

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Doxorubicine HCl Hikma 2 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

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

Elke ml bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride.

Elke 5 ml injectieflacon bevat 10 mg doxorubicinehydrochloride.

Elke 25 ml injectieflacon bevat 50 mg doxorubicinehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: 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 tussen 2,5 en 4,0.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Doxorubicine HCl Hikma is geïndiceerd bij de volgende neoplastische aandoeningen; voorbeelden zijn:

- Kleincellig longcarcinoom (SCLC)
- Borstkanker
- Recidiverend ovariumcarcinoom
- Intravesicale prophylaxe van recidieven van oppervlakkig blaascarcinoom na transurethrale resectie (TUR)
- Systemische behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd blaascarcinoom
- Neoadjuvante en adjuvante therapie van osteosarcoom
- Gevorderd wekedelensarcoom bij volwassenen
- Hodgkin-lymfoom
- Zeer kwaadaardig non-Hodgkin-lymfoom
- Inductie- en consolidatiebehandeling bij acute lymfoblastische leukemie
- Acute myeloblastenleukemie
- Gevorderd multipel myeloom
- Gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom
- Wilmstumor (bij stadium II van zeer kwaadaardige varianten, bij alle gevorderde stadia [III-IV])
- Gevorderd of gerecidiveerd papillair/folliculair schildklier carcinoom
- Anaplastisch schildklier carcinoom
- Gevorderd neuroblastoom

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Doxorubicine HCl Hikma dient alleen te worden toegediend onder toezicht van een bevoegd arts met ervaring in behandeling met cytotoxica. Bovendien moeten patiënten tijdens de behandeling zorgvuldig en regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Vanwege het risico op, vaak fatale, cardiomyopathie dienen de voordelen en risico's voor de individuele patiënt elke keer voordat het middel wordt toegediend te worden beoordeeld.

Het wordt aanbevolen om voordat met de behandeling wordt begonnen de leverfunctie te bepalen met de gebruikelijke testen zoals ASAT, ALAT, AF en bilirubine en daarnaast de nierfunctie te meten (zie rubriek 4.4).

De LVEF moet worden onderzocht met echocardiografie of myocardscintigrafie om de conditie van hart van de patiënt te bepalen. Deze controle moet worden verricht voordat met de behandeling wordt begonnen en na iedere geaccumuleerde dosis van ongeveer 100 mg/m<sup>2</sup> (zie rubriek 4.4).

Intraveneuze (i.v.) toediening van doxorubicine moet met veel zorg worden gedaan en wordt aanbevolen om het geneesmiddel in 3-5 minuten toe te dienen via de infusieslang van een vrij lopend i.v. infuus met fysiologisch zout of een 5% glucoseoplossing. Bij deze methode wordt het risico op de vorming van een stolsel en periveneuze extravasatie, wat ernstige cellulitis, blaarvorming en weefselnecrose tot gevolg heeft, tot het minimum beperkt. Doxorubicine kan in intraveneus als bolus binnen enkele minuten, als een korte infusie tot een uur, of als continu infuus tot

96 uur worden toegediend. Een directe intraveneuze injectie is niet aan te raden vanwege het risico op extravasatie, wat zelfs op kan treden wanneer bij het optrekken van bloed de terugvloeit door de naald toereikend is.

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

### *Intraveneuze toediening:*

De dosering wordt gewoonlijk berekend op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m<sup>2</sup>). Het doseringsschema voor de toediening van doxorubicine kan verschillen al naargelang de indicatie (solide tumoren of acute leukemie) en al naargelang het gebruik van het middel binnen het specifieke behandelingsschema (als enkelvoudig middel of in combinatie met andere cytotoxische middelen of als onderdeel van een multidisciplinaire behandeling met verschillende combinaties van chemotherapie, operatief ingrijpen, radiotherapie en/of hormonale behandeling).

### *Monotherapie:*

De aanbevolen dosering is 60-75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak die intraveneus als enkelvoudige dosis wordt toegediend of in verdeelde doses die op 2-3 opeenvolgende dagen met tussenpozen van 21 dagen intraveneus worden toegediend. Doseringsschema en doseringen kunnen al naargelang het protocol worden aangepast. Raadpleeg huidige protocollen voor exacte informatie over de dosering.

### *Combinatieschema:*

Wanneer doxorubicinehydrochloride in combinatie met andere cytostatica wordt toegediend, moet de dosering worden verlaagd tot 30-60 mg/m<sup>2</sup> om de 3-4 weken.

### *Maximaal cumulatieve dosering:*

De maximale totale dosis van 450-550 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak moet niet worden overschreden (inclusief het gebruik met betrekking tot verwante geneesmiddelen zoals daunorubicine).

Bij patiënten met bijkomende hart- en vaatziekte, bij patiënten bij wie het mediastinum en/of het hart wordt of is bestraald, bij patiënten die eerder zijn behandeld met alkylerende middelen en bij hoogrisicopatiënten (bijv. patiënten die al langer dan 5 jaar arteriële hypertensie hebben; patiënten die bekend zijn met ischemische hartziekte, hartklepafwijkingen of schade aan het myocard; patiënten die ouder zijn dan 70 jaar) moet een maximale totale dosis van 400 mg/m<sup>2</sup> lichaamsgewicht niet worden overschreden en bij deze patiënten moet de hartfunctie worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

#### Speciale patiëntengroepen:

##### *Immuungecompromitteerde patiënten:*

Bij immunosuppressie moet de dosering worden verlaagd, een alternatieve dosering is 15-20 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak per week.

##### *Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Bij leverinsufficiëntie moet de dosering worden verlaagd volgens de volgende tabel:

| <b>Serumbilirubine</b> | <b>Aanbevolen dosering</b> |
|------------------------|----------------------------|
| 20-50 µmol/l           | ½ normale dosering         |
| > 50-85 µmol/l         | ¼ normale dosering         |
| > 85 µmol/l            | Behandeling staken         |

##### *Patiënten met nierinsufficiëntie:*

Bij nierinsufficiëntie (GFR (glomerulaire filtratie snelheid) minder dan 10 ml/min) moet slechts 75% van de geplande dosering worden gegeven.

