en thorax en ECG
- regelmatige monitoring van de hartfunctie (LVEF door bijv. ECG, UCG en MUGA scan)
- inspectie van de mondholte en de farynx op slijmvliesveranderingen
- bloedtesten: hematocriet, plaatjes, differentiële telling van de witte bloedcellen, SGPT, SGOT, LDH, bilirubine, urinezuur.

De patiënt moet geïnformeerd worden dat de urine roodachtig kan zijn na de toediening.

Misselijkheid, braken en mucositis zijn vaak bijzonder ernstig en moeten worden voorkomen en zo nodig op aangepaste wijze behandeld worden.

De systemische klaring van doxorubicine is verminderd bij obese patiënten (d.i. bij patiënten die meer dan 130% van hun ideaal lichaamsgewicht wegen) (zie rubriek 4.2).

Hartfunctie

Cardiotoxiciteit is een risico van anthracyclinebehandelingen dat tot uiting kan komen in vroege (d.i. acute) of late (d.i. uitgestelde) effecten.

Vroege (d.i. acute) effecten: De acute cardiotoxiciteit van doxorubicine omvat voornamelijk sinustachycardie en/of ECG-abnormaliteiten, zoals niet-specifieke veranderingen van de ST- T-golf. Tachyarritmieën zoals vroegtijdige ventriculaire contracties en ventriculaire tachycardie, bradycardie even als atrioventriculair blok en bundeltakblok werden ook al gemeld. Deze effecten hebben gewoonlijk geen voorspellende waarde voor verdere ontwikkeling van uitgestelde cardiotoxiciteit en worden in het algemeen niet beschouwd als een indicatie om de behandeling met doxorubicine stop te zetten. Een vermindering van de amplitude van de QRS-golf en een verlenging van het systolische tijdsinterval worden echter beschouwd als meer indicatief voor door anthracycline veroorzaakte cardiale toxiciteit. In de regel is een absolute daling met $\geq 10\%$ of een daling van minder dan 50%, bij patiënten met aanvankelijk normale LVEF-waarden, een teken van een verminderde hartfunctie. De voortzetting van de behandeling met doxorubicine moet in deze gevallen zorgvuldig worden geëvalueerd.

Late (d.i. uitgestelde) effecten: Uitgestelde cardiotoxiciteit ontwikkelt zich voornamelijk laat in de loop van de behandeling met doxorubicine of tot twee-drie maanden na beëindiging van de behandeling, maar latere effecten (verscheidene maanden tot jaren na het beëindigen van de behandeling) zijn ook gemeld. Uitgestelde cardiomyopathie uit zich door verminderde LVEF en/of symptomen en tekens van congestieve hartinsufficiëntie (CHF), zoals dyspnoe, longoedeem, dependency oedeem, cardio- en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. Subacute effecten, zoals pericarditis/myocarditis werden ook gerapporteerd. Levensbedreigende CHF is de meest ernstige vorm van anthracyclinegeïnduceerde cardiomyopathie en vertegenwoordigt de cumulatieve dosis-beperkende toxiciteit van het geneesmiddel.

De hartfunctie moet vóór de behandeling met doxorubicine bepaald worden en moet gedurende de hele behandelingsperiode gecontroleerd worden om het risico van ernstige hartbeschadiging te voorkomen. Dit risico kan verminderd worden door regelmatige controle van de LVEF gedurende de behandeling met onmiddellijke stopzetting van doxorubicine bij eerste tekenen van beschadiging. De geschikte kwantitatieve methode voor herhaalde bepaling van de hartfunctie (evaluatie van LVEF) bestaat uit 'multi-gated radionuclide angiography' [MUGA] of echocardiografie (ECHO). Een routinebepaling van de hartfunctie met een elektrocardiogram (ECG) ofwel een MUGA of een ECHO is aangeraden, voornamelijk bij patiënten met een risico op verhoogde cardiotoxiciteit. Herhaalde MUGA- of ECHO-bepalingen van de LVEF moeten uitgevoerd worden, vooral bij hoge, cumulatieve anthracyclinedosissen. De techniek die gebruikt wordt voor de bepaling moet consistent worden aangehouden gedurende de follow-up.

De kans op het ontwikkelen van CHF geschat op 1 tot 2% bij een cumulatieve dosis van 300 mg/m², stijgt langzaam tot bij een totale cumulatieve dosis van 450 – 550 mg/m²; boven deze cumulatieve doses neemt het risico op ontwikkeling van CHF sterk toe en is het aanbevolen de maximale cumulatieve dosis van 550 mg/m² niet te overschrijden.

