

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Doxorubicine Accord 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

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

1 ml bevat 2 mg doxorubicine hydrochloride

Elke flacon van 5 ml bevat 10 mg doxorubicine hydrochloride. Elke flacon van 10 ml bevat 20 mg doxorubicine hydrochloride. Elke flacon van 25 ml bevat 50 mg doxorubicine hydrochloride. Elke flacon van 50 ml bevat 100 mg doxorubicine hydrochloride. Elke flacon van 100 ml bevat 200 mg doxorubicine hydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Bevat natrium 3,5 mg/ml (0,15 mmol). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie

Het product is een heldere, rode oplossing met een pH van 2,5 tot 3,5 en een osmolaliteit tussen 270 mOsm/kg en 320 mOsm/kg.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Doxorubicine is geïndiceerd voor de volgende neoplastische aandoeningen: Voorbeelden zijn

onder andere:

- Kleincellig longcarcinoom (SCLC)
- Mammacarcinoom
- Gevorderd ovariumcarcinoom
- Intravesicaal voor blaascarcinoom
- Neoadjuvante en adjuvante behandeling van osteosarcoom
- Gevorderd weke delen sarcoom bij volwassenen
- Ewing-sarcoom
- Ziekte van Hodgkin
- Non-Hodgkin lymfoom
- Acute lymfatische leukemie
- Acute myeloblastische leukemie
- Gevorderd multipel myeloom
- Gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom
- Wilmstumor
- Gevorderd papillair/folliculair schildklier carcinoom

- Anaplastisch schildkliercarcinoom
- Gevorderd neuroblastoom

Doxorubicine wordt vaak in chemotherapeutische combinatieregimes met andere cytotoxica gebruikt.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Doxorubicine Injectie mag uitsluitend worden toegediend onder toezicht van een bevoegd arts met uitgebreide ervaring in cytotoxische behandeling. Bovendien moeten patiënten tijdens de behandeling nauwgezet en frequent worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Vanwege het risico op vaak letale **cardiomyopathie**, dienen vóór iedere toediening de risico's en voordelen voor elke individuele patiënt tegen elkaar te worden afgewogen.

Doxorubicine wordt intraveneus en intravesicaal toegediend. Het geneesmiddel mag niet oraal, subcutaan, intramusculair of intrathecaal worden toegediend. Doxorubicine kan worden toegediend als intraveneuze bolus binnen enkele minuten, als kortstondig infuus van maximaal een uur, of als continu infuus van maximaal 96 uur.

De oplossing wordt binnen 3 tot 10 minuten gegeven via de infuuslijn van een vrij lopend intraveneus infuus van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. Door deze techniek wordt het risico op tromboflebitis of periveneuze extravasatie, hetgeen kan leiden tot ernstige plaatselijke cellulitis, vesiculatie en weefselnecrose, geminimaliseerd. Een rechtstreekse intraveneuze injectie wordt niet aanbevolen vanwege de kans op extravasatie, die zelfs kan optreden als er bij naaldaspiratie voldoende bloed teruggezogen wordt.

### **Intraveneuze toediening:**

De dosis doxorubicine hangt af van het doseringsregime, de algemene toestand van de patiënt en eventuele eerdere behandelingen. Het doseringsschema van doxorubicine hydrochloride kan afhangen van de indicatie (solide tumoren of acute leukemie) en het gebruik in het specifieke behandelingsregime (als monotherapie, in combinatie met andere cytotoxica of als onderdeel van multidisciplinaire procedures waaronder chemotherapie, chirurgie, radiotherapie en hormoonbehandeling).

### **Monotherapie**

De dosering wordt doorgaans berekend op basis van het lichaamsoppervlak ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Op basis hiervan wordt om de drie weken een dosering van 60-75  $\text{mg}/\text{m}^2$  lichaamsoppervlak aanbevolen als doxorubicine als monotherapie wordt toegepast.

### **Combinatietherapie**

Als doxorubicine hydrochloride wordt toegediend in combinatie met andere oncolytica met overlappende toxiciteit, zoals hoge i.v. doses cyclofosfamide of daaraan verwante anthracyclineverbindingen zoals daunorubicine, idarubicine en/of epirubicine, dient de dosis doxorubicine te worden verlaagd naar 30-60  $\text{mg}/\text{m}^2$  om de 3-4 weken.

Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor de volle dosis (bijv. in geval van

immunosuppressie of hoge leeftijd), wordt een alternatieve dosering van 15-20 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak per week gehandhaafd.

### **Intravesicale toediening:**

Doxorubicine kan worden toegepast als intravesicale instillatie voor de behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom of als profylaxe van tumorrecidief na transurethrale resectie (T.U.R.) bij patiënten met een hoog risico op recidivering. De aanbevolen dosis doxorubicine hydrochloride voor de plaatselijke intravesicale behandeling van oppervlakkige blaastumoren is instillatie van 30-50 mg in 25-50 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De optimale concentratie is ongeveer 1 mg/ml. Doorgaans moet de oplossing gedurende 1-2 uur in de blaas blijven. Tijdens deze periode moet de patiënt om de 15 minuten 90° gedraaid worden. De patiënt mag in de 12 uur voor de behandeling niets drinken om ongewenste verdunning met urine te voorkomen (hierdoor zou de urineproductie moeten worden gereduceerd tot ongeveer 50 ml/uur). De instillatie kan worden herhaald met intervallen van 1 week tot 1 maand, al naar gelang de behandeling therapeutisch of profylactisch is.