##### *Patiënten met een risico op hartinsufficiëntie:*

Bij patiënten met een verhoogd risico op cardiotoxiciteit moet worden overwogen om een enkelvoudige dosering via continue infusie gedurende 24 uur te geven in plaats van via een injectie. Op deze manier kan het risico op cardiotoxiciteit worden verlaagd zonder een vermindering van de therapeutische werkzaamheid. Bij deze patiënten moet voor elke kuur de ejectiefractie worden bepaald.

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

De doseringen kunnen worden verlaagd bij patiënten die al eerder met myelosuppressieve middelen zijn behandeld. Hun beenmergreserve kan ontoereikend zijn.

##### *Ouderen:*

De doseringen kunnen worden verlaagd bij oudere patiënten.

##### *Pediatrische patiënten:*

Gezien het aanmerkelijke risico op door doxorubicine teweeggebrachte cardiotoxiciteit tijdens de kindertijd moeten bepaalde maximale cumulatieve doseringen die afhangen van de jeugd van de patiënt worden gehanteerd. Bij kinderen (jonger dan 12 jaar) wordt 300 mg/m<sup>2</sup> als de maximale cumulatieve dosis beschouwd, terwijl bij adolescenten (ouder dan 12 jaar) de maximale cumulatieve dosis op 450 mg/m<sup>2</sup> is vastgesteld. Voor zuigelingen is de maximale cumulatieve dosis nog steeds onbepaald maar er wordt verondersteld dat de verdraagbaarheid nog geringer is.

De dosering voor kinderen moet worden verlaagd omdat ze een hoger risico op cardiotoxiciteit hebben, met name zich later openbarende cardiotoxiciteit. Er moet rekening gehouden worden met myelotoxiciteit met dieptepunten bij 10 tot 14 dagen na de start van de behandeling. Raadpleeg de huidige behandelingsprotocollen en de specialistische literatuur.

#### Opmerking:

De dosering van S-liposomaal doxorubicine en (conventioneel) doxorubicine zijn verschillend. De twee formuleringen zijn niet onderling uitwisselbaar.

#### *Intravesicale toediening:*

Doxorubicinehydrochloride kan door middel van intravesicale instillatie voor de behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom worden gebruikt en voor de preventie van recidief na transuretrale resectie (TUR). De aanbevolen dosis voor intravesicale behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom is 30-50 mg in 25-50 ml fysiologisch zout per instillatie. The optimale concentratie is ongeveer 1 mg/ml. De oplossing moet 1-2 uur in de blaas blijven. In die tijd moet de patiënt om de 15 minuten 90° worden gedraaid. Om ongewenste verdunning met urine te vermijden, moet de patiënt worden verteld in de 12 uur voor de instillatie niets te drinken (dit zou de vorming van urine moeten terugbrengen tot ongeveer 50 ml/uur). De instillatie kan herhaald worden met een interval van 1 week tot 1 maand, afhankelijk van of de behandeling therapeutisch of profylactisch is.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

- uitgesproken en persisterende myelosuppressie en/of ernstige stomatitis die zijn teweeggebracht door eerdere behandeling met andere cytotoxische middelen en/of bestraling (inclusief patiënten met een hoog risico op bloedingen)
- acute systemische infectie
- ernstige leverinsufficiëntie
- ernstige aritmieën, hartinsufficiëntie, acuut myocardinfarct, eerder doorgemaakt myocardinfarct, acute inflammatoire hartziekte
- eerdere behandeling met maximaal cumulatieve dosissen van antracyclinen
- borstvoeding.

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

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

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

#### Algemene waarschuwing

Doxorubicine dient alleen te worden toegediend onder toezicht van een bevoegd arts met ervaring in behandeling met cytotoxica. Bovendien moeten patiënten tijdens de behandeling zorgvuldig en veelvuldig worden gecontroleerd.

Er dient zorgvuldig te worden gecontroleerd op mogelijke klinische complicaties, in het bijzonder bij patiënten op leeftijd, bij patiënten die bekend zijn met een hart- en vaatziekte, bij patiënten met beenmergsuppressie, bij patiënten die eerder zijn behandeld met antracyclinen of bij wie eerder het mediastinum is bestraald.

Het is aan te raden om voor of tijdens de behandeling met doxorubicine de volgende controleonderzoeken te verrichten (hoe vaak die onderzoeken worden verricht hangt af van de algemene toestand van de patiënt, de dosering en de andere medicatie die naast de behandeling met doxorubicine wordt gebruikt):

- röntgenopnamen van de longen en borst en ECG's
- regelmatige controle van de hartfunctie (LVEF (verkleinde linkerventriculaire ejectiefractie) door middel van bijv. ECG's, echocardiografie (UCG) en hartfunctiescintigrafie (MUGA))
- inspectie van de mondholte en farynx op slijmvliesveranderingen
- bloedtesten: hematocriet, bloedplaatjes, differentiële telling van leukocyten, ALAT, ASAT, LDH, bilirubine, urinezuur.

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

De patiënt moet worden verteld dat de urine er na toediening rood uit kan zien. Misselijkheid, braken en slijmvliesontsteking zijn vaak uiterst ernstig en dienen op de juiste wijze te worden behandeld.

#### *Cardiotoxiciteit:*

Wanneer de maximale totale cumulatieve dosis wordt overschreden (volwassenen 550 mg/m<sup>2</sup>BSA (Body Surface Area); bij eerdere bestraling van de borst of bij gelijktijdige behandeling met alkylerende stoffen is dat 400 mg/m<sup>2</sup> BSA), neemt het aantal gevallen van door antracyclinen teweeggebrachte cardiomyopathie sterk toe, zelfs zonder voorafbestaande risicofactoren. Cardiotoxiciteit is echter in geïsoleerde gevallen bij veel lagere totale cumulatieve doses vastgesteld. Na een totale cumulatieve dosis van 550 mg/m<sup>2</sup> BSA is er bijvoorbeeld een risico van 5% dat zich bij een patiënt ernstig hartfalen ontwikkelt.