Risicofactoren voor cardiotoxiciteit zijn actieve of sluimerende cardiovasculaire ziekte, voorafgaande of tegelijk toegediende radiotherapie op het mediastinaal/pericardiaal gebied, voorafgaande therapie met andere anthracyclines of anthracenediones en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de samentrekking van het hart kunnen opheffen of van cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. trastuzumab) en een leeftijd boven de 70 jaar. Anthracyclines, waaronder doxorubicine, dienen niet samen met andere cardiotoxische geneesmiddelen toegediend worden tenzij de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig gecontroleerd wordt (zie rubriek 4.5). Patiënten die anthracyclines krijgen na stopzetting van een behandeling met andere cardiotoxische geneesmiddelen, voornamelijk deze met lange halfwaardetijden als trastuzumab, kunnen ook een groter risico lopen om een cardiotoxiciteit te ontwikkelen. De gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. Trastuzumab kan tot 7 maanden in de circulatie blijven. Daarom moeten artsen, indien mogelijk, antracycline-gebaseerde therapie vermijden tot 7 maanden na het stoppen van trastuzumab. Als er voor deze termijn anthracyclines worden gebruikt, wordt aanbevolen de hartfunctie zorgvuldig te controleren.

De hartfunctie moet nauwgezet gecontroleerd worden bij patiënten die hoge cumulatieve dosissen krijgen en patiënten met risicofactoren. Niettemin kan cardiotoxiciteit met doxorubicine optreden bij lagere cumulatieve dosissen onafhankelijk van het al of niet aanwezig zijn van deze risicofactoren.

Kinderen en adolescenten lopen een groter risico na toediening van doxorubicine een uitgestelde cardiotoxiciteit te ontwikkelen. Het is mogelijk dat vrouwen een groter risico lopen dan mannen. Vervolgevaluaties van het hart worden periodiek aanbevolen om het optreden van dit effect te controleren.

Het is waarschijnlijk dat de toxiciteit van doxorubicine en andere anthracyclines of anthracenediones additief is.

Hematologische toxiciteit

Doxorubicine kan aanleiding geven tot myelosuppressie (zie rubriek 4.8). Als er ernstige myelosuppressie aanwezig is, mag doxorubicine niet gebruikt worden; in dat geval moet de dosis verlaagd worden of de toediening uitgesteld worden.

Men moet ervoor zorgen dat een ernstige infectie en/of een episode van bloeding snel en doeltreffend kan behandeld worden. Bestaande infecties moeten behandeld worden vooraleer een behandeling met doxorubicine wordt gestart.

Hematologische profielen moeten bepaald worden vóór en gedurende iedere behandelingscyclus met doxorubicine, inclusief gedifferentieerde bepalingen van witte bloedcellen (WBC). Een dosisafhankelijke,

reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) is de meest uitgesproken uiting van doxorubicine-hematologische toxiciteit en is de meest voorkomende acute dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel. Leukopenie en neutropenie bereiken over het algemeen hun nadir tussen de 10^{de} en de 14^{de} dag na toediening; de aantallen WBC/neutrofielen keren gewoonlijk terug naar normale waarden tegen de 21^{ste} dag. Trombocytopenie en anemie kunnen ook optreden. Klinische gevolgen van ernstige myelosuppressie zijn koorts, infecties, sepsis/septicemie, septische shock, hemorragie, weefselhypoxie of overlijden.

Secundaire leukemie

Secundaire leukemie, met of zonder een preleukemische fase, werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met anthracyclines. Secundaire leukemie komt meer voor als deze geneesmiddelen worden toegediend in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische stoffen, als patiënten zwaar voorbehandeld werden met cytotoxische geneesmiddelen, of als de dosissen anthracyclines verhoogd werden. Deze leukemieën kunnen een latentieperiode hebben van 1 tot 3 jaar.

Gastro-intestinale stoornissen

Doxorubicine veroorzaakt misselijkheid en braken. Mucositis/stomatitis treedt over het algemeen spoedig na de start van de behandeling op, en kan in ernstige gevallen binnen enkele dagen evolueren tot mucosale ulceraties. De meeste patiënten herstellen hiervan in de derde week van de behandeling. Een anti-emetische profylaxe is aanbevolen.

Nota: Doxorubicine mag niet gebruikt worden in geval van inflammaties, ulceraties of diarree.

Leverfunctie

Het hepatobiliair systeem is de voornaamste eliminatieweg voor doxorubicine. Het totale serum bilirubine moet voor en tijdens de behandeling met doxorubicine worden bepaald. Bij patiënten met een verhoogd bilirubinegehalte kan de klaring van het geneesmiddel trager verlopen, waardoor de algehele toxiciteit toeneemt. Bij deze patiënten worden lagere doses aanbevolen (zie rubriek 4.2). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen geen doxorubicine krijgen (zie rubriek 4.3).