### **Patiënten met een verminderde leverfunctie**

Aangezien doxorubicine hydrochloride voornamelijk via de lever en gal wordt uitgescheiden, kan de eliminatie van dit geneesmiddel langzamer verlopen bij patiënten met een verminderde leverfunctie of verstopte galafvoer. Dit kan ernstige secundaire effecten teweegbrengen.

De algemene aanbevelingen voor dosisverlaging bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn gebaseerd op de serumbilirubinespiegel:

<b>Serumbilirubine</b>	<b>Aanbevolen dosis</b>
1,2 – 3,0 mg/100 ml	50%
3,1 – 5,0 mg/100 ml	25%

Doxorubicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

### **Patiënten met een verminderde nierfunctie**

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR < 10 ml/min) mag slechts 75% van de beoogde dosis worden toegediend.

Om cardiomyopathie te vermijden verdient het aanbeveling dat de totale levenslange cumulatieve dosis doxorubicine (inclusief daaraan verwante middelen als daunorubicine) niet hoger is dan 450-550 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte. Bij patiënten met gelijktijdige hartziekte die mediastinale en/of hartirradiatie krijgen, een eerdere behandeling hebben gehad met alkylerende middelen, en hoog-risico patiënten (met > 5 jaar arteriële hypertensie, eerdere coronaire, valvulaire of myocardiële hartbeschadiging, leeftijd 70 jaar of ouder) mag een maximale totale dosis van 400 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte niet worden overschreden. Bovendien moet bij deze patiënten de hartfunctie worden bewaakt (zie rubriek 4.4).

### **Pediatrie patiënten**

Het kan zijn dat de dosering voor kinderen verlaagd moet worden. Raadpleeg de behandelingsprotocollen en specialistische literatuur.

### **Patiënten met overgewicht en patiënten met beenmerginfiltratie door een tumor**

Bij patiënten met overgewicht en patiënten met beenmerginfiltratie door een tumor dient wellicht te worden overwogen om de startdosering te reduceren of het dosisinterval te verlengen (zie rubriek 4.4).

### 4.3 Contra-indicaties

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

*Contra-indicaties voor intraveneuze toediening:*

- Overgevoeligheid voor anthracenedionen of andere anthracyclinen
- Duidelijke en aanhoudende beenmergsuppressie en/of ernstige stomatitis veroorzaakt door eerdere behandeling met andere cytotoxica en/of radiotherapie.
- Eerdere behandeling met de maximale cumulatieve dosis doxorubicine en/of andere anthracyclinen (b.v. daunorubicine, epirubicine, idarubicine) en anthrachinonen (zie rubriek 4.4).
- Algemene infectie
- Ernstig verminderde leverfunctie
- Ernstige aritmieën, hartfalen, eerder myocardiinfarct, acute inflammatoire hartziekte
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

*Contra-indicaties voor intravesicale toediening:*

- Invasieve tumoren die door de blaas zijn gepenetreerd (verder gevorderd dan T1)
- Ontsteking van de blaas
- Hematurie
- Moeilijk inbrengen van urinekatheters (bijv. bij grote intravesicale tumoren)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Overgevoeligheid voor andere antracyclinen of antrachinonen (zie rubriek 4.4)
- Urineweginfecties

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doxorubicine injectie mag uitsluitend worden toegediend onder toezicht van een bevoegd arts met ervaring in i.v. of intravesicale cytotoxische behandeling. Doxorubicine hydrochloride kan de toxiciteit van andere oncolytica versterken. Er dient een nauwgezette controle te worden uitgevoerd op mogelijke klinische complicaties, vooral bij bejaarde patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen of beenmergsuppressie, of patiënten die eerder zijn behandeld met anthracyclinen of bestraald zijn in het mediastinum.

Bij de instelling van de behandeling met doxorubicine is nauwgezette observatie en laboratoriummonitoring van de patiënt noodzakelijk. Derhalve verdient het aanbeveling om patiënten ten minste in de eerste fase van de behandeling in het ziekenhuis op te nemen. Doxorubicine kan tijdens de behandelingstijd onvruchtbaarheid veroorzaken.

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.

Voorafgaand aan of tijdens de behandeling met doxorubicine worden de volgende monitoringonderzoeken aanbevolen (hoe vaak deze onderzoeken worden uitgevoerd, hangt af van de algemene toestand van de patiënt, de dosering en eventuele gelijktijdig toegediende medicatie):

- röntgenfoto's van de longen en borstkas, en ECG
- regelmatige monitoring van de hartfunctie (LVEF door bijv. ECG, UCG en MUGA-scan)
- dagelijks onderzoek van de mondholte en farynx om veranderingen in de mucosa te ondervangen
- bloedproeven: hematocriet, bloedplaatjes, differentiële aantal witte bloedcellen, SGPT, SGOT, LDH, bilirubine, ureumzuur.

#### Controle van de behandeling

Het verdient aanbeveling om vóór de instelling van de behandeling de leverfunctie te bepalen aan de hand van conventionele tests zoals ASAT, ALAT, ALP en bilirubine, en om eveneens de nierfunctie te bepalen (zie rubriek 4.4).

#### Controle van de linkerventrielfractie

De LVEF dient te worden bepaald aan de hand van een echocardiogram of hartsintigrafie om de toestand van het hart van de patiënt te optimaliseren. Deze bepaling dient te geschieden vóór de start van de behandeling en na elke geaccumuleerde dosis van ongeveer 100 mg/m<sup>2</sup> (zie rubriek 4.4).

