

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**  
**Bladzijde : 1**

**BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER**

**Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH, concentraat voor oplossing voor infusie**  
doxorubicinehydrochloride

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. WAT IS DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH EN WAARVOOR WORDT DIT MEDICIJN GEBRUIKT?**

Het werkzame bestanddeel in uw medicijn is Doxorubicinehydrochloride. Doxorubicine behoort tot een groep van anti-tumor- (anti-kanker-) medicijnen die antracyclinen wordt genoemd. Doxorubicine beschadigt de tumor- (kanker-) cellen en zorgt ervoor dat deze niet verder kunnen groeien.

Doxorubicine wordt gebruikt bij de behandeling van:

- Borstkanker
- Botkanker (osteosarcoom) toegediend voor- en na een operatie
- Kanker van de weke delen (gevorderd weke-delen-sarcoom bij volwassenen)
- Longkanker (kleincellige longkanker)
- Kanker van het lymfweefsel (Hodgkin- en non-Hodgkin-lymfoom)
- Bepaalde vormen van bloedkanker (acute lymfatische- of myeloblastische leukemie)
- Beenmergkanker (multipel myeloom)
- Kanker van het baarmoederslijmvlies (gevorderde of opnieuw optredende endometriumkanker)
- Schildklierkanker (gevorderde papillaire/folliculaire schildklierkanker, anaplastische schildklierkanker)
- Bepaalde vormen van blaaskanker (lokaal gevorderd of uitgezaaid stadium). Het wordt ook intravesicaal (in de blaas) bij vroege (oppervlakkige) blaaskanker gebruikt om terugkeer van blaaskanker na een operatie te voorkomen.

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 09 november 2022**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Bladzijde : 2**

- Opnieuw opgetreden ovariumkanker
- Bepaalde vormen van nierkanker bij kinderen (Wilm's tumor)
- Kanker van het zenuwstelsel bij kinderen (gevorderd neuroblastoom).

Doxorubicine wordt ook gebruikt in combinatie met andere medicijnen tegen kanker.

Omdat Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH een medicijn tegen kanker is, wordt het bij u toegediend op een speciale afdeling en onder de supervisie van een arts die gespecialiseerd is in het gebruik van medicijnen tegen kanker. Het afdelingspersoneel zal u uitleggen waarop u vooral moet letten tijdens en na de behandeling. Deze bijsluiter kan u hieraan helpen herinneren.

## **2. WANNEER MAG U DIT MEDICIJN NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?**

### **Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor doxorubicinehydrochloride, andere vergelijkbare medicijnen die antracyclinen of antrachinonen worden genoemd, of voor een van de andere stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U geeft borstvoeding.

### **U mag geen Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH intraveneus (in een ader) toegediend krijgen als**

- u verminderde aanmaak van bloedcellen heeft, verminderd functioneren van het beenmerg (myelosuppressie) of ontsteking van de mond (stomatitis) door eerdere behandeling met medicijnen tegen kanker en/of met bestraling
- u een infectie heeft
- u een ernstig verminderde leverfunctie heeft
- u problemen heeft met uw hart (ernstige hartritmestoornissen, verlaagde hartfunctie, (eerdere) hartaanval, ontsteking van het hart). Dit kunnen problemen zijn die plotseling optreden en die van korte duur maar ernstig kunnen zijn
- u eerder behandeld bent met doxorubicine of vergelijkbare medicijnen tegen kanker zoals danorubicine, epirubicine, idarubicine en/of andere medicijnen die tot de groep van antracyclinen en antrachinonen behoren en daarvan de maximale dosering heeft gekregen (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere medicijnen?').

### **U mag geen Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH intravesicaal (in de blaas) toegediend krijgen als**

- de kanker naar uw blaaswand is uitgezaaid
- u een urineweginfectie heeft
- u een blaasontsteking heeft
- er problemen zijn geweest bij het gebruik van een katheter (een slangetje dat in de blaas wordt aangebracht om urine af te voeren)

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 3**

- u bloed in uw urine heeft (hematurie).

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?**

Wees extra voorzichtig met Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH en laat het uw arts weten voordat u begint aan de behandeling als

- u een oudere bent of overgewicht heeft
- u een hartziekte heeft of ooit heeft gehad
- u levende of verzwakte vaccinaties heeft gehad of deze binnenkort krijgt
- u lever- of nierproblemen heeft
- u een ziektegeschiedenis van beschadiging van uw beenmerg heeft
- u bestraald bent in de borstholte (mediastinum)
- u behandeld bent geweest met vergelijkbare medicijnen tegen kanker (of andere antracyclinen of antrachinonen).