Tumorlyssyndroom

Doxorubicine kan hyperurikemie veroorzaken als gevolg van het uitgebreide purinekatabolisme dat gepaard gaat met de door het geneesmiddel veroorzaakte snelle lysis van neoplastische cellen (tumorlyssyndroom) in geval van hoge tumorlast. In deze omstandigheden moeten het urinezuurgehalte, het kaliumgehalte, het calciumfosfaatgehalte en het creatininegehalte in het bloed na de eerste behandeling worden geëvalueerd. Hydratatie, alkaliseren van de urine en profylaxe met allopurinol om hyperurikemie te voorkomen kunnen de mogelijke complicaties van het tumorlyssyndroom tot een minimum beperken.

Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie kunnen dosisverlagingen nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Combinatie met andere antitumorale chemotherapieën

Doxorubicine Teva kan de toxiciteit van andere antitumorale chemotherapieën versterken (zie rubriek 4.5). Verergering van cyclofosfamide-geïnduceerde hemorragische cystitis en verhoogde hepatotoxiciteit van 6-mercaptopurine werden gemeld. Toxiciteit geïnduceerd door bestraling (myocard, mucosa, huid en lever) werd eveneens gemeld.

Zoals met andere cytotoxische stoffen werden tromboflebitis en trombo-embolische fenomenen, inclusief pulmonair embolisme (in sommige gevallen fataal), gemeld bij het gebruik van doxorubicine (zie rubriek 4.8).

Carcinogenese, mutagenese en verstoring van de fertiliteit

Doxorubicine was genotoxisch en mutageen in in vitro- en in vivotesten. Doxorubicine kan infertiliteit veroorzaken tijdens de periode van toediening van het geneesmiddel (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Effecten op injectieplaats

Phlebosclerosis kan resulteren uit een injectie in een klein bloedvat of uit herhaalde injecties in dezelfde ader. Het risico op flebitis/tromboflebitis op de injectieplaats kan geminimaliseerd worden door de aanbevolen procedure te volgen (zie rubriek 4.2).

Extravasatie

Een verkeerde periveneuze injectie leidt tot lokale necrose en tromboflebitis. Een brandend gevoel in de regio van de infusienaald wijst op periveneuze toediening.

Als er extravasatie optreedt, moet de infusie of de injectie onmiddellijk stopgezet worden; de naald moet korte tijd ter plaatse gelaten worden en daarna verwijderd worden na een korte aspiratie.

In geval van extravasatie, start de intraveneuze infusie van dexrazoxan, niet later dan 6 uur na de extravasatie (zie de SPK van dexrazoxan voor de dosering en verdere informatie). Indien dexrazoxan tegenaangewezen is, is het aanbevolen om 99% dimethylsulfoxide (DMSO) lokaal aan te brengen op een zone die tweemaal zo groot is als de betrokken zone (4 druppels op 10 cm² huidoppervlak) en om dit driemaal per dag te herhalen gedurende een periode van niet minder dan 14 dagen. Indien nodig, moet een debridement overwogen worden. Omwille van het antagonistische mechanisme, moet de zone afgekoeld worden na applicatie van DMSO (vasoconstrictie vs. vasodilatatie), bijv. om de pijn te verminderen.

Gebruik DMSO niet bij patiënten die dexrazoxan krijgen om anthracycline-geïnduceerde extravasatie te behandelen.

Andere maatregelen werden controversieel behandeld in de literatuur en hebben geen duidelijke waarde.

Vaccins

Vaccins zijn niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Toediening van levende of levend-verzwakte vaccins aan door chemotherapeutica, waaronder doxorubicine, immunogecompromitteerde patiënten kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met levend vaccin dient te worden vermeden bij patiënten die doxorubicine krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen worden toegediend; de respons op dergelijke vaccins kan echter worden verminderd. Tijdens de behandeling met Doxorubicine Teva moeten de patiënten contact vermijden met personen die recent gevaccineerd zijn voor polio.

Toediening via intravesicale weg

Toediening van doxorubicine via intravesicale weg kan aanleiding geven tot symptomen van chemische cystitis (zoals dysurie, polyurie, nocturia, strangurie, hematurie, necrose van de blaaswand).

Speciale aandacht is nodig in geval van katheterproblemen (d.w.z. urethrale obstructie door een intravesicale tumor). Intravesicale toediening is gecontra-indiceerd voor tumoren die de blaas zijn binnengedrongen (voorbij T1).