#### Hartfunctie

Cardiotoxiciteit is een risico van de behandeling met anthracycline 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. Tachyaritmieën, waaronder vroegtijdige ventrikelcontracties en ventrikeltachycardie, bradycardie, atrioventriculair blok en bundeltakblok zijn gemeld. Deze symptomen duiden over het algemeen op acute, voorbijgaande toxiciteit. 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. Afplating en verwijding van het QRS-complex buiten de normale grenzen kan wijzen op door doxorubicine hydrochloride veroorzaakte cardiomyopathie. Als regel duidt bij patiënten met een normale uitgangswaarde van de LVEF (=50%) een absolute afname van 10% of een daling tot minder dan de 50%-grenswaarde op een verstoring van de hartfunctie. De voortzetting van de behandeling met doxorubicine bij dergelijke patiënten moet zorgvuldig geëvalueerd worden.

*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 linkerventrielejectiefractie (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 anthracycline-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 (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 anthracyclinedoses. 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 latente 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 een leeftijd 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. Trastuzumab 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 dit niet mogelijk is, 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.

Bij patiënten met verminderde hartfunctie moet het voordeel van een verdere behandeling nauwkeurig afgewogen worden tegen de mogelijke risico's.

#### Pediatrische patiënten

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 anthracyclinen of

anthracenedionen additief is.

### Leverfunctie

De belangrijkste eliminatieroute van doxorubicine is hepatobiliair. Voor en tijdens de behandeling met doxorubicine dient het totale serumbilirubine te worden bepaald en bij patiënten met verminderde leverfunctie moet de dosis worden verlaagd. 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).

### Hematologische en beenmergtoxiciteit

Zoals andere cytotoxische stoffen kan doxorubicine beenmergsuppressie veroorzaken. Vóór en tijdens elke behandelingscyclus met doxorubicine dient het bloedbeeld te worden bepaald, inclusief het totale en het differentiële aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes. 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. Leukopenie en neutropenie kunnen ernstig zijn (en zijn doorgaans ernstiger bij schema's met hoge doses). 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 bij patiënten met een normale regeneratiecapaciteit van het beenmerg.

Wanneer ernstige beenmergonderdrukking optreedt, kan een aangepaste beenmergondersteuning (perifere stamcellen en/of koloniestimulerende factoren [CSF]) vereist zijn. 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. Intraveneuze antibiotica moeten onmiddellijk toegediend worden wanneer febrile neutropenie optreedt.

### Secundaire leukemie

Secundaire leukemie, met of zonder een preleukemische fase, werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met anthracyclinen (inclusief doxorubicine). 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 anthracyclinen geëscaleerd zijn. Deze leukemieën kunnen een latentieperiode van 1 tot 3 jaar hebben.

### 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).

De intravesicale toedieningswijze mag niet worden toegepast bij patiënten met invasieve tumoren die door de blaaswand zijn gedrongen, urineweginfecties en ontstekingen van de

blaas.

### Extravasatie

Periveneuze injectie leidt tot plaatselijke necrose en tromboflebitis. Periveneuze extravasatie wordt aangegeven door een branderig gevoel op de plaats van de infuusnaald. In geval van extravasatie moet de infusie of injectie onmiddellijk worden beëindigd; de naald dient kortstondig aanwezig te blijven en na korte aspiratie te worden verwijderd. In geval van extravasatie dient binnen 6 uur na de extravasatie een intraveneuze infusie met dexrazoxan te worden gegeven (zie de IB-tekst van dexrazoxan voor de dosering en verdere informatie). Als dexrazoxan is gecontra-indiceerd, wordt aanbevolen om plaatselijk 99% dimethylsulfoxide (DMSO) aan te brengen op een gebied dat twee keer zo groot is als het betroffen gebied (4 druppels per 10 cm<sup>2</sup> huidoppervlak) en dit minstens 14 dagen lang drie maal per dag te herhalen. Zonodig moet wondexcisie worden overwogen. Vanwege het antagonistische mechanisme dient het gebied na de toediening van DMSO te worden afgekoeld (vasoconstrictie versus vasodilatatie), bijv. om de pijn te verminderen. Gebruik DMSO niet bij patiënten die dexrazoxan krijgen voor de behandeling van extravasatie van anthracycline. Andere maatregelen zijn in de literatuur tegenstrijdig beschreven en hebben geen definitieve waarde.

### Radiotherapie

Door bestraling geïnduceerde toxiciteiten (myocard, mucosa, huid en lever) zijn ook gemeld. Speciale voorzichtigheid is vereist bij patiënten die eerder radiotherapie hebben gehad, gelijktijdig radiotherapie krijgen of voor wie radiotherapie wordt gepland. Deze patiënten lopen een bijzonder risico op plaatselijke reacties in het bestraalde gebied (recall-fenomeen) als doxorubicine hydrochloride wordt toegepast. In verband met het bovenstaande is ernstige, soms fatale hepatotoxiciteit (leverbeschadiging) gemeld. Door eerdere bestraling van het mediastinum wordt de cardiotoxiciteit van doxorubicine verhoogd. De cumulatieve dosis van 400 mg/m<sup>2</sup> mag vooral in deze gevallen niet worden overschreden.

### Carcinogenese en mutagenese, stoornissen van de vruchtbaarheid (zie rubriek 4.6)

Doxorubicine kan genotoxische effecten hebben. Doxorubicine kan tijdens de behandelingstijd onvruchtbaarheid veroorzaken. Bij vrouwen kan doxorubicine amenorroe veroorzaken. Hoewel na beëindiging van de behandeling de ovulatie en menstruatie weer normaal lijken te worden, kan vroegtijdige menopauze optreden.