De cumulatieve dosis moet in aanmerking worden genomen wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt bij kinderen, die een kleinere levenslange totale cumulatieve dosis verdragen, en bij wie aanvullende radiotherapie, jonge leeftijd bij het starten van de behandeling en agressieve behandelingen in combinatie met de doxorubicine gepaard gaan met een bijzonder hoog risico dat zich bij hen late, levensbedreigende cardiotoxiciteit met ventriculaire disfunctie, hartfalen en/of aritmie ontwikkelt. Bovendien lijken meisjes, in vergelijking met jongens, in het bijzonder gepredisponeerd te zijn voor de ontwikkeling van late cardiotoxiciteit na behandeling met doxorubicine.

Bijzondere voorzichtigheid is ook aangewezen bij kinderen onder de 2 jaar en bij patiënten die worden of zijn behandeld voor een hartaandoening (ischemische hartklachten, hartfalen) alsmede bij toediening van doxorubicine tijdens hyperthermiebehandeling.

Voor, tijdens en na chemotherapie met doxorubicine moet de hartfunctie worden gecontroleerd door middel van ECG's, echocardiografie en hartfunctiescintigrafie.

#### *Myelosuppressie:*

Bij ernstige myelosuppressie dient doxorubicine niet te worden gebruikt; het is dan noodzakelijk om de dosis te verlagen of de toediening uit te stellen.

Er moet voor worden gezorgd dat een ernstige infectie en/of bloedingsvoorval snel en effectief kan worden behandeld. Bestaande infecties moeten worden behandeld voordat met de behandeling met doxorubicine wordt begonnen.

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Profylactische anti-emetische behandeling wordt aanbevolen.

Opmerking: Doxorubicine dient niet te worden gebruikt bij aanwezigheid van ontstekingen, ulceraties of diarree.

*Controle van de bloedwaarden:*

Voorafgaand aan elke behandelingscyclus moeten een leukocytentelling, differentiële leukocytentelling, erythrocytentelling en trombocytentelling worden verricht. Bij een door doxorubicinehydrochloride teweeggebrachte beenmergsuppressie, die primair invloed heeft op de leukocyten, is een grondige hematologische controle noodzakelijk aangezien ernstige myelosuppressie superinfecties en bloedingen tot gevolg kan hebben. Ernstige leukopenie kan optreden bij aanbevolen doses voor de behandeling van solide tumoren (tijdens behandeling met de volledige dosis doxorubicinehydrochloride kan een aantal leukocyten van  $1000/\text{mm}^3$  of minder worden verwacht). De leukopenie is 10-14 dagen na de behandeling het meest uitgesproken en het aantal leukocyten is in de meeste gevallen op dag 21 teruggekeerd naar normaal. Er mag niet met de behandeling worden begonnen of de behandeling mag niet worden voortgezet wanneer het aantal polynucleaire granulocyten lager is dan  $2000/\text{mm}^3$ . Bij behandeling van acute leukemieën kan deze waarde afhankelijk van de omstandigheden naar beneden worden bijgesteld. Regelmatig hematologisch onderzoek is ook nodig vanwege het risico op secundaire leukemie na behandeling met oncolytica. Acute leukemie kan in remissie worden gebracht wanneer de diagnose in een vroeg stadium wordt gesteld en de juiste chemotherapeutische schema's worden gehanteerd.

*Controle van de hartfunctie:*

Er is een bekend risico op ontwikkeling van door antracyclinen teweeggebrachte, aan de cumulatieve dosis gerelateerde cardiomyopathie. Daarom moet er geen hogere cumulatieve dosis dan  $450\text{-}550 \text{ mg}/\text{m}^2$  worden gegeven. Bij een cumulatieve dosis die hierboven ligt, neemt het risico op ontwikkeling van hartfalen aanzienlijk toe. Door doxorubicine teweeggebrachte cardiotoxiciteit doet zich gewoonlijk voor tijdens de behandeling of binnen twee maanden na het staken van de behandeling maar er zijn meldingen van het optreden van late complicaties (van maanden tot jaren na de behandeling). De hartfunctie moet daarom voorafgaand aan de behandeling worden onderzocht en zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de hele behandeling. Het is aan te bevelen om voor en na elke behandelingscyclus electrocardiografisch onderzoek te doen. ECG-veranderingen, zoals een verlaagde of negatieve T-top, afname in het ST-segment of aritmieën, wijzen gewoonlijk op een acuut maar tijdelijk (reversibel) toxisch effect en worden niet beschouwd als indicaties voor onderbreking van de behandeling met doxorubicine. Echter een afname van de amplitude van het QRS-complex en een verlenging van het systolische tijdsinterval worden als sterkere aanwijzingen voor door antracyclinen teweeggebrachte cardiotoxiciteit beschouwd. De beste aanwijzing voor de voorspelling van cardiomyopathie is een afname van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF), die kan worden vastgesteld door middel van echocardiografie en myocardscintigrafie. Bepalingen van de LVEF moeten voor de behandeling worden verricht en worden herhaald na iedere geaccumuleerde dosis van ongeveer  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  en bij klinische tekenen van hartfalen. In het algemeen is een absolute daling van  $\geq 10\%$  of een daling onder de  $50\%$  bij patiënten met een normale aanvankelijke LVEF-waarde een aanwijzing voor een verslechtering van de hartfunctie. In deze gevallen moet zorgvuldig worden geëvalueerd of de behandeling met doxorubicine moet worden voortgezet. Er kan sprake zijn van een hoger risico op cardiotoxiciteit bij patiënten bij wie eerder het mediastinum in de omgeving van het mediastinale pericard is bestraald, bij patiënten die eerder zijn behandeld met antracyclinen en/of antrachinonen, bij patiënten die ouder zijn dan 70 jaar of jonger zijn dan 15 jaar of bij patiënten die bekend zijn met hart- en

vaatziekte. Bij de totale dosis van doxorubicine die aan de individuele patiënt wordt toegediend, moet ook rekening worden gehouden met eerdere behandeling of gelijktijdige behandeling met mogelijk cardiotoxische middelen zoals in hoge dosis intraveneus toegediend cyclofosfamide, bestraling van het mediastinum of gerelateerde antracyclineverbindingen zoals daunorubicine.