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 18 mg natrium per 5 ml injectieflacon, overeenkomend met 0,9 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 35 mg natrium per 10 ml injectieflacon, overeenkomend met 1,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 89 mg natrium per 25 ml injectieflacon, overeenkomend met 4,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 354 mg natrium per 100 ml injectieflacon, overeenkomend met 17,7 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Doxorubicine is een belangrijk substraat van de cytochromen P450 CYP3A4 en CYP2D6 en van P-glycoproteïne (P-gp). Significante klinische interacties werden gemeld met remmers van CYP3A4, CYP2D6 en/of P-gp (bijv. verapamil), die tot een verhoging van de concentratie en het klinische effect van doxorubicine leiden. Omgekeerd kunnen inductoren van CYP3A4 (bijv. rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) en P-gp de plasmaconcentratie van doxorubicine verlagen, wat kan leiden tot een afname van de werkzaamheid.

Doxorubicinehydrochloride dat in combinatie met cyclosporine wordt gebruikt, kan een dosisaanpassing noodzakelijk maken. Bij gelijktijdige toediening van cyclosporine vermindert de klaring van doxorubicine met ongeveer 50%. De AUC van doxorubicine is met 55% verhoogd en die van doxorubicinol met 350%. Bij deze combinatie wordt een dosisverlaging van 40% van doxorubicine voorgesteld. Cyclosporine inhibeert, net als verapamil, zowel CYP3A4 als P-glycoproteïne, hetgeen de interactie en de daaruit voortvloeiende toename van bijwerkingen zou kunnen verklaren. Artikels uit de literatuur suggereren dat de toevoeging van cyclosporine aan doxorubicine leidt tot een ernstigere en langdurigere hematologische toxiciteit dan de toxiciteit van doxorubicine alleen. Een coma en/of epilepsieaanvallen werden eveneens beschreven bij gelijktijdige toediening van cyclosporine en doxorubicine.

Van cimetidine is ook aangetoond dat het de plasmaklaring vermindert en de AUC van doxorubicine verhoogt.

Doxorubicine wordt voornamelijk gebruikt in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen, waarbij additieve toxiciteit kan optreden vooral met betrekking tot de beenmerg- en hematologische effecten en de gastro-intestinale effecten (zie rubriek 4.4). Bovendien vereist het terzelfder tijd toedienen van doxorubicine met andere antitumormiddelen die als potentieel cardiotoxisch bekend staan (bijv. 5-fluorouracil, cyclofosfamide of paclitaxel) of met andere cardio-actieve producten (bijv. calciumantagonisten) een nauwgezette controle van de hartfunctie gedurende de hele behandeling.

Paclitaxel kan een verhoging van de plasmaconcentraties van doxorubicine en/of zijn metabolieten veroorzaken wanneer het voor doxorubicine toegediend wordt. Sommige gegevens geven aan dat een kleinere verhoging wordt geobserveerd wanneer doxorubicine voor paclitaxel toegediend wordt.

Het gebruik van trastuzumab in combinatie met anthracyclines (zoals doxorubicine) is geassocieerd met een hoog cardiotoxisch risico. Trastuzumab en anthracyclines mogen momenteel niet in combinatie worden gebruikt, behalve in goed gecontroleerd klinisch onderzoek met monitoring van de hartfunctie (zie rubriek 4.4).

(Voor)behandeling met geneesmiddelen die de functie van het beenmerg beïnvloeden (bijv. cytostatica, sulfonamiden, chlooramfenicol, fenytoïne, amidopyrinederivaten, antiretrovirale geneesmiddelen) kunnen leiden tot ernstige hematopoëtische stoornissen. De dosering van doxorubicine moet indien nodig aangepast worden. De toxische effecten van de behandeling met doxorubicine kunnen verhoogd zijn in combinatie met andere cytostatica (bijv. cytarabine, cisplatine, cyclofosfamide). Necrose van de dikke darm met massale bloedingen en ernstige infecties zijn gemeld bij combinatietherapieën met cytarabine.

De hepatotoxiciteit van doxorubicine kan versterkt zijn door andere hepatotoxische behandelingsmodaliteiten (bijv. 6-mercaptopurine).

Doxorubicine is een krachtig, radiosensibiliserend middel ("radiosensitizer"), en recall fenomenen geïnduceerd door dit geneesmiddel kunnen levensbedreigend zijn. Elke voorafgaande, gelijktijdige of latere radiotherapie kan de cardiotoxiciteit of de hepatotoxiciteit van doxorubicine verhogen.

De behandeling met doxorubicine kan leiden tot verhoogde serumspiegels van urinezuur; bijgevolg kan een dosisaanpassing van urinezuurverlagende middelen nodig zijn.

Doxorubicine kan de orale biodisponibiliteit van digoxine verminderen.

De absorptie van anti-epileptica (bijv. carbamazepine, fenytoïne, valproaat) is verminderd na gelijktijdig gebruik van doxorubicine hydrochloride.