Doxorubicine was schadelijk voor de mannelijke voortplantingsorganen in dierstudies, leidend tot testiculaire atrofie, diffuse degeneratie van de tubuli seminiferi en hypospermie.

Doxorubicine is mutageen en kan chromosomale schade veroorzaken in menselijke spermatozoa. Oligospermie of azoöspermie kan permanent zijn; er is echter gerapporteerd dat het aantal spermacellen in sommige gevallen weer de normale waarden bereikt. Dit kan verschillende jaren na beëindiging van de therapie gebeuren. Mannen die behandeld worden met doxorubicine dienen effectieve contraceptie te gebruiken.

### Embryo-foetale toxiciteit

Doxorubicine kan genotoxiciteit veroorzaken. Een effectieve anticonceptie is vereist voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten tijdens en gedurende een periode na de behandeling met doxorubicine. Patiënten die na beëindiging van de behandeling kinderen wensen te krijgen, moet worden geadviseerd om genetisch advies in te winnen indien dit nodig en beschikbaar is (zie rubrieken 4.6 en 5.3).



### Gastrointestinale toxiciteit

Mucositis (voornamelijk stomatitis, minder vaak oesofagitis) kan zich voordoen bij patiënten onder behandeling met doxorubicine. Klinische tekens en symptomen van mucositis omvatten pijn of irritatie, erytheem, erosies/ulceraties (dikwijls over de volledige laterale zijde van de tong en op de sublinguale mucosae), bloedingen en infecties. Stomatitis treedt over het algemeen spoedig na de toediening van het geneesmiddel op, en kan in ernstige gevallen binnen enkele dagen evolueren tot mucosale ulceraties, maar is meestal genezen rond de derde week van de behandeling. Nausea, braken en sporadisch diarree en abdominale pijn kunnen optreden. Ernstige gevallen van braken en diarree kunnen dehydratie veroorzaken.

Nausea en braken kunnen worden voorkomen of verlicht door toediening van een geschikte antiemetische behandeling. Ulceraties en necrose van het colon, en in het bijzonder van het caecum zijn beschreven bij patiënten met een acute non-lymfoblastaire leukemie, behandeld met een cyclus van 3 dagen doxorubicine in combinatie met cytarabine. Deze kunnen hemorragieën of ernstige, soms dodelijke, besmettingen veroorzaken.

### Oncolytische behandelingen:

Doxorubicine kan de toxiciteit van andere oncolytica versterken. Verergering van door cyclofosfamide veroorzaakte hemorragische cystitis en verhoogde hepatotoxiciteit van 6-mercaptopurine is 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.)

### Vaccinaties:

Dit geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in combinatie met levende, verzwakte vaccins.

Contact met mensen die onlangs zijn ingeënt tegen polio, dient te worden vermeden. De toediening van levende of verzwakte vaccins aan patiënten met immunosuppressie als gevolg van chemotherapeutica waaronder doxorubicine, kan resulteren in ernstige of fatale infecties. Dode of inactieve vaccins mogen worden toegediend, maar de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

### Andere:

Bij patiënten met overgewicht is de eliminatie van doxorubicine uit het lichaam gereduceerd (bijv. > 130% van het ideale lichaamsgewicht); als deze patiënten met de volledige dosis worden behandeld, moeten ze nauwgezet worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

### 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) (zie rubriek 4.8). Na de eerste behandeling moeten de urinezuurconcentraties, kalium, calciumfosfaat en creatinine in het bloed worden bepaald. Potentiële complicaties van tumorlysis syndroom kunnen worden geminimaliseerd door hydratatie, urine-alkalinisatie en profylactische behandeling met allopurinol ter voorkoming van hyperurikemie.

Doxorubicine hydrochloride kan de urine rood kleuren. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd dat dit geen risico's voor de gezondheid vormt.

De dosering mag niet worden herhaald bij bestaande beenmergdepressie of buccale ulceratie, of als deze zich ontwikkelen. Buccale ulceratie kan worden voorafgegaan door een branderig gevoel in de mondholte. Als dit symptoom zich voordoet, wordt herhaling van de dosis niet aanbevolen.

#### Huidreacties en overgevoeligheidsreacties:

Alopecia en onderbreking van de baardgroei komen frequent voor. Deze bijwerking is doorgaans reversibel, waarbij het haar volledig terug groeit binnen twee tot drie maanden na het beëindigen van de therapie.

Flushes, huid- en nagelhyperpigmentatie, fotosensibiliteit en overgevoeligheid van de bestraalde huid (“radiation recall reaction”) kunnen zich eveneens voordoen.

In zeldzame gevallen kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. Urticaria en anafylaxie werden gemeld bij patiënten behandeld met doxorubicine; tekens of symptomen van deze reacties kunnen variëren van rash en pruritus tot koorts, rillingen en shock. Het “hand-voet-syndroom” (palmoplantaire erythrodysesthesie of acroerytheem) werd ook gerapporteerd.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat 0,15 mmol (3,5 mg) natrium per ml. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen. De verschillende verpakkingsgrootten van dit geneesmiddel bevatten de volgende hoeveelheden natrium:

Injectieflacon van 5 ml	Deze verpakkingsgrootte bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en is dus in wezen ‘natriumvrij’.
Injectieflacon van 10 ml	Deze verpakkingsgrootte bevat 35,42 mg natrium, overeenkomend met 1,77 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium (2 g) in de voeding voor een volwassene.
Injectieflacon van 25 ml	Deze verpakkingsgrootte bevat 88,55 mg natrium, overeenkomend met 4,43 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium (2 g) in de voeding voor een volwassene.
Injectieflacon van 50 ml	Deze verpakkingsgrootte bevat 177,10 mg natrium, overeenkomend met 8,85 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium (2 g) in de voeding voor een volwassene.
Injectieflacon van 100 ml	Deze verpakkingsgrootte bevat 354,20 mg natrium, overeenkomend met 17,71 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium (2 g) in de voeding voor een volwassene.