Belangrijke informatie over Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH

- Doxorubicine kan onvruchtbaarheid bij mannen en vrouwen veroorzaken, die blijvend kan zijn (zie ook 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- Als u een stekend of brandend gevoel heeft op de injectieplaats, kan dit komen door het lekken van doxorubicine uit de ader. Als dit bij u optreedt, moet u dit aan uw arts vertellen, omdat de behandeling dan onmiddellijk via een andere ader zal worden gegeven en het getroffen gebied zorgvuldig zal worden gecontroleerd.
- Uw urine kan roodachtig worden tijdens behandeling met Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH.
- Tijdens behandeling met Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH kunt u last krijgen van ernstige misselijkheid, braken en ontsteking van het mond- of neusslijmvlies. Als u een van deze symptomen heeft, vertel dit dan direct aan uw arts. Hij zal u de noodzakelijke behandeling geven.
- Vaccinatie tijdens behandeling met Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH wordt niet aanbevolen. U moet ook contact vermijden met mensen die recent tegen polio zijn ingeënt.

Uw arts zal voor en tijdens behandeling met Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH:

- Uw bloedtelling willen controleren voor elke behandelingscyclus omdat behandeling met doxorubicine waarschijnlijk uw beenmerg beschadigt, waardoor de hoeveelheid witte bloedcellen afneemt en u gevoeliger voor infecties en bloeding kunt zijn. Als er een ernstige schade aan uw beenmerg is, zal uw arts de behandeling verkorten, stoppen of opschorten.
- Uw longen en borstkas willen controleren om er zeker van te zijn dat uw longen goed functioneren tijdens de behandeling.
- Een electrocardiogram (ECG) willen maken, om uw hartwerking vast te leggen, voor het starten van de behandeling met doxorubicine en tijdens de hele behandeling omdat doxorubicine mogelijk ontsteking van de hartspieren veroorzaakt (cardiomyopathie). In het bijzonder kan dit optreden als u een ziektegeschiedenis van hartziekte heeft, als u ouder bent dan 70 jaar of als u jonger bent dan 15 jaar, als u eerder met doxorubicine bent behandeld (of met andere gerelateerde antracyclinemedicijnen) of als u bestraald bent in de borstholte. Een totale dosis van 450-550 mg/m<sup>2</sup> mag niet overschreden worden, omdat bij hogere doses het risico op hartfalen aanzienlijk toeneemt, in het bijzonder bij kinderen en bij patiënten met een geschiedenis van hartziekte. Bij

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 4**

- kinderen wordt als maximale totale dosis gewoonlijk 300 mg/m<sup>2</sup> (jonger dan 12 jaar) tot 450 mg/m<sup>2</sup> (ouder dan 12 jaar) beschouwd. Voor zuigelingen en kleuters kan de maximale totale dosis zelfs nog lager zijn. Uw arts zal ook andere testen willen uitvoeren om uw hartfunctie te controleren.
- De urinezuurhoeveelheden in uw bloed willen controleren en zich ervan verzekeren dat u voldoende vocht inneemt omdat doxorubicine de hoeveelheid urinezuur in het bloed kan verhogen (hyperurikemie).
  - Uw mond en keel regelmatig willen controleren tijdens de behandeling omdat doxorubicine veranderingen aan het mond- en keelslijmvlies kan veroorzaken.
  - Uw nierfunctie controleren. Een dosisverlaging kan nodig zijn.
  - Uw leverfunctie controleren (door middel van bloedtesten). Een verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn in het geval dat uw leverfunctie verminderd is.
  - Uw algehele gezondheid willen controleren omdat doxorubicine niet gebruikt mag worden als u een ontsteking, zweren of diarree heeft. Elke infectie zal door uw arts behandeld worden voordat u Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH krijgt toegediend.

**Gebruikt u nog andere medicijnen?**

Gebruikt u naast Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Informeer uw arts als u