Er zijn meldingen van het optreden van ernstige acute aritmieën tijdens of enkele uren na toediening van doxorubicine.

Er kunnen zich ook tijdens de zwangerschap bij vrouwen die in het verleden (tot 20 jaar geleden) zijn behandeld met doxorubicine cardiale symptomen voordoen, zelfs als zij daarvoor nooit tekenen van bijwerkingen van het hart hebben gehad. In dit verband zijn er meldingen van congestief hartfalen en longoedeem. Vrouwen die in het verleden zijn behandeld met doxorubicine en die zwanger worden, moeten worden gecontroleerd op late bijwerkingen van het hart. Zie ook rubriek 4.8.

#### *Controle van de leverfunctie:*

Doxorubicine wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via het hepatobiliaire systeem. De eliminatie van het geneesmiddel kan daarom langer duren bij leverinsufficiëntie of belemmering van de galafvoer met als gevolg algemene toxiciteit. Het is aan te raden om voordat met de behandeling wordt begonnen en tijdens de behandeling de leverfunctie met de gebruikelijke testen, zoals ASAT, ALAT, AF en bilirubine, te controleren daar het noodzakelijk kan zijn om de dosis aan te passen (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moeten de risico's en voordelen van de behandeling met doxorubicine worden geëvalueerd voordat met de behandeling wordt begonnen. Bij patiënten met eerdere radiotherapie van het mediastinale gebied zijn er meldingen van ernstige hepatotoxiciteit, soms met overlijden tot gevolg. Het totaal serum bilirubine moet voor en tijdens de behandeling met doxorubicine worden gevolgd.

#### *Controle van het urinezuurgehalte:*

Tijdens de behandeling kan het urinezuurgehalte in het serum hoger worden. Bij hyperurikemie moet antihyperurikemische therapie worden ingezet. Het urinezuurgehalte in het bloed moet worden gecontroleerd; er moet voor worden gezorgd dat er voldoende vocht wordt ingenomen (minimaal 3 l/m<sup>2</sup> per dag). Zo nodig kan een xanthine-oxidaseremmer (allopurinol) worden toegediend.

*Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan een verlaging van de dosis noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).*

#### *Combinatie met andere chemotherapeutische behandelingen voor kanker:*

Doxorubicinehydrochloride kan de toxiciteit van andere chemotherapeutische behandelingen voor kanker versterken (zie rubriek 4.5). Doxorubicine versterkt de toxiciteit van straling met betrekking tot de hartspier, slijmvliezen, huid en lever.

#### *Carcinogenese, mutagenese en verminderde vruchtbaarheid:*

Doxorubicine was genotoxisch en mutageen in *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij vrouwen kan doxorubicine onvruchtbaarheid veroorzaken tijdens de periode waarin het geneesmiddel wordt toegediend. Doxorubicine kan amenorroe veroorzaken. Ovulatie en menstruatie blijken na de behandeling terug te keren hoewel de menopauze vervroegd kan optreden.

Doxorubicine is mutageen en kan schade aan chromosomen in menselijke zaadcellen teweegbrengen. Oligospermie of azoospermie kan blijvend zijn; in enkele gevallen is er echter



terugkeer van een normaal aantal zaadcellen gemeld. Dit kan zich enkele jaren na de beëindiging van de behandeling voordoen. Mannen die met doxorubicine worden behandeld, moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Mannen die met doxorubicine worden behandeld, wordt aangeraden geen kind te verwekken tijdens de behandeling en binnen 6 maanden na de behandeling en voorafgaand aan de behandeling advies in te winnen over cryoconservatie (of cryopreservatie) van zaadcellen vanwege de mogelijkheid van reversibele onvruchtbaarheid door de behandeling met doxorubicine. Vrouwen moeten tijdens de behandeling en binnen 6 maanden na de behandeling niet zwanger worden.

#### *Extravasatie:*

Een prikkelend of brandend gevoel bij de toedieningsplaats kan wijzen op een geringe mate van extravasatie. Bij een vermoeden of aanwezigheid van extravasatie moet de injectie/infusie worden gestaakt en in een ander bloedvat opnieuw worden begonnen. Pijn kan worden verminderd door de plek gedurende 24 uur te koelen. De patiënt moet enkele weken zorgvuldig worden gecontroleerd. Operatieve ingrepen kunnen noodzakelijk zijn.

#### *Vaccinatie:*

Vaccinatie wordt afgeraden (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met doxorubicinehydrochloride moeten patiënten contact vermijden met personen die kort geleden tegen polio zijn ingeënt.

Doxorubicine HCl bevat 3,54 mg (< 1 mmol) natrium per ml concentraat. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten met een natriumbepert dieet.

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

Cardiotoxiciteit vanwege doxorubicine wordt versterkt door eerder of gelijktijdig gebruik van andere antracyclinen of andere mogelijk cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. 5-fluorouracil, cyclofosfamide of paclitaxel) of bij producten die van invloed zijn op de hartfunctie (zoals calciumantagonisten). Wanneer doxorubicine in combinatie met de bovengenoemde middelen wordt gebruikt, moet de hartfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

Gebruik van trastuzumab in combinatie met antracyclinen (zoals doxorubicine) gaat gepaard met een hoog risico op cardiotoxiciteit.

Artsen dienen zo mogelijk tot 24 weken na behandeling met trastuzumab de behandeling op basis van antracyclinen te vermijden. Als antracyclinen toch worden gebruikt, moet de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van antracyclinen en trastuzumab dient te worden beperkt tot een zorgvuldig opgezet klinisch onderzoek met controle van het hart. Patiënten die eerder met antracyclinen zijn behandeld worden bij behandeling met trastuzumab ook blootgesteld aan het risico van cardiotoxiciteit, hoewel het risico lager is dan bij gelijktijdig gebruik van trastuzumab en antracyclinen.