Tijdens de behandeling met doxorubicine hydrochloride mogen de patiënten niet actief gevaccineerd worden en ze moeten ook contact vermijden met personen die recent gevaccineerd zijn voor polio.

Doxorubicine bindt zich aan heparine en 5-fluorouracil. Precipitaties en verlies van werking van beide stoffen zijn bijgevolg mogelijk. Zie rubriek 6.2 voor meer details.

In een klinische studie werden zowel verhogingen (21%-47%) als geen enkele verandering van de AUC van doxorubicine opgemerkt bij een gelijktijdige behandeling met 400 mg sorafenib tweemaal daags. Het klinische belang van deze vaststellingen is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Bij vrouwen kan doxorubicine infertiliteit veroorzaken tijdens de periode van toediening van het geneesmiddel.

Doxorubicine kan amenorroe veroorzaken. De ovulatie en de menstruatie lijken terug te keren na stopzetting van de behandeling, hoewel vroegtijdige menopauze kan optreden.

Mannen die behandeld worden met doxorubicine, krijgen de raad om geen kind te verwekken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling en om advies te vragen over cryoconservatie (of cryopreservatie) van sperma voor de behandeling omwille van de mogelijkheid van irreversibele infertiliteit als gevolg van de behandeling met doxorubicine.

Doxorubicine is mutageen en kan chromosomale schade in humane spermatozoa veroorzaken.

Oligospermie of azoöpermie kan permanent zijn; maar er werd gerapporteerd dat het aantal spermacellen in sommige gevallen terugkeert tot normale spiegels. Dit kan optreden meerdere jaren na stopzetting van de behandeling. Mannen die een behandeling met doxorubicine ondergaan, moeten doeltreffende contraceptiemethoden toepassen.

Zwangerschap

Doxorubicine mag niet toegediend worden tijdens de zwangerschap. Over het algemeen mogen cytostatica alleen toegediend worden tijdens de zwangerschap op strikte indicatie, en het voordeel voor de moeder moet afgewogen worden tegen de mogelijke risico's voor de foetus. In dierstudies toonde doxorubicine embryo-, foeto- en teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Mannen en vrouwen moeten doeltreffende contraceptiemethoden gebruiken gedurende en tot 6 maanden na de behandeling.

Vrouwen mogen niet zwanger worden gedurende en tot 6 maanden na de behandeling.

Borstvoeding

Er werd gerapporteerd dat doxorubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een risico voor de zuigeling kan niet uitgesloten worden. Aangezien het gebruik van doxorubicine tijdens de borstvoeding tegenaangewezen is, moet borstvoeding stopgezet worden tijdens een behandeling met doxorubicine (zie rubriek 4.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar aangezien misselijkheid en braken vaak voorkomen, moeten de patiënten ervoor gewaarschuwd worden om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De behandeling met doxorubicine veroorzaakt vaak bijwerkingen, en sommige van deze bijwerkingen zijn ernstig genoeg om een zorgvuldige monitoring van de patiënten te vereisen. De frequentie en de aard van de bijwerkingen worden beïnvloed door de snelheid van toediening en de dosering. Beenmergsuppressie is een acute dosisbeperkende bijwerking, maar ze is meestal voorbijgaand. Klinische gevolgen van beenmerg/hematologische toxiciteit door doxorubicine kunnen zijn: koorts, infecties, sepsis/septikemie, septische shock, bloedingen, weefselhypoxie of overlijden. Misselijkheid en braken, alsook alopecia worden waargenomen bij bijna alle patiënten.

De intravesicale toediening kan de volgende bijwerkingen veroorzaken: hematurie, vesicale en urethrale irritatie, strangurie en pollakisurie. Deze reacties zijn gewoonlijk matig ernstig en kortdurend.

De intravesicale toediening van doxorubicine kan soms hemorragische cystitis veroorzaken, waardoor de blaascapaciteit kan afnemen.

Extravasatie kan leiden tot ernstige cellulitis, blaarvorming, tromboflebitis, lymfangitis en lokale weefselnecrose die chirurgische maatregelen kan vereisen (waaronder huidenten).

De bijwerkingen worden hieronder vermeld, volgens systeem orgaanklasse en absolute frequentie (alle gerapporteerde fenomenen). De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak: Infectie.

Soms: Sepsis/septicemie.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Soms: Acute lymfatische leukemie.

Acute myeloïde leukemie.

Secundaire leukemie (soms) met of zonder een preleukemische fase werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met anthracyclines (waaronder doxorubicine). Secundaire leukemie treedt vaker op als het geneesmiddel wordt toegediend in combinatie met DNA-verstorende cytostatica (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Myelosuppressie waaronder leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie.