- bent behandeld met een ander antracyclinemedicijn of andere medicijnen die uw hart kunnen beschadigen zoals 5-fluorouracil, cyclofosfamide of paclitaxel (anti-kanker medicijnen) of medicijnen die de hartfunctie nadelig beïnvloeden (zoals calciumantagonisten, bijv. verapamil)
- bent behandeld of als u behandeld moet worden met trastuzumab (anti-kanker medicijn) omdat uw arts uw hartfunctie zal moeten controleren
- bent behandeld met 6-mercaptopurine (anti-kanker medicijn), het risico op bijwerkingen van de lever is verhoogd
- bent behandeld met medicijnen die de functies van het beenmerg nadelig beïnvloeden zoals cytostatische medicijnen (bijv. cytarabine, cisplatine of cyclofosfamide), sulfonamides (tegen infecties), chlooramfenicol (tegen infecties), fenytoïne (tegen epilepsie), amidopyrinederivaten (tegen pijn en ontsteking), antiretrovirale medicijnen (tegen AIDS). Dit kan leiden tot beenmergbeschadiging, waardoor daling van het aantal bloedcellen optreedt
- ciclosporine gebruikt (om de natuurlijke afweer tegen te gaan) of cimetidine (tegen maagzweren), de hoeveelheid doxorubicine in het bloed kan dan toenemen. Uw arts kan dosisverlaging overwegen
- fenobarbital gebruikt (tegen epilepsie) of rifampicine (antibioticum), de hoeveelheid doxorubicine in het bloed kan afnemen en een verlaagde werking van Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH tot gevolg hebben
- bestraald wordt of bent bestraald, want de bijwerkingen kunnen dan toenemen
- cyclofosfamide heeft gebruikt (anti-kanker medicijn), de kans op bijwerkingen van de blaas (hemorragische cystitis, een infectie van de blaas die soms gepaard gaat met bloed in de urine) neemt dan toe
- wordt behandeld of bent behandeld met paclitaxel (anti-kanker medicijn), de werking of bijwerkingen

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 09 november 2022**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Bladzijde : 5**

- van doxorubicine kunnen dan toenemen
- urinezuurverlagende medicijnen inneemt. Dosisaanpassingen van deze medicijnen kunnen noodzakelijk zijn aangezien doxorubicine verhoogde hoeveelheid urinezuur in uw bloed kan veroorzaken
  - digoxine gebruikt (voor het hart). De werking van digoxine kan afnemen
  - medicijnen gebruikt om epilepsie te behandelen zoals fenytoïne, carbamazepine, valproaat. De werking van deze medicijnen kan afnemen
  - medicijnen gebruikt waaronder Sint-Janskruid
  - ook met heparine behandeld wordt (gebruikt om bloedstolling tegen te gaan) of 5-fluorouracil (anti-kanker medicijn). Bij toediening via dezelfde infusie kan doxorubicine zich aan deze medicijnen binden en verlies van werking van de medicijnen is dan mogelijk
  - sorafenib gebruikt (voor lever- en gevorderde nierkanker die niet behandeld kan worden door middel van een operatie).

**Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Als u een vrouw bent, mag u niet zwanger worden tijdens behandeling met doxorubicine of tot 6 maanden na de behandeling.

U mag doxorubicine niet toegediend krijgen als u zwanger bent.

Als u een man bent, moet u geschikte maatregelen nemen om te voorkomen dat uw partner zwanger raakt tijdens uw behandeling met doxorubicine of tot 6 maanden na de behandeling. Mannen en vrouwen moeten daarom effectieve voorzorgsmaatregelen treffen gedurende de behandeling en tot 6 maanden na de behandeling.

Omdat doxorubicine blijvende onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wordt u geadviseerd de mogelijkheid van het invriezen van sperma met uw arts te bespreken voordat de behandeling wordt gestart (cryo-preservatie of cryo-conservering).

Borstvoeding moet gestopt worden voor de duur van de behandeling met Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH. Een deel van het medicijn kan namelijk in de moedermelk komen en mogelijk schadelijk zijn voor uw kind.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen voertuig, gebruik geen gereedschap en/of bedien geen machines als u zich niet goed voelt door misselijkheid, overgeven of duizeligheid.

**Doxorubicine hydrochloride PCH bevat natrium**

Dit medicijn bevat 18 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 5 ml. Dit komt overeen met 0,9% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit medicijn bevat 35 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 10 ml. Dit komt overeen met 1,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 6**

Dit medicijn bevat 89 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 25 ml. Dit komt overeen met 4,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit medicijn bevat 354 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 100 ml. Dit komt overeen met 17,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

### **3. HOE WORDT DIT MEDICIJN GEBRUIKT?**

Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH wordt door een arts aan u toegediend. Uw arts kan bij u een aantal onderzoeken uitvoeren, zoals bloedtesten, ECG enz. voordat met de behandeling gestart wordt of tijdens de behandeling om de toe te dienen dosis van Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH te bepalen.

Doxorubicine zal bij u worden toegediend in uw ader, via een intraveneus (in de ader) infuus of in uw blaas.

De bereiding en toediening van uw medicijn mogen alleen door geoefende beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg in een ziekenhuis plaatsvinden.