Eerdere behandeling of huidige behandeling met geneesmiddelen die van invloed zijn op het beenmerg (bijv. cytostatische middelen, sulfonamiden, chlooramfenicol, fenytoïne, amidopyrinederivaten, antiretrovirale geneesmiddelen) kan ernstige hematopoëtische stoornissen met zich meebrengen. Zo nodig moet de dosering van doxorubicine worden gewijzigd. De toxische effecten van behandeling met doxorubicine kunnen in combinatie met andere cytostatica (bijv. cytarabine, cisplatine, cyclofosfamide) worden versterkt.

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

Bij gebruik van doxorubicinehydrochloride in combinatie met ciclosporine kan aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine is de klaring van doxorubicine verminderd met ongeveer 50%. De AUC van doxorubicine is verhoogd met 55% en AUC van doxorubicinol met 350%. Bij gebruik in combinatie met ciclosporine wordt voorgesteld om de dosis met 40% te verlagen. Ciclosporine remt, net als verapamil, zowel CYP3A4 als het P-glycoproteïne, wat de interactie en de daaruit voortvloeiende toename van bijwerkingen zou kunnen verklaren.

Cytochroom P-450 remmers (bijv. cimetidine) verminderen ook de plasmaklaring en verhogen de AUC van doxorubicine, mogelijk door gelijksoortige mechanismen als die voor ciclosporine zijn geopperd, en dit kan dus een toename van de bijwerkingen met zich meebrengen. Bij activators van cytochroom P-450 (bijv. fenobarbital en rifampicine) daarentegen is de plasmaconcentratie van doxorubicine verlaagd en dit kan dus een verminderde werking met zich meebrengen.

Als paclitaxel eerder wordt gegeven dan doxorubicine, kan dit een verhoogde plasmaconcentratie van doxorubicine en/of de metabolieten ervan tot gevolg hebben. Er zijn gegevens die erop wijzen dat dit effect minder sterk is als antracycline eerder wordt gegeven dan paclitaxel.

De absorptie van anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, fenytoïne, valproaat) is verminderd bij toediening in combinatie met doxorubicine.

Doxorubicine is een krachtig, radiosensibiliserend middel (een “radiosensibilisator”) en het recallfenomeen dat erdoor wordt teweeggebracht, kan levensbedreigend zijn. Voorafgaande, gelijktijdige of erop volgende radiotherapie kan de cardiotoxiciteit of hepatotoxiciteit van doxorubicine versterken. Dit geldt ook voor gelijktijdige behandeling met cardiotoxische of hepatotoxische geneesmiddelen.

Behandeling met doxorubicine kan een verhoging van het urinezuurgehalte in het serum tot gevolg hebben; een aanpassing van de dosis van urinezuurverlagende middelen kan derhalve noodzakelijk zijn.

De orale biologische beschikbaarheid van digoxine kan door doxorubicine worden verminderd.

Tijdens behandeling met doxorubicine dienen patiënten niet actief te worden gevaccineerd en moeten patiënten daarnaast contact vermijden met personen die kort geleden tegen polio zijn ingeënt.

Doxorubicine gaat een binding aan met heparine en 5-FU. Zodoende kan er met beide stoffen neerslagvorming optreden en kan de werking van beide stoffen verminderd zijn. Zie rubriek 6.2 voor meer bijzonderheden.

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

##### Zwangerschap

Doxorubicine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gegeven. In het algemeen dienen cytostatica tijdens de zwangerschap alleen op strikte indicatie te worden toegediend en moeten de voordelen voor de moeder worden afgewogen tegen de mogelijke gevaren voor de foetus. Uit dieronderzoek is gebleken dat doxorubicine effecten heeft op het embryo en de foetus en teratogene effecten heeft (zie rubriek 5.3).

Mannen en vrouwen moeten tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de behandeling ook effectieve anticonceptie gebruiken.

### Borstvoeding

Volgens de literatuur wordt doxorubicine uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Omdat gebruik van doxorubicine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding, moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met doxorubicine (zie rubriek 4.3).

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen er echter voor te worden gewaarschuwd om geen auto te rijden en geen machines te bedienen omdat misselijkheid en braken zich vaak voordoen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Behandeling met doxorubicine gaat vaak gepaard met bijwerkingen en sommige van deze bijwerkingen zijn dermate ernstig dat zorgvuldige controle van de patiënt noodzakelijk is. De toedieningssnelheid en de dosering zijn van invloed op de mate waarin bijwerkingen optreden en het soort bijwerkingen. Beenmergsuppressie is een acute dosisbeperkende bijwerking maar de suppressie is meestal tijdelijk. Klinische gevolgen van beenmergtoxiciteit/hematologische toxiciteit vanwege doxorubicine kunnen koorts, infecties, sepsis/septikemie, septische shock, hemorragiën, weefselhypoxie of overlijden zijn. Misselijkheid en braken en haaruitval worden bij bijna alle patiënten gezien.

Intravesicale toediening kan de volgende bijwerkingen veroorzaken: hematurie, irritatie van de blaas en de urethra, strangurie en pollakisurie. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk matig ernstig en van korte duur.

Intravesicale toediening van doxorubicine kan soms een hemorragische cystitis veroorzaken; hierdoor kan de capaciteit van de blaas worden verkleind.

Extravasatie kan leiden tot ernstige cellulitis, blaarvorming, thromboflebitis, lymfangitis en lokale weefselnecrose, waarvoor operatieve ingrepen nodig kunnen zijn (inclusief huidtransplantatie).