Myelosuppressie is één van de dosisbeperkende bijwerkingen en kan ernstig zijn. Ze manifesteert zich vooral door de daling van het aantal leukocyten. Leukopenie werd waargenomen bij bijna 75% van de patiënten met een adequate beenmergreserve die behandeld werden met 60 mg/m² BSA om de 21 dagen. Hoewel minder vaak, werden ook trombocytopenie, neutropenie en anemie gerapporteerd. Superinfecties (zeer vaak) en bloedingen werden ook waargenomen in verband met het optreden van beenmergsuppressie. De myelosuppressie culmineert meestal 10 tot 14 dagen na de toediening van doxorubicine en verdwijnt in de meeste gevallen tussen de 21^{ste} en de 28^{ste} dag. Als ze optreedt, wordt in dezelfde periode ook trombocytopenie of anemie waargenomen, maar deze is gewoonlijk minder ernstig (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reacties.

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: Warmteopwellingen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Verminderde eetlust.

Zeer zelden: Hyperuricemie.

Oogaandoeningen

Vaak: Conjunctivitis

Niet bekend: Keratitis, toegenomen traansecretie.

Hartaandoeningen

Zeer vaak: Cardiotoxiciteit.

Vaak: Levensbedreigende congestieve (dilatatie) cardiomyopathie (na een cumulatieve dosis van 550 mg/m²).

Sinus tachycardie, ventriculaire tachycardie, tachyarritmie, supraventriculaire en ventriculaire extrasystolen, bradycardie, aritmie

Asymptomatische afname van de linkerventrieklejectiefractie

Zeer zelden: Niet-specifieke ECG veranderingen (ST veranderingen, lage voltage, lange QT intervallen). Geïsoleerde gevallen van levensbedreigende aritmieën, acute linkerventrikelsufficiëntie, pericarditis, fataal pericarditis-myocarditis syndroom. Atrioventriculaire blok, bundeltakblok.

Doxorubicine is cardiotoxisch. Het risico dat de cardiotoxische bijwerkingen manifest worden, is verhoogd tijdens en na radiotherapie van de mediastinale regio, na voorbehandeling met potentieel cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclines, cyclofosfamide), en bij bejaarde patiënten (ouder dan 70 jaar) en patiënten met manifeste arteriële hypertensie. (Zie rubriek 4.4).

Het cardiotoxisch effect van doxorubicine kan zich in twee types manifesteren:

Acute type

Bijwerkingen van het acute type treden meestal op binnen de eerste 24 tot 48 uur na het begin van de behandeling, zijn niet dosisafhankelijk en worden gekenmerkt door de volgende symptomen: tijdelijke aritmie (vaak), in het bijzonder sinustachycardie (vaak), en supraventriculaire en ventriculaire extrasystolen. Ze worden (zeer zelden) gekenmerkt door niet-specifieke ECG veranderingen (ST veranderingen, laag voltage, en lange QT intervallen).

Deze veranderingen zijn gewoonlijk reversibel en hun optreden is geen contra-indicatie voor het herhaaldelijk gebruik van doxorubicine. Maar levensbedreigende aritmieën kunnen optreden tijdens, of enkele uren na het gebruik van doxorubicine; in geïsoleerde gevallen werd acute linkerventrikelsufficiëntie, pericarditis of fataal pericarditis-myocarditis syndroom gerapporteerd.

Vertraagde type

Bijwerkingen van het vertraagde type zijn manifestaties van dosisafhankelijke cumulatieve orgaan toxiciteit, die meestal irreversibel en vaak levensbedreigend is. Ze manifesteren zich vaak als congestieve (dilatatie) cardiomyopathie waarbij de tekens van linkerventrikelsufficiëntie zich manifesteren binnen enkele maanden na stopzetting van de behandeling. De cardiotoxiciteit kan echter pas voor de eerste maal manifest worden enkele jaren na stopzetting van de behandeling; haar incidentie stijgt met de totale cumulatieve dosis (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Vaak:	Bloeding.
Soms:	Trombo-embolie.
Niet bekend:	Shock. Tromboflebitis. Flebitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend:	Bronchospasmen.
--------------	-----------------

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Gastro-intestinale stoornissen. Diarree. Misselijkheid en braken. Mucositis, stomatitis, oesofagitis, colitis.
Vaak:	Buikpijn.
Soms:	Gastro-intestinale bloedingen. Necrose van de dikke darm met massieve bloedingen en ernstige infecties in combinatietherapieën met cytarabine.
Zeer zelden:	Maagerosies/-ulcera. Ulceratie van de slijmvliezen (mond, farynx, oesofagus, gastro-intestinale tractus). Hyperpigmentatie van het mondslijmvlies.