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

De cardiotoxiciteit van doxorubicine wordt versterkt door eerder of gelijktijdig gebruik met andere anthracyclinen of andere potentieel cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. 5-fluorouracil, cyclofosfamide of paclitaxel) of met geneesmiddelen die de hartfunctie beïnvloeden (zoals calciumantagonisten). Als doxorubicine gelijktijdig met de hierboven genoemde middelen wordt gebruikt, dient de hartfunctie nauwgezet te worden gevolgd.

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

hartfunctie wordt bewaakt (zie rubriek 4.4).

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

Doxorubicine wordt via cytochroom P450 (CYP450) gemetaboliseerd en is een substraat voor Pgp-transport. Gelijktijdige toediening van CYP450- en/of Pgp- remmers kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van doxorubicine en daardoor de toxiciteit verhogen. Omgekeerd kan gelijktijdige toediening van CYP450-inductoren zoals rifampicine, barbituraten en sint-janskruid de plasmaspiegels van doxorubicine verlagen en daardoor de werking verminderen.

Ciclosporine, een CYP3A4- en Pgp-remmer, verhoogde de AUC van doxorubicine en doxorubicinol met respectievelijk 55 % en 350 %. Bij deze combinatie kan dosisaanpassing nodig zijn. Gepubliceerde literatuur suggereert dat de toevoeging van ciclosporine aan doxorubicine leidt tot een ernstigere en langdurigere toxiciteit dan de toxiciteit van doxorubicine alleen. Een coma en/of epilepsieaanvallen werden eveneens beschreven.

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

Als Paclitaxel kort vóór doxorubicine wordt toegediend, kan het de klaring van doxorubicine verminderen en de plasmaconcentraties ervan verhogen. Sommige gegevens wijzen erop dat deze interactie minder sterk is als doxorubicine vóór paclitaxel wordt toegediend.

Barbituraten kunnen de plasmaklaring van doxorubicine verhogen terwijl gelijktijdige toediening van fenytoïne tot lagere plasmaspiegels van fenytoïne kan leiden.

Verhoogde serumconcentraties van doxorubicine werden gemeld na gelijktijdige toediening van doxorubicine en ritonavir.

De toxische effecten van de behandeling met doxorubicine kunnen erger worden in combinatie met andere cytostatica (bijv. cytarabine, cisplatine, cyclofosfamide). Necrose van de dikke darm met zware bloedingen en ernstige infecties kan voorkomen bij een combinatietherapie met cytarabine.

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

Tijdens de behandeling met doxorubicine kan duidelijke nefrotoxiciteit van amfotericine B voorkomen.

Omdat doxorubicine snel wordt gemetaboliseerd en voornamelijk door het biliaire systeem wordt geëlimineerd, kan de gelijktijdige toediening van chemotherapeutica met bekende hepatotoxiciteit (bijv. mercaptopurine, methotrexaat, streptoxocine) mogelijk de toxiciteit van doxorubicine verhogen als gevolg van de verminderde leverklaring van het middel. De dosering van doxorubicine moet worden aangepast als gelijktijdige behandeling met hepatotoxische geneesmiddelen vereist is.

Doxorubicine is een krachtige radiosensitizer, de recall-fenomenen die erdoor worden veroorzaakt kunnen levensbedreigend zijn. Voorafgaande, gelijktijdige of toekomstige

radiotherapie kan de cardiotoxiciteit of hepatotoxiciteit van doxorubicine vergroten. Dit geldt ook voor gelijktijdige behandelingen met cardiotoxische of hepatotoxische geneesmiddelen.

Doxorubicine kan hemorragische cystitis die door eerdere cyclofosfamidetherapie is veroorzaakt, verergeren.

Behandeling met doxorubicine kan de urinezuurspiegel verhogen; daarom kan dosisaanpassing of behandeling met urinezuurverlagende middelen nodig zijn.

Doxorubicine kan de orale biologische beschikbaarheid van digoxine verlagen.

Tijdens de behandeling met doxorubicine dienen patiënten geen actieve vaccins te krijgen en contact te vermijden met mensen die onlangs tegen polio zijn gevaccineerd.

In een klinisch onderzoek werd een verhoging van de AUC van doxorubicine van 21% waargenomen als het tegelijkertijd werd toegediend met sorafenib 400 mg tweemaal daags. Het klinische belang van deze bevinding is niet bekend.

Het gelijktijdige gebruik van doxorubicine en warfarine kan een verhoogd risico van hoge INR en daaruit voortvloeiende bloedingen met zich meebrengen. Een dosisvermindering van warfarine kan noodzakelijk zijn met een nauwgezette monitoring van de INR.

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

### **Zwangerschap**

Op basis van de cytostatische werking van doxorubicine bestaat het vermoeden dat dit geneesmiddel aangeboren afwijkingen kan veroorzaken als het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Doxorubicine Accord mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw zodanig is dat behandeling met doxorubicine vereist is.

