

Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Doxorubicin HCl Aristo 2 mg/ml Injektionslösung

Doxorubicinhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Doxorubicin HCl Aristo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Doxorubicin HCl Aristo beachten?
3. Wie ist Doxorubicin HCl Aristo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Doxorubicin HCl Aristo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Doxorubicin HCl Aristo und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Ihrem Arzneimittel ist Doxorubicinhydrochlorid. Doxorubicin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln gegen Tumore (Krebs), die als Anthrazykline bezeichnet werden. Doxorubicin schädigt die Zellen des Tumors (Krebses) und sorgt dafür, dass diese nicht mehr wachsen können.

Doxorubicin wird angewendet zur Behandlung von:

- Brustkrebs
- Knochenkrebs (Osteosarkom); wird vor und nach der Operation verabreicht
- im Weichteilgewebe vorgefundenem Krebs (fortgeschrittenes Weichteilsarkom des Erwachsenenalters)
- Lungenkrebs (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
- Krebs des Lymphgewebes (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome)
- bestimmte Arten von Blutkrebs (akute lymphatische oder myeloblastische Leukämien)
- Knochenmarkkrebs (multiples Myelom)
- Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom)
- Schilddrüsenkrebs (fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom, anaplastisches Schilddrüsenkarzinom)
- bestimmte Arten von Blasenkrebs (lokal fortgeschrittene oder metastasierende Stadien). Es wird bei frühem (oberflächlichem) Blasenkrebs auch intravesical (in die Blase) gegeben, um das erneute Auftreten des Blasenkrebses nach der Operation zu verhindern.
- erneut auftretender Eierstockkrebs
- ein bestimmter im Kindesalter auftretender Nierenkrebs (Wilms-Tumor)
- Krebs des Nervengewebes im Kindesalter (fortgeschrittenes Neuroblastom)

Doxorubicin wird auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs angewendet.

Da es sich bei Doxorubicin HCl Aristo um ein Arzneimittel gegen Krebs handelt, wird es Ihnen in einer Spezialabteilung und unter Überwachung durch einen Arzt verabreicht, der für die Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs qualifiziert ist. Das Abteilungspersonal wird Ihnen erläutern, worauf Sie während und nach der Behandlung besonders achten müssen. Diese Packungsbeilage kann Ihnen dabei helfen, sich daran zu erinnern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Doxorubicin HCl Aristo beachten?

Doxorubicin HCl Aristo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Doxorubicinhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile von Doxorubicin HCl Aristo oder eines anderen zur gleichen Klasse gehörenden Arzneimittels (so genannte Anthrazykline oder Anthracendione) sind.
- falls Sie stillen.

Abhängig vom Verabreichungsweg wird Ihnen Doxorubicin HCl Aristo unter den folgenden Umständen NICHT verabreicht:

Intravenös (in eine Vene):

- Wenn Sie eine verminderte Blutzellproduktion, eine eingeschränkte Knochenmarksfunktion (Myelosuppression) oder eine Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis) aufgrund einer vorangegangenen Behandlung mit Krebsmedikamenten und/oder Bestrahlung haben.
- Wenn Sie eine Infektionskrankheit haben.
- Wenn Sie eine stark eingeschränkte Leberfunktion haben.
- Wenn Sie Herzbeschwerden haben (schwere Herzrhythmusstörungen, eingeschränkte Herzfunktion, (vorangegangener) Herzinfarkt, entzündliche Herzerkrankung). Hierbei kann es sich um Beschwerden handeln, die schnell auftreten und eine kurze aber schwerwiegende Auswirkung haben.
- Wenn Sie früher bereits mit ähnlichen Antikrebs-Produkten (anderen Anthrazyklinen) behandelt wurden und deren Höchstdosis erhalten haben.

Intravesikal (in die Blase):

- Wenn sich der Krebs in die Blasenwand ausgebreitet hat.
- Wenn Sie eine Harnwegsinfektion haben.
- Wenn Sie eine Blasenentzündung haben.
- Wenn die Anwendung eines Katheters (ein Schlauch, der zum Ablassen des Urins in die Blase eingeführt wird) problematisch ist.
- Wenn Sie Blut im Urin (Hämaturie) haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Doxorubicin HCl Aristo anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Doxorubicin HCl Aristo ist erforderlich,

- wenn Sie schon älter sind.
- wenn Sie in der Vorgeschichte eine Herzerkrankung hatten.
- wenn Sie in der Vorgeschichte eine Knochenmarksschädigung hatten.
- wenn Sie mit einer Bestrahlung der Brusthöhle (Mediastinum) behandelt wurden.
- wenn Sie mit ähnlichen Antikrebs-Produkten (anderen Anthrazyklinen) behandelt wurden.

Wichtige Informationen über Doxorubicin HCl Aristo

- Doxorubicin kann sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine unter Umständen dauerhafte Unfruchtbarkeit verursachen.

- Wenn Sie an der Stelle, an der Ihnen Doxorubicin injiziert wurde, ein stechendes oder brennendes Gefühl verspüren, kann dies von einem Austreten von Doxorubicin aus der Vene herrühren. Geschieht dies, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da dieser dann die Behandlung über eine andere Vene beginnen und den betroffenen Bereich sorgfältig überwachen wird.
- Wenn Sie früher mit Doxorubicin behandelt wurden und (selbst bis zu 20 Jahre später) schwanger werden, wird Ihr Arzt Ihr Herz überwachen, auch wenn Sie in der Vergangenheit keine Herzbeschwerden hatten.
- Während der Behandlung mit Doxorubicin HCl Aristo kann Ihr Urin eine rötliche Farbe haben.
- Während der Behandlung mit Doxorubicin HCl Aristo können schwere Symptome von Übelkeit, Erbrechen und eine Entzündung der Mund- oder der Nasenschleimhaut auftreten. Wenn Sie eines dieser Symptome haben, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, der Sie entsprechend behandeln wird.
- Impfungen sind während der Behandlung mit Doxorubicin HCl Aristo nicht empfohlen. Sie sollten außerdem den Kontakt mit Personen vermeiden, die vor kurzem mit Polioimpfstoff geimpft wurden.

Vor und während der Behandlung mit Doxorubicin HCl Aristo wird Ihr Arzt

- vor jedem Behandlungszyklus Ihre Blutwerte kontrollieren, da die Behandlung mit Doxorubicin wahrscheinlich Ihr Knochenmark schädigen wird, was zu einer Senkung der Anzahl der weißen Blutzellen führt und Sie empfänglicher für Infektionen und Blutungen machen kann. Wenn Ihr Knochenmark schwer geschädigt ist, kann Ihr Arzt die Behandlung verringern, abbrechen oder verzögern.
- Ihre Lungen und den Brustkorb untersuchen, um sicherzustellen, dass Ihre Lungen während der Behandlung richtig funktionieren.
- vor Behandlungsbeginn und während der gesamten Behandlung mit Doxorubicin ein Elektrokardiogramm (EKG) bei Ihnen durchführen, bei dem Ihre Herzaktivität aufgezeichnet wird, da Doxorubicin wahrscheinlich eine Entzündung des Herzmuskels (Kardiomyopathie) verursacht. Dies kann insbesondere dann auftreten, wenn Sie in der Vorgeschichte eine Herzerkrankung hatten, über 70 Jahre oder unter 15 Jahre alt sind oder früher mit Doxorubicin (oder anderen verwandten Anthrazyklin-Medikamenten) oder einer Bestrahlung der Brusthöhle behandelt wurden. Eine kumulative Gesamtdosis von 450-550 mg/m² darf nicht überschritten werden, da bei höheren Dosen die Gefahr der Entwicklung eines Herzversagens deutlich ansteigt, insbesondere bei Kindern und Patienten mit einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte. Für Kinder beträgt die maximale kumulative Gesamtdosis in der Regel 300 mg/m² (unter 12 Jahre alt) bis 450 mg/m² (über 12 Jahre alt). Bei Kleinkindern kann die maximale kumulative Gesamtdosis auch noch niedriger sein. Ihr Arzt kann auch andere Tests zur Überwachung Ihrer Herzfunktion durchführen.
- den Harnsäurespiegel in Ihrem Blut überwachen und sicherstellen, dass Sie ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, da Doxorubicin den Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie) erhöhen kann.
- Ihren Mund und Rachen während der Behandlung regelmäßig untersuchen, da Doxorubicin Veränderungen der Mund- und der Rachenschleimhaut verursachen kann.
- Ihre Nierenfunktion überwachen. Eine Verringerung der Dosis kann notwendig werden.
- Ihre Leberfunktion überwachen (durch Bluttests). Eine Verringerung der Dosis kann notwendig werden, falls Ihre Leberfunktion vermindert ist.
- Ihren allgemeinen Gesundheitszustand kontrollieren, da Doxorubicin nicht angewendet werden darf, wenn Sie eine Entzündung, Geschwüre oder Durchfall haben. Infektionen werden von Ihrem Arzt behandelt, bevor Sie Doxorubicin HCl Aristo erhalten.

Anwendung von Doxorubicin HCl Aristo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- mit anderen Anthrazyklin-Medikamenten oder anderen Arzneimitteln behandelt wurden, die Ihr Herz schädigen können, wie z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid oder Paclitaxel (Arzneimittel gegen Krebs) oder andere Arzneimittel, die sich auf die Herzfunktion auswirken (wie Kalziumantagonisten).
- mit Trastuzumab (Arzneimittel gegen Krebs) behandelt wurden oder werden sollen, da Ihr Arzt Ihre Herzfunktion überwachen muss.
- mit 6-Mercaptopurin (Arzneimittel gegen Krebs) behandelt wurden, da hierdurch die Gefahr von unerwünschten Leberereignissen erhöht wird.
- mit Arzneimitteln, die die Knochenmarksfunktion beeinträchtigen wie z. B. Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin oder Cyclophosphamid), Sulfonamide (gegen Infektionen), Chloramphenicol (gegen Infektionen), Phenytoin (gegen Epilepsie), Amidopyrinderivate (gegen Schmerzen und Entzündungen) oder antiretrovirale Arzneimittel (gegen AIDS) behandelt wurden. Dies kann zu Knochenmarksschädigungen führen, die eine Abnahme der Blutzellen verursachen.
- Ciclosporin (zur Unterdrückung der natürlichen Immunabwehr) oder Cimetidin (gegen Magengeschwüre) einnehmen, da diese die Menge von Doxorubicin im Blut erhöhen können. Ihr Arzt kann eine Verringerung der Dosis in Erwägung ziehen.
- Phenobarbital (gegen Epilepsie) oder Rifampicin (Antibiotikum) einnehmen, da diese die Menge von Doxorubicin im Blut senken und zu einer schwächeren Wirkung von Doxorubicin HCl Aristo führen können.
- eine Strahlentherapie erhalten oder erhalten haben, da unerwünschte Ereignisse zunehmen.
- Cyclophosphamid (Arzneimittel gegen Krebs) eingenommen haben, da hierdurch das Risiko für unerwünschte Blasenereignisse (hämorrhagische Zystitis, eine Blaseninfektion, die manchmal zu Blut im Urin führt) ansteigt.
- mit Paclitaxel (Arzneimittel gegen Krebs) behandelt werden oder wurden, da hierdurch die Wirkungen oder Nebenwirkungen von Doxorubicin zunehmen können.
- harnsäuresenkende Medikamente einnehmen. Für diese Medikamente können Dosisanpassungen erforderlich werden, da Doxorubicin zu einem erhöhten Harnsäurespiegel im Blut führen kann.
- Digoxin (für das Herz) einnehmen, da die Wirkung von Digoxin vermindert sein kann.
- Medikamente, die zur Kontrolle einer Epilepsie angewendet werden, einnehmen, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, oder Valproat, da die Wirkung dieser Arzneimittel vermindert sein kann.
- außerdem mit Heparin (angewendet zur Verhinderung von Blutgerinnseln) oder 5-Fluorouracil (Arzneimittel gegen Krebs) behandelt werden. Doxorubicin kann an diese Arzneimittel binden, wenn es über dieselbe Infusion verabreicht wird, und ein Wirkungsverlust dieser Medikamente ist möglich.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Frauen müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Doxorubicin eine Schwangerschaft vermeiden.

Männer müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass eine Schwangerschaft der Partnerin während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Doxorubicin vermieden wird. Reden Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie nach Behandlungsende ein Kind planen. Da Doxorubicin zu einer dauerhaften Unfruchtbarkeit führen kann, wird empfohlen, mit dem Arzt die Möglichkeit des Einfrierens von Spermia vor Behandlungsbeginn (Kryopräservierung oder Kryokonservierung) zu besprechen.

Doxorubicin wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind.

Während der Behandlung mit Doxorubicin HCl Aristo darf nicht gestillt werden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fahren Sie nicht Auto und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie sich aufgrund von Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel unwohl fühlen.

Doxorubicin HCl Aristo enthält Natrium

1 ml Injektionslösung enthält 0,154 mmol (3,54 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Doxorubicin HCl Aristo anzuwenden?

Doxorubicin HCl Aristo wird Ihnen von einem Arzt verabreicht. Ihr Arzt kann vor dem Beginn oder während der Behandlung einige Tests wie z.B. Blutuntersuchungen, EKG usw. bei Ihnen durchführen, um die zu verabreichende Dosis von Doxorubicin HCl Aristo zu bestimmen.

Doxorubicin wird Ihnen entweder in Ihre Vene (durch eine intravenöse Infusion) oder in Ihre Blase verabreicht.

Die Zubereitung und Verabreichung Ihres Medikaments darf nur von geschultem medizinischem Fachpersonal in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik durchgeführt werden.

Die Dosis ist abhängig von Ihrem Alter (die Dosis kann bei Kindern und älteren Patienten verringert werden), Ihrer Größe und Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand. Sie hängt zudem von anderen Behandlungen ab, die Sie möglicherweise für Ihren Krebs erhalten haben. Ihr Arzt wird Ihre Körperoberfläche in Quadratmetern (m²) berechnen. Das Medikament wird Ihnen alle 3 Wochen für die Dauer von 6 bis 12 Monate verabreicht. Bei einer Verabreichung in die Blase kann die Dosis im Abstand von einer Woche bis zu einem Monat wiederholt werden. Die genaue Dauer Ihrer Behandlung hängt von Ihrem Gesundheitszustand ab.

Patienten mit Nieren- oder Leberbeschwerden

Wenn Sie starke Probleme mit ihrer Nieren- oder Leberfunktion haben, kann eine Verringerung der Dosis erforderlich sein.

Wenn Ihnen eine größere Menge von Doxorubicin HCl Aristo verabreicht wurde als vorgesehen

Da Ihnen Ihr Medikament von einem Arzt verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine Überdosis erhalten. Wenn Sie diesbezüglich jedoch beunruhigt sind, informieren Sie *sofort* Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Auswirkungen einer zu großen verabreichten Menge von Doxorubicin HCl Aristo sind: Magen- und Darmentzündung (insbesondere der Schleimhaut), Herzbeschwerden und schwere Knochenmarksschädigungen (Myelosuppression). Dies kann von einer erhöhten Gefahr von Blutungen und Blutergüssen und einer erhöhten Infektionsgefahr (Leukopenie) begleitet sein.

Die Behandlung erfolgt in einem Krankenhaus und besteht aus der Verabreichung von Antibiotika, Bluttransfusionen (vor allem weiße Blutzellen und Blutplättchen) sowie der Behandlung aller Nebenwirkungen. Es ist möglich, dass Sie in einen sterilen Raum verlegt werden. Falls Sie Herzbeschwerden verspüren, müssen Sie von einem Herzfacharzt (Kardiologe) untersucht werden.

Eine versehentliche Verabreichung außerhalb der Vene (Paravasation) kann zu schweren Nebenwirkungen, einschließlich Absterben von Gewebe (Nekrose) und Venenentzündung mit Bildung eines Blutgerinnsels, führen. Ein brennendes Gefühl im Infusionsbereich kann hierfür ein Anzeichen sein. Wenn Sie vermuten, dass dies geschehen ist, informieren Sie *sofort* Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Doxorubicin HCl Aristo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren sofort Ihren Arzt, wenn folgendes geschieht:

- Allergische Reaktion, die eine Schwellung der Lippen, des Gesichts oder des Halses verursacht, was zu schweren Atembeschwerden führt; Haut- oder Nesselausschlag, anaphylaktischer Schock (starker Blutdruckabfall, Blässe, Erregtheit, schwacher Puls, Bewusstseinstäubung)
- Schwere Symptome von Übelkeit, Erbrechen und Mund- oder Nasenschleimhautentzündung

Hierbei handelt es sich um sehr schwerwiegende, aber seltene Nebenwirkungen. Sie benötigen möglicherweise eine sofortige medizinische Behandlung.

Einige der Nebenwirkungen könnten sehr schwer sein und eine sorgfältige Überwachung des Patienten erfordern. Einige der Nebenwirkungen werden durch die Geschwindigkeit der Verabreichung und die Dosis beeinflusst. Ein Beispiel hierfür ist die Schädigung des Knochenmarks, die sehr schwer sein kann, auch wenn sie im Allgemeinen vorübergehend ist. Häufige Symptome einer Knochenmarksschädigung sind Fieber, Infektionen, Blutvergiftung, Schock (starker Blutdruckabfall, