

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride  
5 ml Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH bevat 10 mg doxorubicinehydrochloride  
10 ml Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH bevat 20 mg doxorubicinehydrochloride  
25 ml Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH bevat 50 mg doxorubicinehydrochloride  
100 ml Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH bevat 200 mg doxorubicinehydrochloride

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH bevat 3,54 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie

Helderrode oplossing. pH = 2,7 – 3,3

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Doxorubicine hydrochloride 2 mg/ml PCH is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Borstkanker
- Neoadjuvante en adjuvante behandeling van osteosarcoom
- Gevorderd weke delen sarcoom bij volwassenen
- Kleincellig longcarcinoom (SCLC)
- Hodgkin lymfoom
- Zeer kwaadaardig non-Hodgkin lymfoom
- Inductie en onderhoudsbehandeling bij acute lymfatische leukemie
- Acute myeloblastenleukemie
- Gevorderd multipel myeloom
- Gevorderd of terugkerend endometriumcarcinoom
- Gevorderd of recidiverend papil/folliculair schildklier carcinoom

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

- Anaplastisch schildkliercarcinoom
- Systemische behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd blaascarcinoom
- Intravesicale profylaxe van terugkerend of oppervlakkig blaascarcinoom na transuretrale resectie
- Terugkerend ovariumcarcinoom
- Wilm's tumor (in stadium II bij hoog maligne varianten, alle gevorderde stadia [III – IV])
- Gevorderd neuroblastoom.

Doxorubicine wordt vaak gebruikt in combinatiechemotherapie met andere cytotoxica.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Doxorubicinehydrochloride dient slechts te worden toegediend onder toezicht van een gekwalificeerd arts met ervaring in cytotoxische therapie. Eveneens moet de patiënt tijdens de behandeling zorgvuldig en vaak gecontroleerd worden.

Vanwege het risico op (vaak letale) cardiomyopathie dienen de risico's en de voordelen voor de individuele patiënt voorafgaand aan elke toediening te worden beoordeeld.

Het wordt aanbevolen om voorafgaand aan de start van de behandeling de leverfunctie te meten door middel van conventionele testen zoals AST, ALT, ALP en bilirubine, alsmede de nierfunctie te meten (zie rubriek 4.4).

Analyse van linkerventrieklejectiefractie (LVEF) onder gebruikmaking van echografie 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> (zie rubriek 4.4).

Intraveneuze (i.v.) toediening van doxorubicine moet met grote zorg plaatsvinden en het wordt aangeraden het geneesmiddel via de lijn van een vrijlopende i.v. zout- of 5% glucose te geven binnen 3-5 minuten. Deze methode minimaliseert de kans op het ontstaan van trombose en periveneuze extravasatie die kan resulteren in ernstige cellulitis, blaarvorming en weefselnecrose. Doxorubicine kan intraveneus als bolus binnen enkele minuten, als een korte infusie tot een uur, of als continu infuus tot 96 uur worden toegediend. Directe intraveneuze injectie wordt niet aanbevolen vanwege het risico op extravasatie, die zelfs kan optreden in de aanwezigheid van toereikende bloedterugkeer van naaldaspiratie.

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

#### **Intraveneuze toediening:**

De dosis wordt gewoonlijk berekend op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m<sup>2</sup>). Het doxorubicine doseringsschema varieert naar gelang de indicatie (vaste tumoren of acute leukemie) en naar gelang het gebruik in de specifieke behandelingschema's (als monotherapie of in combinatie met andere cytotoxica of als onderdeel van multidisciplinaire procedures die bestaan uit een combinatie van chemotherapie, operatieve ingreep, en radiotherapie en hormonale behandeling).

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

*Monotherapie*

De aanbevolen dosis is 60-75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak i.v. als enkelvoudige dosis of in gedeelde doses op 2-3 opeenvolgende dagen intraveneus toegediend met een interval van 21 dagen.

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

*Combinatietherapie*

Als Doxorubicine hydrochloride wordt toegediend in combinatie met andere cytostatica, dient de dosis te worden verlaagd tot 30-60 mg/m<sup>2</sup> elke 3 tot 4 weken.

*Maximale cumulatieve dosis*

De maximale totale dosis van 450-550 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak dient niet te worden overschreden (inclusief gebruik met gerelateerde middelen zoals daunorubicine).

De maximale totale dosis van 400 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak mag niet overschreden worden bij patiënten die tevens lijden aan een hartziekte die mediastinale en/of hartbestraling krijgen, patiënten die eerder zijn behandeld met alkylerende middelen, en patiënten met een hoog risico (bv. patiënten met arteriële hypertensie gedurende meer dan 5 jaar; met eerdere coronaire, valvulaire of myocardiale hartschade; of patiënten ouder dan 70 jaar). De hartfunctie van deze patiënten dient gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

*Immunosuppressieve patiënten*

De dosis dient te worden verlaagd in het geval van immunosuppressie. Een alternatieve dosering is 15-20 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak per week.

*Patiënten met verminderde leverfunctie*

In het geval van afgenomen leverfunctie, dient de dosering te worden verlaagd 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 met een injectie. Op deze manier

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

zou cardiale toxiciteit minder vaak optreden, zonder reductie van de therapeutische werking. Bij deze patiënten dient de ejectionfracatie 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 verminderd worden bij oudere patiënten.

*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 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 voor kinderen dient te worden gereduceerd aangezien zij een verhoogd risico lopen op cardiale toxiciteit, met name later. Er moet rekening gehouden worden met myelotoxiciteit met nadirs bij 10 tot 14 dagen na de start 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 (zie rubriek 4.4).

### **Intravesicale toediening**

Doxorubicinehydrochloride kan door middel van intravesicale instillatie voor de behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom worden gegeven en voor de preventie van recidief na transurethrale 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 zou de urineproductie moeten verminderen 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: Dosering van S-liposomaal doxorubicine en (conventioneel) doxorubicine zijn verschillend. De twee formuleringen zijn onderling niet uitwisselbaar.

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere antracyclinen of antrachinonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### *Contra-indicaties voor intraveneuze toediening*

- opmerkelijke aanhoudende myelosuppressie en/of ernstige stomatitis door voorgaande cytotoxische behandeling en/of bestraling (inclusief patiënten met een hoog risico op hemorragie)
- acute systemische infectie
- ernstig verminderde leverfunctie
- ernstige aritmie, verminderde hartfunctie, acuut myocardinfarct, eerder doorgemaakt myocardinfarct, acute ontsteking van het hart
- eerdere behandeling met de maximale cumulatieve dosis doxorubicine, daunorubicine, epirubicine, idarubicine en/of andere antracyclinen en antrachinonen (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding

#### *Contra-indicaties voor intravesicale toediening*

- invasieve tumoren die in de blaas zijn doorgedrongen (na T<sub>1</sub>)
- urineweginfecties
- blaasontsteking
- problemen met katheterisatie
- hematurie
- borstvoeding

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Algemene waarschuwingen*

Doxorubicine dient alleen te worden toegediend onder toezicht van een gekwalificeerd arts die gespecialiseerd is in behandeling met cytostatica. Voorts moeten patiënten tijdens de behandeling zorgvuldig en frequent gecontroleerd worden.

Patiënten dienen eerst te herstellen van acute toxiciteiten van eerdere cytotoxische behandelingen (zoals stomatitis, neutropenie, trombocytopenie en algemene infecties) alvorens de behandeling met doxorubicine wordt ingesteld.

Zorgvuldige controle op mogelijke klinische complicaties dient te worden uitgevoerd, in het bijzonder bij oudere patiënten, bij patiënten met hartziekte in de anamnese of met beenmergsuppressie, of patiënten die eerder met antracyclinen zijn behandeld of die bestraling van het mediastinum hebben ondergaan. 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

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

- Regelmatige controle van de hartfunctie (LVEF door bv. 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.

De patiënt dient geïnformeerd te worden dat de urine roodachtig kan zijn na toediening. Misselijkheid, braken en mucositis zijn vaak extreem ernstig en dienen voorkomen te worden en als noodzakelijk op een geschikte wijze behandeld te worden.

De systemische doxorubicineklaring is verminderd bij patiënten met overgewicht (> 130% van het ideale lichaamsgewicht) (zie rubriek 4.2).

*Hartfunctie*

Cardiotoxiciteit is een risico van de behandeling met antracycline die zich kan manifesteren in vroege (acute) of late (vertraagde) gebeurtenissen.

*Vroege (acute) gebeurtenissen:* De vroege cardiotoxiciteit van doxorubicine bestaat voornamelijk uit sinustachycardie en/of afwijkingen in het ECG zoals niet-specifieke veranderingen in de ST-T-golf. Tachyarritmieën, waaronder vroegtijdige ventrikelcontracties en ventrikeltachycardie, bradycardie, atrioventriculair blok en bundeltakblok zijn gemeld. Deze effecten voorspellen meestal niet de ontwikkeling van vertraagde cardiotoxiciteit en worden meestal niet beschouwd als indicatie om de behandeling met doxorubicine af te breken. Een verlaging van de amplitude van de QRS-golf en een verlenging van het systolische tijdsinterval worden echter als meer indicatief voor antracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit beschouwd. In de regel geldt bij patiënten met normale initiële LVEF-waarden een absolute afname met  $\geq 10\%$  of een afname onder 50% als een signaal van een vermindering van de hartfunctie. Voortgezette behandeling met doxorubicine moet in deze gevallen zorgvuldig worden geëvalueerd.

*Late (vertraagde) gebeurtenissen:* Vertraagde cardiotoxiciteit ontwikkelt zich doorgaans laat tijdens de behandeling met doxorubicine of binnen 2-3 maanden na beëindiging van de behandeling, maar latere gebeurtenissen, verscheidene maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling, zijn ook gemeld. Vertraagde cardiomyopathie uit zich door een verminderde LVEF en/of tekenen en symptomen van congestief hartfalen (CHF) zoals dyspneu, longoedeem, afhankelijk oedeem, cardiomegalie en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. Subacute effecten zoals pericarditis/myocarditis zijn ook gemeld. Levensbedreigend CHF is de meest ernstige vorm van antracycline-geïnduceerde cardiomyopathie en is de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel.

De hartfunctie dient te worden bepaald vóór de instelling van de behandeling met doxorubicine en tijdens de therapie te worden bewaakt om het risico van ernstige cardiale stoornissen te minimaliseren. Het risico kan worden verkleind door regelmatige bewaking van de LVEF tijdens de behandeling, waarbij de behandeling met doxorubicine bij de eerste tekenen van verminderde functie onmiddellijk wordt stopgezet. De geëigende kwantitatieve methode voor herhaalde bepaling van de hartfunctie

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

(evaluatie van LVEF) omvat onder andere MUGA (multi-gated radionuclide angiography) of echocardiografie (echo). Het wordt aanbevolen om de cardiale uitgangswaarde met een ECG en ofwel een MUGA-scan of een echo te evalueren, met name bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde cardiotoxiciteit. Herhaalde MUGA- of echo-bepalingen van de LVEF moeten worden uitgevoerd, met name bij hogere, cumulatieve antracyclinedoses. Dezelfde techniek die voor deze bepaling wordt gebruikt, moet tijdens de follow-up worden gehandhaafd.

De kans op de ontwikkeling van CHF wordt op 1 à 2% geschat bij een cumulatieve dosis van 300 mg/m<sup>2</sup> en stijgt langzaam bij hogere doses tot aan de totale cumulatieve dosis van 450-550 mg/m<sup>2</sup>. Daarna stijgt de kans op de ontwikkeling van CHF sterk; het wordt aanbevolen om de maximale cumulatieve dosis van 550 mg/m<sup>2</sup> niet te overschrijden.

Risicofactoren op cardiotoxiciteit zijn actieve of dominante cardiovasculaire aandoening, eerdere of gelijktijdige radiotherapie in het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere behandeling met andere antracyclinen of antrachinonen en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hartcontractiliteit kunnen onderdrukken of van cardiotoxische stoffen (bijv. trastuzumab) en ouder dan 70 jaar. Antracyclinen, waaronder doxorubicine, mogen niet worden toegediend in combinatie met andere cardiotoxische middelen, tenzij de hartfunctie van de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.5). Patiënten die antracyclinen krijgen na het stoppen van de behandeling met andere cardiotoxische middelen, vooral die met lange halfwaardetijden zoals trastuzumab, kunnen ook een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van cardiotoxiciteit. De gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. Deze stof kan tot 7 maanden in de bloedsomloop aanwezig blijven. Daarom dienen artsen een behandeling op basis van antracycline te vermijden tot 7 maanden na het stoppen met trastuzumab, indien mogelijk. Als antracyclinen vóór deze tijd worden gebruikt, wordt een zorgvuldige controle van de hartfunctie aanbevolen.

De hartfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd bij patiënten die hoge cumulatieve doses krijgen en bij patiënten met risicofactoren. Cardiotoxiciteit met doxorubicine kan echter optreden bij lagere cumulatieve doses, ongeacht of er cardiale risicofactoren aanwezig zijn.

Kinderen en adolescenten hebben een verhoogd risico op de ontwikkeling van vertraagde cardiotoxiciteit na toediening van doxorubicine. Vrouwen kunnen een groter risico lopen dan mannen. Periodiek cardiologisch vervolgonderzoek wordt aanbevolen om het optreden van dit effect in de gaten te houden.

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

*Hematologische toxiciteit*

Doxorubicine kan beenmergsuppressie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Als er sprake is van ernstige myelosuppressie, mag doxorubicine niet worden toegepast; dosisverlaging of uitstel van toediening is dan noodzakelijk.

Zorgvuldigheid moet in acht worden genomen om te verzekeren dat ernstige infectie en/of een episode

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

van hemorragie snel en effectief kan worden behandeld. Bestaande infecties moeten worden behandeld voordat behandeling met doxorubicine wordt ingesteld.

Vóór en tijdens elke behandelingscyclus met doxorubicine dient het bloedbeeld te worden bepaald, inclusief het differentiële aantal witte bloedcellen. De meest voorkomende uiting van hematologische toxiciteit van doxorubicine is dosisafhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie); dit is de meest voorkomende dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel. De nadir van leukopenie en neutropenie wordt doorgaans 10-14 dagen na de toediening bereikt; het aantal witte bloedcellen/neutrofielen keert in de meeste gevallen rond dag 21 terug naar de normale waarden. Trombocytopenie en anemie kan tevens voorkomen. De klinische gevolgen van ernstige beenmergsuppressie zijn onder andere koorts, infecties, sepsis/bloedvergiftiging, septische shock, bloedingen, weefselhypoxie of de dood.

#### *Secundaire leukemie*

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

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Doxorubicine veroorzaakt misselijkheid en braken. Mucositis/stomatitis treedt gewoonlijk vroeg na aanvang van de behandeling op en kan, indien ernstig, binnen enkele dagen evolueren tot slijmvliesulcera. De meeste patiënten herstellen hiervan in de derde week van de therapie. Profylactische anti-emetische behandeling wordt aanbevolen.