### **Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen**

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om tijdens de behandeling niet zwanger te worden en om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met doxorubicine en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

### **Borstvoeding**

Er is gemeld dat doxorubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Aangezien het gebruik van doxorubicine hydrochloride tijdens de periode van borstvoeding is gecontra- indiceerd, dient de borstvoeding tijdens de behandeling met doxorubicine te worden gestaakt en gedurende ten minste twee weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.3).

### **Vruchtbaarheid**

Aangezien doxorubicine genotoxisch is, kan het een negatief effect op de vruchtbaarheid hebben. Mannen die met doxorubicine worden behandeld, wordt geadviseerd om vóór de

behandeling advies in te winnen over cryoconservering (of cryopreservatie) van sperma vanwege de kans op irreversibele onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met doxorubicine.

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

Vanwege het veelvuldige voorkomen van misselijkheid en braken dient het besturen van voertuigen of het bedienen van machines te worden afgeraden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De behandeling met doxorubicine veroorzaakt vaak bijwerkingen en een aantal van deze bijwerkingen is zo ernstig dat nauwgezette bewaking van de patiënt vereist is. De frequentie en aard van de bijwerkingen zijn afhankelijk van de snelheid waarmee het middel wordt toegediend en van de dosering. Beenmergsuppressie is een acute, dosisbeperkende bijwerking maar is doorgaans voorbijgaand van aard. De klinische gevolgen van door doxorubicine veroorzaakte beenmergsuppressie/hematologische toxiciteit kunnen koorts, infecties, sepsis/bloedvergiftiging, septische shock, bloedingen, weefselhypoxie of overlijden zijn. Bij bijna alle patiënten wordt misselijkheid, braken en alopecia waargenomen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met behandeling met doxorubicine: De frequenties zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ):

Zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Tabel met bijwerkingen</b>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Ze er vaak	Infectie
Vaak	Sepsis
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Zelden	Secundaire acute myeloïde leukemie bij gebruik in combinatie met antineoplastische stoffen die het DNA beschadigen (zie rubriek 4.4), tumorlyssyndroom
Niet bekend	Acute lymfatische leukemie, acute myeloïde leukemie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Hepatotoxiciteit, voorbijgaande verhoging van de leverenzymwaarden
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Ze er vaak	Leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Anafylactische reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Verminderde eetlust
Niet bekend	Dehydratie, hyperurikemie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	Conjunctivitis
Niet bekend	Keratitis, verhoogde lacrimatie
<b>Hartaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Cardiotoxiciteit
Vaak	Decompensatio cordis, sinustachycardie
Niet bekend	AV-blok, tachyritmie, bundeltakblok
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	Trombo-embolie
Niet bekend	Shock, bloeding, tromboflebitis, flebitis, opvliegers
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Mucositis/stomatitis, diarree, braken, nausea
Vaak	Oesofagitis, buikpijn
Niet bekend	Gastro-intestinale bloeding, erosieve gastritis, colitis, verkleuring van de slijmvliezen
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Palmoplantaire erythrodysesthesie, alopecia
Vaak	Urticaria, rash, hyperpigmentatie van de huid, hyperpigmentatie van de nagels
Niet bekend	Lichtgevoelighedsreactie, overgevoeligheid van bestraalde huid (radiation recall-reactie), pruritus, huidaandoeningen
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Plaatselijke reacties (chemische cystitits) kunnen optreden bij intravesicale behandeling
Niet bekend	Chromaturie <sup>a</sup> , acuut nierfalen

<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Niet bekend	Bronchospasme
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Niet bekend	Amenorroe, azoöspermie, oligospermie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Pyrexie, asthenie, rillingen
Vaak	Reacties op de plaats van injectie
Niet bekend	Malaise
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	Verminderde ejectionfracatie, ECG-abnormaliteiten, veranderingen in de transaminasespiegels, gewichtstoename <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Gedurende 1 tot 2 dagen na toediening <sup>b</sup> Gemeld bij patiënten met borstkanker in vroeg stadium die een adjuvante doxorubicine bevattende therapie krijgen (test NSABP B-15)	

#### 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

Acute overdosering met doxorubicine kan leiden tot beenmergsuppressie (met name leukopenie en trombocytopenie), doorgaans 10-15 dagen na de overdosering en acute cardiale veranderingen, die binnen 24 uur kunnen optreden. De behandeling bestaat onder andere uit intraveneuze antibiotica, transfusie met granulocyten en trombocyten en omgekeerde isolatieverpleging, en behandeling van de effecten op het hart. Het verplaatsen van de patiënt naar een steriele kamer en het gebruik van een hemopoietische groeifactor dienen overwogen te worden.

Een acute overdosis met doxorubicine leidt ook tot toxische effecten op het maagdarmkanaal (met name mucositis). Dit treedt meestal snel na de toediening van het geneesmiddel op, maar bij de meeste patiënten verdwijnt dit binnen drie weken.

Chronische overdosering met een cumulatieve dosis hoger dan 550 mg/m<sup>2</sup> verhoogt de kans op cardiomyopathie en kan leiden tot decompensatio cordis.

Vertraagd hartfalen is met andere antracyclinen tot zes maanden na de overdosering opgetreden. Patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd en, indien zich

symptomen van hartfalen voordoen, volgens de conventionele wijze te worden behandeld met digitalispreparaten, diuretica, perifere vasodilatoren en ACE-remmers.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anthracyclinen en verwante stoffen ATC-code: L01DB01

Doxorubicine is een anthracycline antibioticum. Het werkingsmechanisme is nog niet geheel opgehelderd. Het wordt aangenomen dat doxorubicine hydrochloride zijn antineoplastische werking uitoefent via cytotoxische werkingsmechanismen, vooral door intercalatie in DNA, remming van het enzym topo-isomerase II en de vorming van reactieve zuurstof species (ROS). Al deze mechanismen hebben een schadelijk effect op de DNA-synthese: Intercalatie van het doxorubicinemolecuul heeft remming van alle RNA- en DNA-polymerasen tot gevolg door storing in base-herkenning en sequentie-specificiteit. De remming van topo-isomerase II produceert breuken in de enkele en dubbele strengen van de DNA-helix. Splitsing van het DNA heeft ook zijn oorsprong in de chemische reactie met de zeer reactieve zuurstof species, zoals de hydroxylradicaal  $\text{OH}^\bullet$ . De gevolgen zijn mutagenese en chromosomale afwijkingen.

De specificiteit van de toxiciteit van doxorubicine blijkt voornamelijk in verband te staan met de proliferatieve activiteit van normaal weefsel. Daarom zijn het ruggenmerg, het maagdarmkanaal en de geslachtsklieren de voornaamste normale weefsels die beschadigd worden.

Een belangrijke oorzaak van het falen van de behandeling met doxorubicine en andere anthracyclinen is de ontwikkeling van resistentie. In een poging om de cellulaire resistentie voor doxorubicine te overwinnen, werd het gebruik van calciumantagonisten zoals verapamil overwogen, aangezien de primaire target de celmembraan is. Verapamil remt het trage kanaal van het calciumtransport en kan de cellulaire opname van doxorubicine bevorderen. De combinatie van doxorubicine en verapamil wordt in verband gebracht met ernstige cardiotoxische effecten.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na toediening van doxorubicine als continu IV infuus (gedurende 48 tot 96 uur of gedurende 21 dagen) zijn de maximale plasmaspiegels over het algemeen verlaagd in verhouding tot de duur van het infuus.

Bij intravesicale instillatie penetreert doxorubicine in de oppervlakkige lagen van het vesicale slijmvlies. De plasmaspiegels blijven meestal onder 2 ng/ml.

#### Distributie

Na intraveneuze injectie wordt doxorubicine snel uit het bloed geklaard en wijd verspreid in weefsels gedistribueerd, inclusief longen, lever, hart, milt, lymfeklieren, beenmerg en nieren. Het verdelingsvolume is ongeveer 25 liter. De mate van eiwitbinding is 60-70%.



Doxorubicine passeert de bloed-hersenbarrière niet, hoewel er bij metastasen in de hersenen of leukemische cerebrale metastasen hogere spiegels in de liquor kunnen worden bereikt. Doxorubicine wordt snel verdeeld in de ascites, alwaar het middel hogere concentraties bereikt dan in het plasma. Doxorubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

#### Biotransformatie en eliminatie

De eliminatie van doxorubicine uit het bloed is trifasisch, met gemiddelde halfwaardetijden van 12 minuten (distributie), 3,3 uur en ongeveer 30 uur. Doxorubicine wordt snel in de lever gemetaboliseerd. De voornaamste metaboliet is het farmacologisch werkzame doxorubicinol. Andere metabolieten zijn deoxyrubicine aglycon, glururonide- en sulfaatconjugaten. 40-50% van de dosis wordt binnen 7 dagen via de gal uitgescheiden; ongeveer de helft wordt onveranderd uitgescheiden en de rest als metabolieten. Slechts 5-15% van de toegediende dosis wordt via de urine uitgescheiden.

#### Speciale patiëntengroepen

Omdat de eliminatie van doxorubicine voornamelijk in de lever plaatsvindt, heeft een gestoorde leverfunctie tragere excretie en derhalve verhoogde retentie en accumulatie in plasma en weefsels tot gevolg. Over het algemeen wordt een dosisaanpassing aangeraden.

Hoewel de eliminatie van doxorubicine slechts in kleine mate via de nieren plaatsvindt, kan ernstige nierfunctiestoornis invloed hebben op de totale eliminatie en reden zijn voor een dosisvermindering.

In een onderzoek onder patiënten met overgewicht (> 130% van het ideale lichaamsgewicht), was de doxorubicineklaring verminderd en de halfwaardetijd verhoogd in vergelijking tot de controlegroep met een normaal gewicht. Bij patiënten met overgewicht kan dosisaanpassing nodig zijn.

Bij kankerpatiënten wordt doxorubicine gereduceerd tot adriamycinol, de werkzame cytotoxische stof. Deze reductie blijkt te worden gekatalyseerd door cytoplasmatische NADPH-afhankelijke aldo-keto reductasen, die in alle weefsels worden aangetroffen en een belangrijke rol spelen in de gehele farmacokinetiek van doxorubicine.

Doxorubicine en adriamycinol worden door microsomale glycosidasen, die in de meeste weefsels aanwezig zijn, afgebroken tot inactieve aglyconen. De aglyconen kunnen dan O-demethylisatie ondergaan, gevolgd door conjugatie tot sulfaat of glucuronide-esters en excretie in de gal.

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

Uit dieronderzoek uit de literatuur blijkt dat doxorubicine invloed heeft op de vruchtbaarheid en embryotoxisch, foetotoxisch en teratogeen is. Uit andere gegevens blijkt dat doxorubicine mutageen is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride

Zoutzuur (om de pH te corrigeren) Water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Doxorubicine mag niet worden vermengd met heparine omdat zich dan een neerslag kan vormen, en ook niet met 5-fluorouracil omdat er dan degradatie kan optreden.

Langdurig contact met een oplossing met een alkalische pH dient vermeden te worden, aangezien dit leidt tot hydrolyse van het geneesmiddel.

Totdat gedetailleerde compatibiliteitsgegevens over de mengbaarheid beschikbaar zijn, mag doxorubicine niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan die in rubriek 6.6 worden vernoemd.

## **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende ampullen: 18 maanden

Geopende ampullen: Het product dient na opening van de flacon onmiddellijk te worden gebruikt.

Bereide infuusoplossingen:

De chemische en fysische stabiliteit in een 0,9% natriumchloride injectie en een 5% dextrose injectie is tot maximaal 28 dagen aangetoond bij 2-8°C, of tot maximaal 7 dagen bij 25 °C in glazen containers die beschermd worden tegen het licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Bewaar de flacon in de kartonnen verpakking om de vloeistof te beschermen tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

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

Voor 5 ml

Contraat voor oplossing voor infusie in een glazen flacon van helder glas (type I) van 5 ml, afgesloten met een chloorbutyl rubberstop en een roze aluminium krimpstop.

Voor 10 ml

Contraat voor oplossing voor infusie in een glazen flacon van helder glas (type I) van 10 ml, afgesloten met een chloorbutyl rubberstop en een roze aluminium krimpstop.

Voor 25 ml

Contraat voor oplossing voor infusie in een glazen flacon van helder gegoten glas (type

I) van 30 ml, afgesloten met een chloorbutyl rubberstop en een roze aluminium krimpdop.

Voor 50 ml

Concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen flacon van helder gegoten glas (type I) van 50 ml, afgesloten met een chloorbutyl rubberstop en een roze aluminium krimpdop.

Voor 100 ml

Concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen flacon van helder gegoten glas (type I) van 100 ml, afgesloten met een chloorbutyl rubberstop en een roze aluminium krimpdop.

Verpakkingsgroottes:

1 × flacon van 5 ml

1 × flacon van 10 ml

1 × flacon van 25 ml

1 × flacon van 50 ml

1 × flacon van 100 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Doxorubicine is een krachtige cytotoxische stof die alleen mag worden voorgeschreven, bereid en toegediend door medisch personeel dat is opgeleid in het veilige gebruik en de toediening. De volgende richtlijnen dienen te worden gevolgd bij het hanteren, bereiden en vernietigen van doxorubicine.

### Bereiding

1. Het personeel moet zijn opgeleid in goede technieken voor de hantering.
2. Zwangere medewerkers mogen niet werken met dit geneesmiddel.
3. Personeel dat doxorubicine hanteert dient beschermende kleding te dragen: veiligheidsbril, beschermingsjas, wegwerpbare handschoenen en gezichtsmaskers.
4. Alle items die worden gebruikt voor de toediening of reiniging, inclusief handschoenen, dienen te worden verpakt in hoog-risico afvalzakken voor verbranding op hoge temperatuur (700°C).
5. Alle schoonmaakmaterialen moeten worden weggegooid zoals hierboven beschreven.
6. Was altijd uw handen nadat u de handschoenen heeft uitgetrokken.

### Besmetting

1. Bij contact met de huid of slijmvlies moet deze grondig gereinigd worden met zeep en water of een natriumbicarbonaatoplossing. Gebruik echter geen schuursponsje om de huid af te schuren. Een brandend gevoel van de huid is van voorbijgaande aard en kan worden behandeld met een neutrale crème.
2. Als het middel in contact komt met de ogen, moet u uw oogleden terugtrekken en het aangedane oog minstens 15 minuten lang met ruime hoeveelheden water of normale natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie spoelen. Laat u daarna onderzoeken door een arts of oogspecialist.
3. In geval van morsen of lekkage behandelen met 1% natriumhypochloriet oplossing of simpelweg met fosfaatbuffer (pH>8) tot de oplossing kleurloos is. Gebruik een doek/spons die in de daarvoor bestemde ruimte wordt bewaard.

Spoel tweemaal na met water. Stop alle doeken in een plastic zak en sluit deze af voor

verbranding.

Toediening:

De intraveneuze (i.v.) toediening van doxorubicine moet met de grootste voorzichtigheid geschieden en het verdient aanbeveling om het geneesmiddel binnen 2 tot 15 minuten via de infuuslijn van een vrij lopend intraveneus infuus van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of dextrose 50 mg/ml (5%) te geven. Door deze methode wordt het risico geminimaliseerd op de ontwikkeling van trombose en periveneuze extravasatie hetgeen ernstige cellulitis, vesicatie en weefselnecrose tot gevolg kan hebben, en wordt de ader na de toediening tevens gespoeld.

Zowel de restanten van het geneesmiddel als ook alle andere materialen die gebruikt zijn voor verdunning of toediening dienen vernietigd te worden volgens de standaardprocedures van het ziekenhuis die van toepassing zijn op cytotoxische agentia met inachtneming van de geldende wetten met betrekking tot de vernietiging van besmet afval.

Afvalverwerking

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Neem de richtlijnen voor het hanteren van cytotoxische geneesmiddelen in acht.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederland

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

RVG 103617

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2011  
Datum van verlenging van de vergunning: 24 februari 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.6, 4.8 en 5.2: 30 november 2023