De frequenties van optreden worden zoals gebruikelijk 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)

|  | <b>Zeer vaak</b> | <b>Vaak</b> | <b>Soms</b>  | <b>Zelden</b>   | <b>Zeer zelden</b> | <b>Frequentie niet bekend</b> |
|--|------------------|-------------|--|---|--------------------|-------------------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b> |                  |             | Sepsis.<br>Septikemie.   |   |                    |                               |
| <b>Neoplasmata, benigne en maligne</b>       |                  |             | Acute lymfoblastische leukemie.<br>Acute myeloblasten leukemie. **** | Secundaire leukemie bij gebruik van doxorubicine in combinatie met andere antineoplastische |                    |                               |

|  | <b>Zeer vaak</b>  | <b>Vaak</b>  | <b>Soms</b>   | <b>Zelden</b>   | <b>Zeer zelden</b>  | <b>Frequentie niet bekend</b>                          |
|--|---|--|---|---|---|--|
|  |   |  |   | geneesmiddelen die schade aan het DNA toebrengen (zie rubriek 4.4). Tumorlyssyndroom. |   |  |
| <b>Bloed en lymfestelselaandoeningen</b>     | Myelosuppressie, inclusief leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie.*                                     |  |   |   |   |  |
| <b>Immuunsysteem aandoeningen</b>            |   |  |   | Anafylactische reacties.  |   |  |
| <b>Endocriene aandoeningen</b>               |   |  |   |   | Amenorroe.<br>Opvliegers.<br>Oligospermie.<br>Azoöspermie.  |  |
| <b>Voedings en stofwisselingsstoornissen</b> |   |  |   |   | Hyperurikemie.  |  |
| <b>Oogaandoeningen</b>                       |   |  |   |   |   | Conjunctivitis /keratitis.<br>Verhoogde traansecretie. |
| <b>Hartaandoeningen</b>                      | Cardiotoxiciteit.**   | Levensbedreigende congestieve (dilaterende) cardiomyopathie (na een cumulatieve dosis van 550 mg/m <sup>2</sup> ). Sinustachycardie, ventriculaire tachycardie, tachyarritmie, supraventriculaire en ventriculaire extrasystolen, bradycardie, aritmie. Asymptomatische verlaging van de linkerventriekelijke jectiefractie. |   |   | Onspecifieke ECG-veranderingen (ST-veranderingen, laag voltage, verlengde QT-intervallen). Geïsoleerde gevallen van levensbedreigende aritmieën; acuut linkerventrikelfalen, pericarditis, fataal pericarditis-myocarditisyndroom. Atrioventriculair blok, bundeltakblok. |  |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                  |   | Hemorragie.  |   |   | Tromboembolie.  |  |
| <b>Maagdarmslaandoeningen</b>                | Gastro-intestinale stoornissen.***<br>Diarree.<br>Misselijkheid en braken.<br>Mucositis, stomatitis, oesofagitis. | Anorexia.  | Gastro-intestinale bloeding.<br>Buikpijn.<br>Necrose van de dikke darm met ernstige bloedingen en ernstige infecties. |   | Erosie en ulcera van de maagwand.<br>Ulceratie van de slijmvliezen (mond, farynx, oesofagus, maag-darmkanaal).<br>Hyperpigmentatie van het mondslijmvlies.  |  |

|   | <b>Zeer vaak</b>   | <b>Vaak</b>   | <b>Soms</b> | <b>Zelden</b>   | <b>Zeer zelden</b>   | <b>Frequentie niet bekend</b>   |
|---|--|---|-------------|---|--|---|
| <b>Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinum aandoeningen</b> |  |   |             |   |  | Bronchospasme.  |
| <b>Huid en onderhuidaandoeningen</b>                            | Alopecia (dosisafhankelijk en in de meeste gevallen reversibel). Roodheid van de huid. Fotosensibilisatie. | Lokale overgevoeligheidsreacties in het bestraalde gebied (“ <i>radiation-recall</i> -reactie”) Jeuk.   |             | Urticaria, exantheem, hyperpigmentatie van de huid en nagels. Onycholyse. Extravasatie (kan leiden tot ernstige cellulitis, blaarvorming, thromboflebitis, lymfangitis en lokale weefselnecrose). | Acraal erytheem. Blaarvorming. Palmaire-plantaire erythrodysesthesie.  | Actinische keratose.  |
| <b>Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen</b>            |  |   |             |   |  | Artralgie.  |
| <b>Nier en urinewegaandoeningen</b>                             | Rode verkleuring van de urine.   | Dysurie. Chemische cystitis na intravesicale toediening (met dysurieklachten zoals irritatie van de blaas, irritatie van de urethra, dysurie, strangurie, pollakisurie, hematurie, blaasspasmen, hemorragische cystitis). |             |   | Acuut nierfalen (geïsoleerde gevallen). Hyperurikemie en daaropvolgende urinezuurnefropathie als gevolg van sterke tumorafbraak. |   |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>    | Koorts.  |   | Dehydratie. | Rillen. Duizeligheid. Toedieningsplaatsreacties (lokale erythemateuze reacties langs de vene, pijn, flebitis, flebosclerose).   |  |   |
| <b>Lever en galaandoeningen</b>                                 |  |   |             |   |  | Hepatotoxiciteit (die soms voortschrijdt naar cirrose). Tijdelijke verhoging van de leverenzymen. |
| <b>Chirurgische en medische verrichtingen</b>                   |  |   |             |   |  | Stralingsschade (aan de huid, longen, oesofagus,  |

|  | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Frequentie niet bekend  |
|--|-----------|------|------|--------|-------------|---|
|  |           |      |      |        |             | slijmvlies van het maag-darmkanaal, hart) die zich al aan het herstellen is, kan terugkeren na toediening van doxorubicine. |

\* Myelosuppressie is een van de dosisbeperkende bijwerkingen en kan ernstig zijn. De myelosuppressie manifesteert zich hoofdzakelijk in de lagere leukocytentelling. Leukopenie is vastgesteld bij bijna 75% van de patiënten met een toereikende beenmergreserve die om de 21 dagen werden behandeld met 60 mg/m<sup>2</sup> BSA. Trombocytopenie, neutropenie en anemie zijn ook gemeld maar wel minder vaak. Superinfecties (zeer vaak) en hemorragie zijn ook vastgesteld in verband met het optreden van beenmergsuppressie. De myelosuppressie is gewoonlijk 10 tot 14 dagen na de toediening van doxorubicine maximaal en verdwijnt in de meeste gevallen tussen de 21ste en 28ste dag. Indien trombocytopenie of anemie optreden, gebeurt dat in dezelfde periode maar die zijn gewoonlijk minder ernstig. (Zie rubriek 4.4).

\*\* Doxorubicine is cardiotoxisch. Het risico dat de cardiotoxische bijwerkingen zullen optreden is groter na radiotherapie van het mediastinale gebied, na eerdere behandeling met mogelijk cardiotoxische middelen (bijv. antracyclinen, cyclofosfamide) en bij oudere patiënten (ouder dan 60 jaar) en bij patiënten met arteriële hypertensie. (Zie rubriek 4.4). Het cardiotoxische effect van doxorubicine kan twee vormen aannemen:

#### *Acute vorm*

Bijwerkingen van de Acute vorm treden meestal op binnen 24 tot 48 uur na het starten van de behandeling, ze zijn niet dosisgerelateerd en kenmerken zich door de volgende symptomen: tijdelijke aritmie (vaak), in het bijzonder sinustachycardie (vaak) en supraventriculaire en ventriculaire extrasystolen. De bijwerkingen kenmerken zich (zeer zelden) door onspecifieke ECG-veranderingen (ST-veranderingen, laag voltage, verlengde QT-intervallen). Deze veranderingen zijn in het algemeen reversibel en het optreden ervan is geen contra-indicatie voor het opnieuw gebruiken van doxorubicine. Er kunnen zich echter levensbedreigende aritmieën tijdens de toediening of enkele uren na de toediening van doxorubicine voordoen; in geïsoleerde gevallen, is acuut linkerventrikelfalen, pericarditis of een fataal pericarditis-myocarditissyndroom gemeld.

#### *Vertraagde vorm*

Bijwerkingen van de vertraagde vorm zijn gevolgen van dosisgerelateerde cumulatieve orgaan toxiciteit, die in het algemeen irreversibel en vaak levensbedreigend zijn. De bijwerkingen doen zich vaak voor als congestieve (dilaterende) cardiomyopathie met verschijnselen van linkerventrikelfalen binnen enkele maanden na de beëindiging van de behandeling. De cardiotoxiciteit kan zich echter nog tot enkele jaren na de beëindiging van de behandeling voor het eerst openbaren; de frequentie van cardiotoxiciteit neemt toe met de totale cumulatieve dosis. (Zie rubriek 4.4).

\*\*\* De emetogeniciteit van doxorubicine is hoog; relatief ernstige misselijkheid en braken komen voor bij ongeveer 80% van de patiënten op de eerste dag van de behandeling, maar ook later. (Zie rubriek 4.4).

Verder kunnen gebrek aan eetlust (vaak) en ulceratie van de slijmvliezen in de mond, farynx, oesofagus en het maag-darmkanaal optreden. Bij ernstige vormen kan dit leiden tot infecties. Diarree (zeer vaak) kan optreden als gevolg van de belemmering van de proliferatie van het darmepitheel. Necrose van de dikke darm met ernstige bloedingen en ernstige infecties (soms) is gemeld in verband met gecombineerde behandeling met cytarabine. Na radiotherapie kan tijdens behandeling met doxorubicine oesofagitis (soms) optreden en die kan leiden tot oesofagusstricturen

\*\*\*\* Secundaire leukemie (soms) met of zonder een preleukemische fase is vastgesteld bij patiënten die zijn behandeld met antracyclinen (inclusief doxorubicine). Secundaire leukemie treedt vaker op als het geneesmiddel in combinatie met DNA-veranderende cytostatica (bijv. alkylerende stoffen, platinumderivaten) of radiotherapie wordt toegediend, als een patiënt eerder een intensieve behandeling met cytotoxische geneesmiddelen heeft ondergaan of als de dosering van antracyclinen was verhoogd. Zulke leukemieën kunnen optreden na een latentieperiode van 1 tot 7 jaar.

#### 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**

Er is geen specifiek antidotum voor doxorubicine bekend.

Een acute intoxicatie kan zich binnen 24 uur voordoen in de vorm van bijv. hartfalen met pijn op de borst, angina pectoris en myocardinfarct. In dergelijk gevallen moet een cardioloog worden geraadpleegd. Andere tekenen van overdosering zijn ernstige myelosuppressie, die gewoonlijk 10 tot 14 dagen na het begin van de behandeling optreedt, en ernstige ontsteking van de slijmvliezen. Uitgesproken myelosuppressie moet in het ziekenhuis worden behandeld. Al naargelang de omstandigheden kan de behandeling bestaan uit substitutie van de componenten waarvan er een tekort is en behandeling met antibiotica. Overplaatsing van de patiënt naar een kiemvrije ruimte kan noodzakelijk zijn. Als zich tekenen van intoxicatie voordoen, dient de toediening van doxorubicine onmiddellijk te worden gestaakt. De tekenen van chronische intoxicatie zijn met name de bovengenoemde tekenen van cardiotoxiciteit. Bij hartfalen moet een cardioloog worden geraadpleegd.

Behandeling met hemodialyse is waarschijnlijk zinloos bij intoxicatie met doxorubicine omdat doxorubicine een zeer groot distributievolume heeft en slechts 5% van de dosis wordt geëlimineerd via de nieren.

#### *Extravasatie*

Periveneuze foutieve injecties leiden tot lokale necrose en tromboflebitis. Een brandend gevoel in de buurt van de infusienaald wijst op periveneuze toediening.

Bij extravasatie moet de infusie of injectie onmiddellijk worden gestaakt; de naald moet korte tijd op zijn plaats gehouden worden en dan worden verwijderd na kortdurende aspiratie. Begin bij extravasatie niet langer dan 6 uur na de extravasatie met intraveneuze infusie van dexrazoxan (zie de SmPC van dexrazoxan voor de dosering en verdere informatie). Bij een contra-indicatie voor dexrazoxan is het aan te raden om lokaal op een oppervlak dat twee keer zo groot is als het aangedane gebied drie keer per dag gedurende minstens 14 dagen dimethylsulfoxide (DMSO) 99% aan te brengen (4 druppels op 10 cm<sup>2</sup> huidoppervlak). Zo nodig moet een wondtoilet in aanmerking worden genomen. De plek moet na toediening van

DSMO (vasodilatie) worden gekoeld (vasoconstrictie), onder andere voor vermindering van pijn.

Gebruik DMSO niet bij patiënten die dexrazoxan krijgen voor de behandeling van extravasatie door antracyclinen.