NB: Doxorubicine dient niet te worden gebruikt bij aanwezigheid van ontsteking, ulceratie of diarree.

#### *Leverfunctie*

De belangrijkste eliminatieroute van doxorubicine is hepatobiliair. Voor en tijdens de behandeling met doxorubicine dient het totale serumbilirubine te worden bepaald. Bij patiënten met verhoogde bilirubinespiegels kan het voorkomen dat het geneesmiddel minder snel worden geëlimineerd, waardoor de algehele toxiciteit wordt verhoogd. Bij deze patiënten worden lagere doses aanbevolen (zie rubriek 4.2). Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis mogen geen doxorubicine krijgen (zie rubriek 4.3).

#### *Tumorlysis syndroom*

Doxorubicine kan hyperuricemie veroorzaken als gevolg van het uitgebreide purinekatabolisme dat gepaard gaat met door geneesmiddelen geïnduceerde snelle lyse van neoplastische cellen (tumorlysis syndroom) bij hoge tumorlast. In deze omstandigheden moeten de urinezuurconcentraties, kalium, calciumfosfaat en creatinine in het bloed na de eerste behandeling worden bepaald. Potentiële complicaties van tumorlysis syndroom kunnen worden geminimaliseerd door hydratatie, urine-alkalinisatie en profylactische behandeling met allopurinol ter voorkoming van hyperuricemie.

*Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kunnen dosisverlagingen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).*



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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

*Combinatie met andere antikankerchemotherapie*

Doxorubicinehydrochloride kan de toxiciteit van andere antikankerchemotherapie versterken (zie rubriek 4.5). Verergering van door cyclofosfamide veroorzaakte hemorragische cystitis en verhoogde hepatotoxiciteit van 6-mercaptopurine is gemeld. Door straling veroorzaakte toxiciteiten (myocard, slijmvliezen, huid en lever) zijn ook gemeld. Zoals bij andere cytotoxica ook het geval is, zijn tijdens het gebruik van doxorubicine gevallen gemeld van tromboflebitis en trombo-embolische fenomenen, inclusief longembolieën (in sommige gevallen fataal). (Zie rubriek 4.8.).

*Carcinogenese, mutagenese en verminderde fertiliteit*

Bij *in vitro* en *in vivo* testen was doxorubicine genotoxisch en mutageen. Doxorubicine kan infertiliteit veroorzaken gedurende de periode van toediening van het geneesmiddel (zie rubriek 4.6 en 5.3).

*Reactie op de injectieplaats*

Injectie in een kleine ader of herhaalde injecties in dezelfde ader kan leiden tot flebosclerose. Het volgen van de aanbevolen toedieningsprocedures kan het risico op flebitis/tromboflebitis op de injectieplaats minimaliseren (zie rubriek 4.2).

*Extravasatie*

Periveneuze foutieve injecties leiden tot lokale necrose en tromboflebitis. Een brandend gevoel in het gebied van de infuusnaald is indicatief voor periveneuze toediening.

Indien extravasatie optreedt, dient de infusie of injectie direct gestopt te worden; de naald dient korte tijd op zijn plaats te worden gehouden en dan te worden verwijderd na kortdurende aspiratie.

In het geval van extravasatie moet niet later dan 6 uur na de extravasatie, gestart worden met intraveneuze infusie van dexrazoxane (zie de SPC van dexrazoxane voor dosering en verdere informatie). In het geval dat dexrazoxane gecontra-indiceerd is, wordt het aanbevolen om 99% dimethylsulfoxide (DMSO) lokaal aan te brengen op een gebied dat tweemaal groter is dan het getroffen oppervlak (4 druppels op 10 cm<sup>2</sup> huidoppervlak) en om dit drie keer per dag te herhalen gedurende een periode van minimaal 14 dagen. Indien nodig moet débridement worden overwogen. Vanwege het antagoniserende mechanisme dient het oppervlak gekoeld te worden na het aanbrengen van DMSO (vasoconstrictie versus vasodilatatie), bv. om pijn te verminderen.

Gebruik DMSO niet bij patiënten die dexrazoxane krijgen toegediend om antracycline-geïnduceerde extravasatie te behandelen.

Overige maatregelen zijn in de literatuur controversieel beschreven en hebben geen duidelijke waarde.

*Vaccinaties*

Vaccinaties worden niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De toediening van levende of verzwakte vaccins aan patiënten met immunosuppressie als gevolg van chemotherapeutica waaronder doxorubicine, kan resulteren in ernstige of fatale infecties. Levende vaccins moeten worden vermeden bij patiënten die doxorubicine gebruiken. Dode of inactieve vaccins mogen worden toegediend, maar de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn. Tijdens behandeling met doxorubicinehydrochloride dienen patiënten contact met recent tegen polio gevaccineerde personen te vermijden.

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

*Intravesicale toediening*

Intravesicale toediening van doxorubicine kan symptomen van chemische cystitis veroorzaken (nl. dysurie, frequentie van urinelozing, nycturie, strangurie, hematurie, necrose van de blaaswand). Speciale aandacht is vereist in geval van katheterproblemen (bijv. obstructie van de ureter door invasie van de intravesicale tumor). Intravesicale toediening is gecontra-indiceerd bij tumoren die door de blaas zijn gepenetreerd (verder gevorderd dan T1).

Hulpstof(fen)

*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 natrium 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 natrium 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 natrium 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 natrium voor een volwassene.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Doxorubicine is een belangrijk substraat van cytochroom P450, CYP3A4 en CYP2D6, en P-glycoproteïne (P-gp). Er zijn klinisch significante interacties gemeld met remmers van CYP3A4, CYP2D6 en/of P-gp (bijv. verapamil), resulterend in een verhoogde concentratie en klinisch effect van doxorubicine. Omgekeerd kunnen inductoren van CYP3A4 (bijv. rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, Sint-Janskruid) en van P-gp de plasmaspiegels van doxorubicine verlagen en dus leiden tot een afname van de werkzaamheid.

Doxorubicinehydrochloride gebruikt in combinatie met ciclosporine kan dosisaanpassing noodzakelijk maken. Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine, is de klaring van doxorubicine gereduceerd met ongeveer 50%. De AUC van doxorubicine wordt met 55% verhoogd en die van doxorubicinol met 350%. Met deze combinatie wordt een doxorubicinedosisreductie van 40% voorgesteld. Ciclosporine remt, vergelijkbaar met verapamil, zowel CYP3A4 als P-glycoproteïne hetgeen de interactie en de daaruit voortvloeiende toename van bijwerkingen kan verklaren. Literatuurrapporten suggereren dat toevoeging van ciclosporine aan doxorubicine resulteert in een meer diepgaande en langdurige hematologische toxiciteit dan die waargenomen met doxorubicine alleen. Coma en toevallen zijn ook beschreven bij gelijktijdige toediening van ciclosporine en doxorubicine.

Cimetidine verminderde eveneens de plasmaklaring en verhoogde de AUC van doxorubicine.

Doxorubicine wordt voornamelijk gebruikt in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen. Additieve toxiciteit kan vooral optreden met betrekking tot beenmerg/hematologische en gastro-intestinale effecten (zie rubriek 4.4). Het gebruik van doxorubicine in combinatiechemotherapie met andere potentieel cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. 5-fluorouracil, cyclofosfamide of paclitaxel),

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

evenals het gelijktijdige gebruik van andere cardioactieve stoffen (bijv. calciumkanaalblokkers), vereisen monitoring van de hartfunctie tijdens de behandeling.

Als Paclitaxel kort vóór doxorubicine wordt toegediend, kan het de plasmaconcentraties van doxorubicine en/of het metabolisme ervan verhogen. Sommige gegevens wijzen erop dat een kleinere toename wordt waargenomen wanneer doxorubicine voor paclitaxel wordt toegediend.

Het gebruik van trastuzumab in combinatie met antracyclinen (zoals doxorubicine) wordt geassocieerd met een hoog cardiotoxisch risico. Trastuzumab en antracyclinen mogen voorlopig niet samen worden gebruikt, behalve in goed gecontroleerde klinische studies waarin de hartfunctie wordt bewaakt (zie rubriek 4.4).

(Voor-)behandeling met geneesmiddelen die de beenmergfunctie beïnvloeden (bv. cytostatica, sulfonamides, chlooramfenicol, fenytoïne, amidopyrinederivaten, antiretrovirale geneesmiddelen) kan leiden tot ernstige hematopoëtische verstoringen. Indien nodig moet de dosering van doxorubicine aangepast worden. De toxische effecten van een doxorubicinebehandeling kunnen toegenomen zijn in combinatie met andere cytostatica (bv. cytarabine, cisplatine, cyclofosfamide). Necrose van de dikke darm met zware bloedingen en ernstige infecties kan voorkomen bij een combinatietherapie met cytarabine.

Hepatotoxiciteit door doxorubicine kan versterkt worden door andere hepatotoxische behandelingen (bv. 6-mercaptopurine).

Doxorubicine is een krachtig stralings sensibiliserend middel ("radiosensitizer") en 'recall'-verschijnselen die daardoor geïnduceerd worden, kunnen levensbedreigend zijn. Elk voorafgaande, gelijktijdige of volgende bestralingsbehandeling kan de cardiotoxiciteit of hepatotoxiciteit van doxorubicine verhogen.

Behandeling met doxorubicine kan leiden tot verhoogd serumurinezuur. Daarom kan het nodig zijn de dosis urinezuurverlagende middelen aan te passen.

Doxorubicine kan de orale biologische beschikbaarheid van digoxine verlagen.

De absorptie van anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenytoïne, valproaat) wordt verminderd na gelijktijdig gebruik van doxorubicinehydrochloride.

Tijdens behandeling met doxorubicinehydrochloride dienen patiënten niet met levende vaccins gevaccineerd te worden en zij moeten eveneens 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 rubriek 6.2 voor verdere informatie.

In een klinisch onderzoek werd een verhoging van de AUC van doxorubicine (21-47%) waargenomen

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

als het tegelijkertijd werd toegediend met sorafenib 400 mg tweemaal daags. Het klinische belang van deze bevinding is niet bekend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Vruchtbaarheid*

Bij vrouwen kan doxorubicine infertiliteit veroorzaken gedurende de periode van toediening van het geneesmiddel. Doxorubicine kan amenorroe veroorzaken. Het is gebleken dat na het stoppen van de behandeling ovulatie en menstruatie terugkeren, hoewel ook vervroegde menopauze kan optreden.

Mannen die met doxorubicine worden behandeld wordt geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en binnen 6 maanden na behandeling en om zich te laten informeren over de mogelijkheid tot cryo-conservering (of cryo-preservatie) van sperma voorafgaand aan de behandeling, vanwege de mogelijkheid van irreversibele infertiliteit door doxorubicinebehandeling.

Doxorubicine is mutageen en kan chromosoomschade induceren bij humane spermatozoën. Oligospermie of azoospermie kan permanent zijn. In enkele gevallen is echter gemeld dat de spermatellingen naar normale waarden terugkeerden. Dit kan enkele jaren na het eind van de behandeling optreden. Mannen die doxorubicinebehandeling ondergaan, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken.

##### *Zwangerschap*

Doxorubicine mag niet worden toegediend tijdens zwangerschap. In het algemeen mogen cytostatica tijdens de zwangerschap uitsluitend worden toegediend op strikte indicatie en moeten de voordelen voor de moeder worden afgewogen tegen de mogelijke schade voor de foetus. In dierstudies heeft doxorubicine embryo-, foeto- en teratogene effecten laten zien (zie rubriek 5.3).

Mannen en vrouwen dienen effectieve contraceptie toe te passen tijdens en tot 6 maanden na behandeling. Tijdens en tot 6 maanden na de behandeling dienen vrouwen niet zwanger te worden.

##### *Borstvoeding*

Het is bekend dat doxorubicine in de humane moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Aangezien het gebruik van doxorubicine tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven is gecontra-indiceerd, dient borstvoeding gestopt te worden tijdens behandeling met doxorubicine (zie rubriek 4.3).

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

Er zijn geen studies verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Omdat misselijkheid en braken echter vaak voorkomen, dienen patiënten gewaarschuwd te worden niet aan het verkeer deel te nemen en machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Behandeling met doxorubicine veroorzaakt vaak ongewenste effecten en enkele daarvan zijn ernstig

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

genoeg om de patiënt zorgvuldig te volgen. De frequentie en soort bijwerkingen worden beïnvloed door de toedieningsnelheid en de dosering. Onderdrukking van het beenmerg is een acute dosislimiterende bijwerking, maar is meestal van voorbijgaande aard. De klinische gevolgen van door doxorubicine veroorzaakte beenmerg-/hematologische toxiciteit kunnen zijn: koorts, infecties, sepsis/septikemie, septische shock, hemorragie, weefsel hypoxie of overlijden. Misselijkheid en braken alsmede haaruitval worden bij vrijwel alle patiënten waargenomen.

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

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

De bijwerkingen worden hieronder vermeld naar orgaansysteem en absolute frequentie (alle gemelde voorvallen). De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*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.

Vaak: Sepsis/septikemie.

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

Soms: Acute lymfocyten leukemie, acute myelogene leukemie.

Secundaire leukemie (soms) met of zonder een pre-leukemische fase werd waargenomen bij patiënten die met antracyclinen (inclusief doxorubicine) werden behandeld. Secundaire leukemie treedt vaker op als het geneesmiddel gecombineerd wordt toegediend met DNA-veranderende cytostatica (zie rubriek 4.4).

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zeer vaak: Beenmergsuppressie inclusief leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie.

Beenmergsuppressie is een van de dosisbeperkende bijwerkingen en kan ernstig zijn. Het uit zich hoofdzakelijk in de afname van de leukocytentelling. Leukopenie werd waargenomen bij bijna 75% van de patiënten met een adequate beenmergreserve die elke 21 dagen werden behandeld met 60 mg/m<sup>2</sup> BSA. Hoewel minder frequent werden ook trombocytopenie, neutropenie en anemie gemeld.

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

Superinfecties (zeer vaak) en hemorragie werden 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 21e en de 28e dag. Indien het voorkomt, treden trombocytopenie en anemie in dezelfde periode op, maar meestal in een minder ernstige vorm. (zie rubriek 4.4).

*Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden: Anafylactische reacties.

*Endocriene aandoeningen*

Zeer zelden: Opvliegers.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Zeer vaak: Verminderde eetlust.

Zeer zelden: Hyperurikemie.

*Oogaandoeningen*

Vaak: Conjunctivitis.

Niet bekend: Keratitis, verhoogde tranenvloed.

*Hartaandoeningen*

Zeer vaak: Cardiotoxiciteit.

Vaak: Levensbedreigende congestieve (dilaterende) cardiomyopathie (na cumulatieve dosis van 550 mg/m<sup>2</sup>). Sinustachycardie, ventriculaire tachycardie, tachyarritmieën, supraventriculaire en ventriculaire extrasystolen, bradycardie, aritmie. Asymptomatische verlagings van de linkerventrieklejectiefractie.

Zeer zelden: Niet-gespecificeerde ECG-veranderingen (ST veranderingen, lage spanning, lange QT-intervallen). Geïsoleerde gevallen van levensbedreigende aritmieën, acuut linkerventrikelfalen, pericarditis, fataal pericarditis-myocarditis-syndroom. Atrioventriculair blok, bundeltakblok.

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 (bv. antracyclinen, cyclofosfamide) en bij oudere patiënten (ouder dan 70 jaar) en patiënten met manifeste arteriële hypertensie. (Zie rubriek 4.4).

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

*Acute type*

Het acute type bijwerkingen treedt meestal op binnen de eerste 24 tot 48 uur na het starten van de behandeling, is niet dosisgerelateerd en wordt gekenmerkt door de volgende verschijnselen: tijdelijke aritmie (vaak), in het bijzonder sinustachycardie (frequent) en supraventriculaire en ventriculaire extrasystolen. Deze worden (zeer zelden) gekenmerkt door niet-specifieke ECG veranderingen (ST-veranderingen, lage spanning en lange QT-intervallen).

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

Deze veranderingen zijn doorgaans reversibel en hun optreden is geen contra-indicatie voor herhaald gebruik van doxorubicine. Echter, levensbedreigende aritmieën kunnen optreden tijdens of enkele uren na het gebruik van doxorubicine; in geïsoleerde gevallen werden acuut linkerventrikelfalen, pericarditis of fataal pericarditis-myocarditis-syndroom gemeld.

*Vertraagd type*

Het vertraagde type bijwerkingen omvat manifestaties van dosis-afhankelijke cumulatieve orgaan toxiciteit, die in het algemeen irreversibel zijn en vaak levensbedreigend. Zij uiten zich vaak als congestieve (dilaterende) cardiomyopathie met de tekenen van linkerventrikelfalen binnen enkele maanden na het stoppen van de behandeling. Echter, cardiotoxiciteit kan zich zelfs enkele jaren na het beëindigen van de behandeling voor het eerst voordoen; de incidentie ervan neemt toe met de totale cumulatieve dosis. (Zie rubriek 4.4.)

*Bloedvataandoeningen*

Vaak: Hemorragie.  
Soms: Trombo-embolie.  
Niet bekend: Shock, tromboflebitis, flebitis.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Niet bekend: Bronchospasme.

*Maagdarmsstelselaandoeningen*

Zeer vaak: Maagdarfstoornis, diarree, misselijkheid en braken, mucositis, stomatitis, oesofagitis, colitis.  
Vaak: Buikpijn.  
Soms: Maagdarmbloeding, necrose van de dikke darm met hevige bloeding en ernstige infecties in combinatie met cytarabine .  
Zeer zelden: Maagwanderingen/zweren, zweren van de slijmvliezen (mond, farynx, oesofagus, maagdarmkanaal), hyperpigmentatie van het orale slijmvlies.

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

*Lever- en galaandoeningen*

Niet bekend: Levertoxiciteit (soms voortschrijdend naar cirrose), voorbijgaande verhoging van leverenzymen.

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Zeer vaak: Alopecia (dosisafhankelijk en in de meeste gevallen reversibel), roodheid, lichtgevoeligheid, Palmar-plantarerythrodysesthesie syndroom.  
Vaak: Lokale overgevoelighedsreacties in het bestralingsgebied ("bestralings recall reactie"), pruritus, urticaria, uitslag (exantheem), hyperpigmentatie van huid en

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

Zelden: nagels.  
Onycholysis, extravasatie (kan leiden tot ernstige cellulitis, vesicatie, tromboflebitis, lymfangitis en lokale weefselnecrose).  
Zeer zelden: Acrale erythemen, blaarvorming.  
Niet bekend: Actininekeratose.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen*

Niet bekend: Artralgie.

*Nier- en urinewegaandoeningen*

Zeer vaak: Roodverkleuring van de urine.

Vaak: Dysurie, chemische cystitis na intravesicale toediening (bij klachten van dysurie zoals vesicale irritatie, ureterirritatie, dysurie, strangiurie, pollakisurie, hematurie, vesiculaire spasmen, hemorrhagische cystitis).

Zeer zelden: Acuut nierfalen (geïsoleerde gevallen), hyperurikemie en opvolgende urinezuurnefropathie als een gevolg van hevige tumorlysis.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Zeer zelden: Amenorroe, oligospermie, azoöspermie.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer vaak: Pyrexie, asthenie, rillen.

Soms: Dehydratie.

Zelden: Duizeligheid, reacties op de injectieplaats (lokale erythemateuze reacties langs de ader, pijn, flebitis, flebosclerose).

Niet bekend: Malaise.