De dosis is afhankelijk van uw leeftijd (de dosis kan verlaagd worden bij kinderen en oudere patiënten), grootte en algemene medische toestand. De dosis is ook afhankelijk van elke andere behandeling die u voor uw kanker heeft gehad. Uw arts zal uw lichaamsoppervlak in vierkante meters (m<sup>2</sup>) berekenen. Het medicijn zal elke 3 weken aan u worden toegediend gedurende 6 tot 12 maanden.

Bij toediening in de blaas kan de dosis met intervallen van 1 week tot 1 maand worden toegediend. De precieze duur van uw behandeling is afhankelijk van uw conditie.

#### *Patiënten met nier- of leveraandoeningen*

Als u problemen met uw nier- of leverfunctie heeft, kan verlaging van de dosis nodig zijn.

#### **Heeft u teveel van dit medicijn toegediend gekregen?**

Omdat een arts uw medicijn aan u toedient, is het onwaarschijnlijk dat u een overdosis krijgt. Als u echter twijfelt, moet u dit *onmiddellijk* aan uw arts of verpleegkundige laten weten.

De verschijnselen van een overdosis Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH zijn: ontsteking van maag en darmen (in het bijzonder het slijmvlies), hartproblemen en ernstige schade aan het beenmerg (myelosuppressie). Dit kan gepaard gaan met een verhoogd risico op bloeding en blauwe plekken en een verhoogde kans op infecties (leukopenie).

Behandeling zal in het ziekenhuis plaatsvinden en bestaan uit toediening van antibiotica, bloedtransfusies (speciaal witte bloedcellen en bloedplaatjes) en behandeling van bijwerkingen. Het is mogelijk dat u naar een steriele kamer wordt overgeplaatst. Als u hartproblemen krijgt, moet een hartspecialist (cardioloog) u onderzoeken. Hartproblemen kunnen tot zes maanden na een overdosis optreden.

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 7**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:**

- Duizeligheid, koorts, kortademigheid met benauwd gevoel op de borst of keel, of jeukende uitslag. Dit type allergische reactie kan heel erg zijn.
- Zich moe en lusteloos voelen. Dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede).
- Koorts of andere klachten van een infectie. Dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal witte bloedcellen (die infecties bestrijden).
- Makkelijk blauwe plekken of bloedingen krijgen. Dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal bloedplaatjes in uw bloed (dit zijn de cellen die helpen met de bloedklontering).

**Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Misselijkheid, overgeven, stoornissen van de spijsvertering, diarree
- Haaruitval (omkeerbaar)
- Roodkleuring van de urine
- Beenmergschade (myelosuppressie) inclusief een verlaging van het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes, waardoor infecties gemakkelijker optreden en het risico op bloeding en blauwe plekken toeneemt
- Bloedarmoede (verlaging van het aantal rode bloedcellen waardoor de huid bleek kan worden en zwakte kan optreden of kortademigheid)
- Beschadiging van de hartspier (cardiotoxiciteit). De kans hierop is verhoogd als de patiënt bestraald wordt of andere medicijnen gebruikt die schadelijk zijn voor het hart, als de patiënt een oudere is of als de patiënt verhoogde bloeddruk heeft. Effecten kunnen kort na de behandeling optreden of worden enkele jaren later waargenomen.
- Ontsteking van het slijmvlies van de neus, mond of vagina (mucositis)
- Ontsteking of zweervorming van het mondslijmvlies (stomatitis), neus of keel (oesofagitis) bijv. mondzweren en koude pijnen
- Ontsteking van de dikke darm (colitis)
- Gevoeligheid van de huid voor kunstmatig of natuurlijk licht (fotosensitiviteit), rode huid
- Koorts, verlies of gebrek aan lichaamskracht, zwakte, onvermogen (asthenie), rillingen
- Afgenomen eetlust
- Infectie
- Rood worden, zwelling, gevoelloosheid, pijn en tintelingen in de handpalmen en voeten (palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom)

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 09 november 2022**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Bladzijde : 8**

- Veranderingen in het ECG (elektrocardiogram)
- Veranderingen in de hoeveelheid leverenzymen (transaminasen)
- Gewichtstoename bij patiënten met vroege borstkanker.

**Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Bloedvergiftiging (sepsis/septikemie)
- Hartritmestoornissen (onregelmatige hartslag, versnelde hartslag, verlaagde hartslag), samentrekking van de hartkamers, verlaging in de hoeveelheid bloed dat door het hart door het lichaam wordt gepompt, verslechtering van de functie van de hartspieren (cardiomyopathie) die levensbedreigend kan zijn
- Ontsteking van het buitenste oogvlies (conjunctivitis)
- Buikpijn
- Bloedingproblemen (hemorrhagie)
- Plaatselijke allergische reacties op de plaats waar u bestraald bent geweest (zogenoemde bestralings-recall reactie)
- Jeuk
- Huiduitslag (exantheem), netelroos (urticaria)
- Donkere vlekken van de huid en nagels (hyperpigmentatie).

Na toediening in de blaas, kunnen de volgende bijwerkingen waargenomen worden:

- Moeite met plassen, pijn of een brandend gevoel bij het plassen (urineren)
- Verlaagde hoeveelheid urine
- Vaker moeten plassen
- Krampen van de blaas
- Ontsteking in de blaas waardoor soms bloed in de urine kan voorkomen
- Lokale bijwerkingen bij toediening in de blaas, zoals blaasontsteking (chemische cystitis).

**Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):**

- Doxorubicine in combinatie met andere medicijnen tegen kanker kan bepaalde vormen van bloedkanker veroorzaken (leukemie). Deze vormen van kanker kunnen een aantal jaar na behandeling ontstaan
- Maag- of darmbloeding
- Zweren en mogelijk afsterven van weefselcellen (necrose) van de dikke darm met bloeding en infecties in combinatie met cytarabine (medicijn tegen kanker)
- Embolie (bloedstolsel in een bloedvat)
- Uitdroging (dehydratie).

**Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):**

- Loslating van de nagels (onycholysis)
- Duizeligheid
- Reacties op de injectieplaats inclusief jeuk, huiduitslag en pijn, ontsteking van de ader (flebitis), verdikking of verharding van de wand van de ader (flebosclerose)



**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 09 november 2022**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Bladzijde : 9**

- Ernstige allergische reactie wat ademhalingsmoeilijkheden of duizeligheid veroorzaakt (anafylactische reactie)
- Een stekend of branderig gevoel op de toedieningsplaats in verband met het uit het bloedvat lekken van het medicijn. Dit kan leiden tot de dood van lokale weefselcellen en vereist een passende behandeling, in sommige gevallen chirurgische maatregelen.

**Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):**

- Hartritmestoornissen (niet gespecificeerde ECG-veranderingen)
- Geïsoleerde gevallen van levensbedreigende onregelmatige hartslag (aritmie), linkszijdig hartfalen, ontsteking van het hartzakje waardoor pijn op de borst en ophoping van vocht rond het hart optreden (pericarditis-myocarditis), verlies van zenuwimpulsen van het hart (atrioventriculair blok, bundeltakblokkade)
- Zweren in het slijmvlies van de mond, keel, slokdarm, maag of darmen, verkleuring (pigmentatie) van het mondslijmvlies
- Zwelling en gevoelloosheid van de handen en voeten (acrale erythemen), blaarvorming
- Aandoening waarbij de nier stopt met functioneren (acuut nierfalen)
- Abnormaal hoge urinezuurhoeveelheden in het bloed (hyperurikemie) wat jicht, nierstenen of nierschade kan veroorzaken door snelle tumorafbraak
- Uitblijven van menstruaties (amenorroe)
- Vruchtbaarheidsproblemen bij mannen (vermindering of gebrek aan actief sperma)
- Blozen in het gelaat.

**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):**

- Kortademigheid door kramp van de spieren van de ademhalingswegen (bronchospasmen)
- Tijdelijke verhoging van leverenzymen
- Ernstige leverbeschadiging welke soms progressief kan verlopen tot permanente schade aan normaal leverweefsel (cirrose)
- Ontsteking van het oppervlak van het hoornvlies (keratitis), verhoogde traanproductie
- Ernstige pijn en zwelling in de gewrichten
- Bestralingsschade (aan de huid, longen, keel, slokdarm, maag- en darmslijmvlies, hart) die reeds genezen is kan opnieuw optreden bij behandeling met doxorubicine
- Dikke, kale of korstachtige plekken op de huid (actinine keratose)
- Zich ziek of niet lekker voelen (malaise)
- Shock.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

**5. HOE BEWAART U DIT MEDICIJN?**

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 10**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de het etiket of de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

*Bewaaromstandigheden*

*Voor opening:* Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

*Na opening:* Het medicijn dient direct na opening van de injectieflacon gebruikt te worden.