Het emetogeen vermogen van doxorubicine is hoog; relatief ernstige misselijkheid en braken komen voor bij ongeveer 80% van de patiënten op de eerste dag van de behandeling, maar ook later, wanneer er geen profylactische medicatie wordt verstrekt (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend:	Hepatotoxiciteit (die soms evolueert naar cirrose). Voorbijgaande stijging van leverenzymen.
--------------	---

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak:	Alopecia (dosisafhankelijk en in de meeste gevallen reversibel). Roodheid. Fotosensibilisatie. Palmaire-plantaire erythrodysesthesiesyndroom.
Vaak:	Lokale overgevoelighedsreacties in het stralingsgebied ("radiation recall reaction": laattijdige reacties op bestraling). Pruritus. Urticaria. Uitslag (exantheem). Hyperpigmentatie van huid en nagels.
Zelden:	Onycholysis. Extravasatie (kan leiden tot ernstige cellulitis, blaarvorming, tromboflebitis, lymfangitis, en lokale weefselnecrose).
Zeer zelden:	Acrale erythemen. Blaarvorming.
Niet bekend:	Actinische keratose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:	Artralgie.
--------------	------------

Nier- en urinewegaandoeningen

- Zeer vaak: Rode verkleuring van de urine.
Vaak: Dysurie.
Chemische cystitis na intravesicale toediening (met dysurische klachten zoals blaasirritatie, urethrale irritatie, dysurie, strangurie, pollakisurie, hematurie, blaasspasmen, hemorragische cystitis).
Zeer zelden: Acute nierinsufficiëntie (geïsoleerde gevallen).
Hyperuricemie en latere urinezuur nefropathie als gevolg van massieve tumorlyse.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

- Zeer zelden: Amenorroe.
Oligospermie.
Azoöspermie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Zeer vaak: Pyrexie.
Asthenie.
Koude rillingen.
Soms: Dehydratatie.
Zelden: Duizeligheid.
Reacties op de injectieplaats (lokale erythemateuze reacties langs de vene, pijn, flebitis, flebosclerose).
Niet bekend: Malaise.

Onderzoeken

- Zeer vaak: Verminderde ejectiefractie, ECG-abnormaliteiten, abnormaliteiten in de transaminasespiegels, gewichtstoename (gemeld bij patiënten met borstkanker in vroeg stadium die een adjuvante doxorubicine bevattende therapie krijgen (test NSABP B-15)).

Chirurgische en medische verrichtingen

- Niet bekend: Stralingsletsels (huid, longen, oesofagus, gastro-intestinale mucosa, hart) die reeds aan het genezen zijn, kunnen terugkeren na de toediening van doxorubicine.

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 - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Een acute overdosering met doxorubicine kan resulteren in ernstige beenmergdepressie (voornamelijk leukopenie en trombocytopenie), over het algemeen 10-14 dagen na de overdosis, gastro-intestinale toxische effecten (voornamelijk mucositis) en acute cardiale afwijkingen, die zich binnen 24 uur kunnen voordoen. De behandeling omvat intraveneuze antibiotica, transfusie van granulocyten en trombocyten en behandeling van de gastro-intestinale symptomen en de effecten op het hart. Het kan nodig zijn om de patiënt over te brengen naar een kiemvrije kamer en het gebruik van een hemopoëtische groeifactor kan overwogen worden.

Eenmalige doses van 250 mg en 500 mg doxorubicine zijn dodelijk gebleken.

Chronische overdosering, wanneer de totale cumulatieve dosis 550 mg/m² overschrijdt, verhoogt het risico op cardiomyopathie en kan resulteren in hartfalen, dat op de gebruikelijke wijze moet worden behandeld.

Vertraagd hartfalen kan tot zes maanden na de overdosering optreden.

Een hemodialytische behandeling is waarschijnlijk nutteloos bij intoxicaties met doxorubicine omdat doxorubicine een zeer groot distributievolume heeft en slechts 5% van een dosis wordt geëlimineerd via de nieren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anthracyclines en aanverwante stoffen, ATC code: L01D B01

Doxorubicine behoort tot de groep van de anthracyclines en is een cytostatisch antibioticum dat geïsoleerd werd uit culturen van *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Het wordt nu semi-synthetisch bereid vanuit daunorubicine. Doxorubicine is een sterk weefselirritans.

De biologische activiteit van doxorubicine wordt toegeschreven aan zijn DNA-bindende eigenschap, die leidt tot inhibitie van het enzymesysteem, dat vitaal is voor de DNA-replicatie en de DNA-transcriptie. De blokkering van de celcyclus lijkt maximaal te zijn tijdens de S fase en de mitose, maar inhibitie werd ook waargenomen tijdens andere fasen van de celcyclus.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt de eliminatie van doxorubicine gekenmerkt door een trifasische eliminatie vanuit het plasma met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Het distributievolume bedraagt ongeveer 25 L/kg. De graad van proteïnebinding in het plasma bedraagt ongeveer 70%.