Andere maatregelen worden in de literatuur als controversieel beschouwd en hebben geen duidelijke waarde.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antracyclinen en verwante verbindingen, ATC-code: L01DB01

Doxorubicine behoort tot de groep van antracyclinen en is een cytostatisch antibioticum dat geïsoleerd is uit bacteriekweken met *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Het wordt tegenwoordig als een semi-synthetisch antibioticum geproduceerd uit daunorubicine. Doxorubicine veroorzaakt sterke irritatie van weefsel.

De biologische werking van doxorubicine wordt toegeschreven aan de eigenschap dat het een binding aangaat met DNA, waardoor remming van het enzymstelsel optreedt, vitaal voor de DNA-replicatie en de DNA-transcriptie. Het blokkeren 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 de intraveneuze toediening verloopt de eliminatie van doxorubicine uit het plasma trifasisch met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Het distributievolume is ongeveer 25 l/kg. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 70%.

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

Doxorubicine wordt snel gemetaboliseerd en de belangrijkste metaboliet is doxorubicinol, het minder werkzame 13-dihydroderivaat. Binnen 5 dagen wordt ongeveer 5% in de urine teruggevonden, terwijl binnen 7 dagen 40-50% via de gal wordt uitgescheiden. Bij een verminderde leverfunctie wordt de stof langzamer geëlimineerd.

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

Uit in de literatuur beschreven dieronderzoek blijkt dat doxorubicine embryotoxisch, foetotoxisch en teratogeen is en de vruchtbaarheid aantast. Uit andere gegevens blijkt dat doxorubicine mutageen is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride



Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

Water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Doxorubicine HCl Hikma mag niet worden gemengd met heparine omdat hierdoor neerslagvorming zal optreden. 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.

Er zijn meldingen van onverenigbaarheid met de volgende producten: aminofylline, cefalotine, dexamethason, fluorouracil, hydrocortison.

## **6.3 Houdbaarheid**

*Ongeopende injectieflacons:* 2 jaar.

*Geopende injectieflacons:* Het product moet onmiddellijk na opening van de injectieflacon worden gebruikt.

*Bereide infusieoplossingen:*

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is gedurende 7 dagen aangetoond in een 0,9% natriumchloride-injectie en een 5% dextrose-injectie bij bewaring bij 2-8°C en bij bewaring bij 25°C wanneer bereid in glazen injectieflacons die zijn beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaarcondities na opening en voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zullen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C-8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

Voor 5 ml is het concentraat voor oplossing voor infusie verpakt in een amberkleurige buisvormige Type I glazen flacon van 5 ml die is afgesloten met een chloorbutylrubber stop met een afwipbare aluminium dop.

Voor 25 ml is het concentraat voor oplossing voor infusie verpakt in een amberkleurige buisvormige Type I glazen flacon van 25 ml die is afgesloten met een chloorbutylrubber stop met een afwipbare aluminium dop.

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

Doxorubicine is een krachtig cytotoxisch middel dat uitsluitend dient te worden voorgeschreven, bereid en toegediend door beroepsbeoefenaren die zijn opgeleid in het

veilige gebruik van de bereiding. De volgende richtlijnen dienen te worden aangehouden bij de omgang, bereiding en verwijdering in verband met doxorubicine.

### Bereiding

1. Het personeel moet worden opgeleid in de juiste gebruikstechnieken.
2. Zwanger personeel moet worden vrijgesteld van het werken met dit geneesmiddel.
3. Personeel dat omgaat met doxorubicine moet beschermende kleding dragen: veiligheidsbril, schort, wegwerphandschoenen en mondkapjes.
4. Alle items die voor toediening of reiniging zijn gebruikt, inclusief handschoenen, moeten in afvalzakken voor afval met hoog risico worden gedaan voor verbranding bij een hoge temperatuur (700°C).
5. Al het reinigingsmateriaal moet worden verwijderd zoals eerder aangegeven.
6. Was altijd de handen na het uitdoen van de handschoenen.

### Verontreiniging

1. Als de huid of slijmvliezen met doxorubicine in aanraking zijn gekomen, was de betreffende plek dan grondig met zeep en water of een natriumbicarbonaatoplossing. Schuur de huid echter niet met een harde borstel. Een milde crème kan worden gebruikt om tijdelijk prikkelen van de huid te behandelen.
2. Als een oog in aanraking is gekomen met doxorubicine, houd het ooglid dan naar achteren en spoel het betreffende oog minstens 15 minuten met volop water of normaal natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Laat het oog vervolgens door een arts of oogarts onderzoeken.
3. Als er doxorubicine is gemorst of weggelekt, behandel dit dan met een natriumhypochlorietoplossing 1% of eenvoudiger met fosfaatbuffer (pH >8) totdat de oplossing is ontkleurd. Gebruik een doek/spons die wordt bewaard op de daarvoor bestemde plaats. Spoel twee keer met water. Doe alle doeken in een kunststof zak en sluit die af voor verbranding.

### Toediening:

Intraveneuze (i.v.) toediening van doxorubicine moet met veel zorg worden gedaan en het is aan te raden om het geneesmiddel in 3-5 minuten toe te dienen via de infusieslang van een vrij lopend intraveneus infuus met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of dextrose 50 mg/ml (5%). Bij deze methode wordt het risico op de vorming van trombose en periveneuze extravasatie, wat ernstige cellulitis, blaarvorming en weefselnecrose tot gevolg heeft, tot het minimum beperkt en kan de vene na toediening ook worden gespoeld.

Doxorubicine kan in intraveneus als bolus binnen enkele minuten, als een korte infusie tot een uur, of als continu infuus (via een centrale katheter) tot 96 uur worden toegediend. Een directe intraveneuze injectie is niet aan te raden vanwege het risico op extravasatie, wat zelfs op kan treden wanneer bij het optrekken van bloed de terugvloei door de naald toereikend is.

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

### Verwijdering

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of materiaal dat is gebruikt voor verdunning en toediening moet worden vernietigd volgens de standaard procedures van het ziekenhuis die gelden voor cytotoxische middelen met inachtneming van de huidige wetten met betrekking tot de verwijdering van gevaarlijk afval.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n°8, 8A, 8B  
Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

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

RVG 113860

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 12 november 2019

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 14 april 2021