*Na verdunning:*

Er is chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit aangetoond na verdunning tot een concentratie van 0,5 mg/ml (in natriumchlorideoplossing voor infusie 9 mg/ml of glucose-oplossing voor infusie, 50 mg/ml) gedurende 7 dagen bij bewaring buiten invloed van licht bij kamertemperatuur (15-25°C) en bij 2-8°C. Na verdunning tot een concentratie van 0,05 mg/ml dient de uiteindelijke verdunning direct gebruikt te worden.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als de oplossing niet direct gebruikt wordt, komen de 'in-use'-bewaartermijnen en condities voorafgaand aan het gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De bewaartermijn van het verdunde product is gewoonlijk niet meer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert, worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE**

### **Welke stoffen zitten er in dit medicijn?**

- De werkzame stof in dit medicijn is doxorubicinehydrochloride. Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride.  
Elke injectieflacon met 5 ml bevat 10 mg doxorubicinehydrochloride.  
Elke injectieflacon met 10 ml bevat 20 mg doxorubicinehydrochloride.  
Elke injectieflacon met 25 ml bevat 50 mg doxorubicinehydrochloride.  
Elke injectieflacon met 100 ml bevat 200 mg doxorubicinehydrochloride.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit medicijn zijn natriumchloride, zoutzuur (E507), natriumhydroxide (E524) en water voor injecties.

### **Hoe ziet Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH eruit en wat zit er in een verpakking?**

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 09 november 2022**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Bladzijde : 11**

- Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, rode oplossing. De oplossing wordt geleverd in kleurloze glazen injectieflacons die met een chloorbutylrubberen stop met een aluminium verzegeling en gekleurd plaatje worden afgesloten.
- Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH is verkrijgbaar in injectieflacons van 5 ml, 10 ml, 25 ml en 100 ml. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.
- Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

*Houder van de vergunning voor het in de handel brengen*

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

*Fabrikant*

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

**In het register ingeschreven onder**

RVG 102758, concentraat voor oplossing voor infusie 2 mg/ml

**Dit medicijn is geregistreerd in lidstaten van de Europese Economische Ruimte onder de volgende namen:**

België	Doxorubicine Teva 2mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Tsjechië	Doxorubicin Teva 2 mg/ml, koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Denemarken	Doxorubicin Teva
Duitsland	Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ierland	Doxorubicin Teva 2mg/ml concentrate for solution for infusion
Italië	Doxorubicina Teva 2mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Luxemburg	Doxorubicine Teva 2mg/ml solution à diluer pour perfusion
Nederland	Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH, concentraat voor oplossing voor infusie
Slovenië	Doksorubicin Teva 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in september 2022

1122.12v.FN

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 12**

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

**Onverenigbaarheden**

Doxorubicine is onverenigbaar met heparine, aminofylline, cefalotine, dexametason, fluorouracil en hydrocortison.

Doxorubicine mag alleen gemengd worden met 9 mg/ml (0,9%) natrium chloride oplossing voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie.

**Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij de toepassing van Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH. Elk contact met de oplossing moet vermeden worden. Tijdens de bereiding dient een strikte aseptische techniek te worden gebruikt; beschermende maatregelen dienen te bestaan uit het dragen van handschoenen, mondkapjes, veiligheidsbrillen en beschermende kleding. Gebruik van een verticale laminaire luchtflow (LAF)-kast wordt aanbevolen.

Personeel dient te worden getraind in de juiste techniek voor het werken met cytostatica. Zwangere medewerksters dienen vrijgesteld te worden van het werken met deze geneesmiddelen.

Indien Doxorubicine met huid of slijmvliezen in contact komt, dient het blootgestelde gebied grondig met zeep en water gewassen te worden. Als de stof in de ogen komt, spoelen met water of met steriele fysiologische zoutoplossing, waarna een oogspecialist geconsulteerd moet worden.

Na gebruik dienen flessen en injectiematerialen, inclusief handschoenen, overeenkomstig de regels voor vernietiging van cytostatica te worden vernietigd. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Inactivering van geknoeid of gelett geneesmiddel kan verkregen worden met 1% natriumhypochlorietoplossing of eenvoudiger met fosfaatbuffer (pH>8) totdat de oplossing is ontkleurd. Alle schoonmaakmaterialen dienen te worden vernietigd zoals hiervoor werd aangegeven.

**Dosering en toediening**

De behandeling met doxorubicine dient te worden gestart door, of na consultering van een arts met uitgebreide ervaring met cytostatische behandeling. Patiënten moeten tijdens de behandeling zorgvuldig en vaak gecontroleerd worden.

Doxorubicine dient NIET intramusculair, subcutaan, oraal of intrathecaal te worden toegediend.

Intraveneuze (i.v.) toediening van doxorubicine moet met grote zorg toegediend worden en het wordt aangeraden het geneesmiddel via de lijn van een vrijlopende i.v. zout- of 5% glucose-oplossing te geven binnen 3 – 5 minuten. Deze methode minimaliseert de kans op het ontstaan van trombose en

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 13**

periveneuze extravasatie die kan resulteren in ernstige cellulitis, blaarvorming en weefselnecrose. Doxorubicine kan intraveneus als een bolus binnen enkele minuten, als een korte infusie tot een uur, of als continu infuus tot 96 uur worden toegediend. Een directe intraveneuze injectie wordt niet aanbevolen vanwege het risico op extravasatie, dat zelfs kan optreden in de aanwezigheid van toereikende bloedterugkeer van naaldspiratie.

Doxorubicine kan verdund worden met een concentratieverschil van 0,05 mg/ml tot 0,5 mg/ml in 9 mg/ml (0,9%) natrium chloride oplossing voor infusie of in 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie met gebruik van non PVC infusiezakken.

#### *Intraveneuze toediening*

De dosis wordt gewoonlijk berekend op basis van het lichaamsoppervlak ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Het doxorubicine doseringsschema varieert naar gelang de indicatie (vaste tumoren of acute leukemie) en naar gelang zijn gebruik in de specifieke behandelingschema's (als een enkel middel of in combinatie met andere cytotoxische middelen of als onderdeel van multidisciplinaire procedures die bestaan uit een combinatie van chemotherapie, operatieve ingreep, en radiotherapie en hormonale behandeling).

#### Monotherapie

De aanbevolen dosis is  $60\text{-}75 \text{ mg}/\text{m}^2$  lichaamsoppervlak i.v. als een enkelvoudige dosis of in gedeelde doses op 2-3 opeenvolgende dagen intraveneus toegediend met een interval van 21 dagen.

Doseringsschema's en doseringen kunnen aangepast worden volgens het protocol. Voor de exacte gegevens over de dosering, zie de huidige protocollen.

#### Combinatietherapie

Als Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH wordt toegediend in combinatie met andere cytostatica, dient de dosis te worden verlaagd tot  $30\text{-}60 \text{ mg}/\text{m}^2$  elke 3 tot 4 weken.

#### Maximale cumulatieve dosis

Om cardiomyopathie te voorkomen, wordt het aanbevolen om de cumulatieve totale levensdosering van doxorubicine (inclusief gebruik met gerelateerde geneesmiddelen zoals daunorubicine) van  $450\text{-}550 \text{ mg}/\text{m}^2$  lichaamsoppervlak niet te overschrijden. Speciale voorzichtigheid is nodig als een cumulatieve dosering van  $400 \text{ mg}/\text{m}^2$  wordt overschreden bij gevallen van eerdere bestraling van het mediastinum, eerdere of gelijktijdige behandeling met potentieel cardiotoxische middelen en bij patiënten met een hoog risico (bijv. patiënten met arteriële hypertensie gedurende een periode van meer dan 5 jaar; met voorafgaande coronaire, valvulaire of myocardiale hartschade; of een leeftijd ouder dan 70 jaar. De hartfunctie van deze patiënten dient gecontroleerd te worden.

#### *Speciale populaties*

##### *Immunosuppressieve patiënten*

De dosis dient te worden verlaagd in het geval van immunosuppressie. Een alternatieve dosering is  $15\text{-}20 \text{ mg}/\text{m}^2$  lichaamsoppervlak per week.

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 09 november 2022**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Bladzijde : 14**

In het geval van verminderde leverfunctie, dient de dosering te worden verlaagd in overeenkomstig de volgende tabel:

Serumbilirubine	Aanbevolen dosis
20-50 µmol/l	½ normale dosis
> 50-85 µmol/l	¼ normale dosis
> 85 µmol/l	Stop de behandeling

*Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

*Patiënten met risico op hartinsufficiëntie*

Het moet worden overwogen om patiënten met een verhoogd risico op cardiale toxiciteit te behandelen met een 24-uurs continu infuus van een enkele dosis in plaats van een injectie. Op deze manier zou cardiale toxiciteit minder vaak optreden, zonder reductie van de therapeutische werking. Bij deze patiënten dient de ejectiefractie voorafgaand aan iedere kuur te worden bepaald.

*Patiënten met beperkte beenmergreserve die niet in relatie staat tot de beenmergbetrokkenheid bij de ziekte*

De doseringen kunnen gereduceerd worden bij patiënten met een geschiedenis van behandeling met myelosuppressieve middelen. Hun beenmergreserve kan ontoereikend zijn.

*Ouderen*

De doseringen kunnen verlaagd worden bij oudere patiënten

*Pediatrische patiënten*

Gezien het substantiële risico op door doxorubicine geïnduceerde cardiotoxiciteit tijdens de kindertijd dienen bepaalde maximale cumulatieve doseringen te worden toegepast die afhankelijk zijn van de jeugd van de patiënten. Bij kinderen (jonger dan 12 jaar) wordt de maximale cumulatieve dosis gewoonlijk beschouwd op 300 mg/m<sup>2</sup>, terwijl bij adolescenten (ouder dan 12 jaar) de maximale cumulatieve dosis is vastgesteld op 450 mg/m<sup>2</sup>. Bij zuigelingen en peuters zijn de maximale cumulatieve doseringen nog onbepaald, maar zelfs een lagere tolerantie wordt verondersteld. Dosering bij kinderen moet worden gereduceerd omdat zij een verhoogd risico op cardiale toxiciteit hebben, met name verlaat. Met myelotoxiciteit moet rekening worden gehouden, met nadir op 10 tot 14 dagen na het begin van de behandeling. Gelieve de huidige behandelprotocollen en specialistische literatuur te raadplegen.

*Patiënten met overgewicht*

Bij patiënten met overgewicht dient wellicht te worden overwogen om de startdosering te reduceren of het dosisinterval te verlengen.

*Intravesicale toediening*

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH**  
**concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 15**

Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH kan door middel van intravesicale instillatie voor de behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom worden gegeven en voor de preventie van een recidief na transuretrale resectie (T.U.R.). De aanbevolen dosis voor intravesicale behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom is 30-50 mg in 25-50 ml fysiologisch zout per instillatie. De optimale concentratie is ongeveer 1 mg/ml. De oplossing dient gedurende 1-2 uur in de blaas te blijven. Tijdens deze periode dient de patiënt elke 15 minuten 90° gedraaid te worden. Om ongewenste verdunning met urine te vermijden, dient de patiënt geïnformeerd te worden niets te drinken gedurende 12 uur voor de instillatie (dit vermindert de urineproductie met ongeveer 50 ml/uur). De instillatie kan herhaald worden met een interval van 1 week tot 1 maand, afhankelijk of de behandeling therapeutisch of profylactisch is.

Noot: Doxorubicine hydrochloride PCH mag niet worden uitgewisseld met een liposomale formulering van Doxorubicine hydrochloride.

### **Beheersing van de behandeling**

Het wordt aanbevolen om voor of tijdens behandeling met doxorubicine de volgende bepalingen te doen (het is afhankelijk van de algehele conditie van de patiënt, de dosis en de begeleidende medicatie die wordt ingenomen hoe vaak deze bepalingen gedaan moeten worden):

- Radiografie van de longen en de borst en ECG
- Regelmatige controle van de hartfunctie (LVEF door bijv. ECG, UCG en MUGA scan)
- Inspectie van de mondholte en de slokdarm op veranderingen van het slijmvlies
- Bloedtesten: hematocriet, plaatjes, differentiële hoeveelheid witte bloedcellen, SGPT, SGOT, LDH, bilirubine, urinezuur, AST, ALT, ALP.

### *Beheersing van de linker ventrikelfunctie*

Analyse van linkerventrieklejectiefraction (LVEF) onder gebruikmaking van ultrasound of hartscintigrafie dient te worden uitgevoerd om de conditie van het hart van de patiënt te bepalen. Deze controle dient voorafgaand aan de start van de behandeling te worden gedaan en na elke gestapelde dosis van ongeveer 100 mg/m<sup>2</sup>.

### **Bewaarcondities na verdunning**

Er is chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit aangetoond 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 gedurende 7 dagen bij bewaring buiten invloed van licht bij kamertemperatuur (15-25°C) en bij 2-8°C.

Na verdunning tot een concentratie van 0,05 mg/ml dient de uiteindelijke verdunning direct gebruikt te worden.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Als de oplossing niet direct gebruikt wordt, komen de 'in-use'-bewaartermijnen en condities voorafgaand aan het gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zou normaliter niet meer dan 24 uur bij 2-8°C bedragen, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

### **Verwijderen**

**DOXORUBICINE HYDROCHLORIDE 2 MG/ML PCH  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Bijsluiter**

**Datum : 09 november 2022**

**Bladzijde : 16**

Bij het vernietigen van ongebruikte materialen dient rekening te worden gehouden met de cytotoxische aard van dit geneesmiddel.