De hoogste geneesmiddelenconcentraties worden bekomen in de long, de lever, de milt, de nier, het hart, de dunne darm en het beenmerg. Doxorubicine passeert niet doorheen de bloedhersenbarrière.

Doxorubicine wordt snel gemetaboliseerd, en de belangrijkste metaboliet is de minder actieve 13-dihydroderivaat doxorubicinol. Binnen de 5 dagen wordt ongeveer 5% teruggevonden in de urine, terwijl 40-50% binnen de 7 dagen wordt uitgescheiden via de gal. Een verminderde leverfunctie leidt tot een tragere eliminatie van de stof.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

Dierstudies in de literatuur tonen aan dat doxorubicine de fertiliteit beïnvloedt, embryo- en foetotoxisch en teratogeen is. Andere gegevens tonen aan dat doxorubicine mutageen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (E507)
Natriumhydroxide (E524)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Doxorubicine mag niet gemengd worden met heparine, aangezien dit zal leiden tot precipitatie. Tot er gedetailleerde compatibiliteitsinformatie over de mengbaarheid beschikbaar is, mag Doxorubicine Teva niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Onverenigbaarheden met de volgende producten werden gemeld:
Aminofylline, cefalotine, dexamethason, fluorouracil, hydrocortison.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon voor opening
24 maanden

Na eerste opening
Onmiddellijk gebruiken na eerste opening

Na verdunning
De chemische en fysische stabiliteit na verdunning tot een concentratie van 0,5 mg/ml in 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie of in 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie werd aangetoond gedurende 7 dagen indien bewaard ter bescherming tegen licht bij kamertemperatuur (15-25°C) en bij 2-8°C.
Na verdunning tot de concentratie van 0,05 mg/ml dient de verdunde oplossing onmiddellijk gebruikt te worden.

Vanuit microbiologisch standpunt is het aanbevolen om het product onmiddellijk te gebruiken. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijnen en de voorwaarden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; ze mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning plaatsvindt onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doxorubicine Teva 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in injectieflacons van 5 ml (10 mg), 10 ml (20 mg), 25 ml (50 mg) of 100 ml (200 mg) die een rode, heldere, steriele oplossing bevatten.

Primair verpakkingsmateriaal: Injectieflacons met een nominaal volume van 5, 10, 25 of 100 ml, kleurloos glas type I (Ph.Eur.), met een chlorobutyl-rubberen stop aan de onderkant voorzien van een inerte fluoropolymeer (PTFE) coating, met een aluminiumzegel bedekt met een gekleurde polypropyleenschijf.

Verpakkingsgrootten voor de verkoop: Dozen met één injectieflacon van 5, 10, 25 of 100 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Doxorubicine Teva kan ook toegediend worden als een intraveneuze infusie verdund in het concentratie-interval van 0,05 mg/ml tot 0,5 mg/ml in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie of in 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie met behulp van non-PVC-infusiezakken.

Het personeel moet getraind worden in de goede technieken voor de manipulatie van cytotoxische geneesmiddelen. Zwangere medewerkers mogen niet werken met dit geneesmiddel. Medewerkers die dit en alle cytotoxische geneesmiddelen bereiden, moeten beschermende kleding dragen: beschermende bril, schort, wegwerphandschoenen en maskers.

Als Doxorubicine Teva in contact komt met de huid of de slijmvliezen, moet de blootgestelde zone grondig gewassen worden met zeep en water. Als de stof in de ogen terechtkomt, spoelen met water of een steriele fysiologische zoutoplossing, en daarna een oftalmoloog raadplegen.

Na gebruik dienen de injectieflacons en injectiematerialen, met inbegrip van de handschoenen, vernietigd te worden volgens de regels voor cytostatica.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Inactivatie van gemorst of gelekt geneesmiddel kan verkregen worden met 1% natriumhypochloriet oplossing of eenvoudigweg met een fosfaatbuffer (pH>8) totdat de oplossing ontkleurd is. Alle reinigingsmaterialen moeten verwijderd worden zoals hoger vermeld.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Duitsland

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

5 ml (10 mg): BE353832
10 ml (20 mg): BE353841
25 ml (50 mg): BE353857
100 ml (200 mg): BE353866

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1/12/2009
Datum van laatste verlenging: 16/08/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
doxorubicineteva-SKPN-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26
Datum van herziening van de SKP: 05/2026.
Goedkeuringsdatum FAGG : 05/2026.