*Onderzoeken*

Zeer vaak: Verlaagde ejectionfracatie, abnormaal ECG, abnormaal transaminasen, gewichtstoename (gemeld bij patiënten met vroege borstkanker die adjuvante therapie met doxorubicine kregen (NSABP B-15-onderzoek)).

*Chirurgische en medische verrichtingen*

Niet bekend: Bestralingsschade (huid, longen, oesofagus, maagdarmslijmvlies, hart) die reeds is genezen, kan opnieuw optreden bij de volgende doxorubicinetoediening.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering



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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

Acute overdosering met doxorubicine kan leiden tot beenmergsuppressie (met name leukopenie en trombocytopenie), doorgaans 10-14 dagen na de overdosering gastro-intestinale toxische effecten (met name mucositis) en acute cardiale veranderingen, die binnen 24 uur kunnen optreden. De behandeling bestaat onder andere uit intraveneuze antibiotica, transfusie met granulocyten en trombocyten en behandeling van de gastro-intestinale symptomen en effecten op het hart. Het verplaatsen van de patiënt naar een steriele kamer en het gebruik van een hemopoietische groeifactor dienen overwogen te worden.

Enkelvoudige doses van 250 mg en 500 mg doxorubicine zijn fataal gebleken.

Chronische overdosering met een cumulatieve dosis hoger dan 550 mg/m<sup>2</sup> verhoogt de kans op cardiomyopathie en kan leiden tot hartfalen, dat volgens conventionele wijze behandeld moet worden. Vertraagd hartfalen kan tot zes maanden na de overdosering optreden.

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: antracyclinen en gerelateerde verbindingen, ATC-code: L01DB01.

Doxorubicine behoort tot de groep van antracyclinen en is een cytostatisch antibioticum dat geïsoleerd is uit culturen van *Streptomyces peucetius* var. *Caesius*. Het wordt tegenwoordig semi-synthetisch bereid uit daunorubicine. Doxorubicine is sterk weefselirriterend.

De biologische werking van doxorubicine wordt toegeschreven aan zijn DNA-bindende eigenschap, waardoor remming van het enzymstelsel optreedt, vitaal voor de DNA-replicatie en de DNA-transcriptie. De blokkering van de celcyclus lijkt maximaal te zijn tijdens de S-fase en mitose, maar remming is ook waargenomen tijdens andere fasen van de celcyclus.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening wordt de eliminatie van doxorubicine gekenmerkt door trifasische eliminatie uit het plasma met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Het verdelingsvolume is ongeveer 25 l/kg. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 70%.

De hoogste geneesmiddelconcentraties worden in de longen, lever, milt, nieren, hart, dunne darm en beenmerg bereikt. Doxorubicine passeert de bloed-hersenbarrière niet.

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### *Carcinogenese en mutagenese*

In de literatuur is beschreven dat in dierstudies doxorubicine de fertiliteit negatief beïnvloedt, dat het embryo- en foetotoxisch is en teratogeen. Overige gegevens tonen aan dat doxorubicine mutageen is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Doxorubicine mag niet gemengd worden met heparine omdat dit neerslag veroorzaakt. Totdat gedetailleerde verenigbaarheidsgegevens over mengbaarheid beschikbaar zijn, dient Doxorubicine niet met andere geneesmiddelen gemengd te worden dan die welke in rubriek 6.6 genoemd worden.

De volgende onverenigbaarheden zijn gemeld:

Aminofylline, cefalotine, dexametason, fluorouracil, hydrocortison.

### **6.3 Houdbaarheid**

*Injectieflacon voor opening*  
24 maanden

*Na eerste opening*  
Na eerste opening direct gebruiken.

#### *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.

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 19**

Na verdunning tot een concentratie van 0,05 mg/ml dient de uiteindelijke verdunning onmiddellijk 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.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doxorubicine hydrochloride 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.

Primaire verpakking: Injectieflacons met een nominaal volume van 5, 10, 25 of 100 ml, kleurloos glas type I (pH.Eur.), met een chloorbutyl-rubberen stop met een inert fluoropolymeer (PTFE) laagje aan de binnenzijde en afgedekt met een aluminiumverzegeling met een gekleurd polypropyleen plaatje.

Handelsverpakkingen: Dozen met een injectieflacon met 5, 10, 25 of 100 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Doxorubicine kan ook als intraveneus infuus worden toegediend in verdunningen variërend van 0,05 mg/ml tot 0,5 mg/ml in 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie of in 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie in niet-PVC-infuuszakken.

Personeel dient te worden getraind in de juiste techniek voor het werken met cytostatica. Zwangere medewerkers dienen vrijgesteld te worden van het werken met dit geneesmiddel. Personeel dat werkt met dit, en met alle cytostatica, dienen beschermende kleding te dragen: veiligheidsbril, schorten en wegwerp handschoenen en mondkapjes.

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

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 03 oktober 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 20**

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 gelekt 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.

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

Pharmachemie BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 2010

Datum van laatste verlenging: 30 juni 2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.5, 4.8 en 4.9: 16 september 2022

1022.9v.FN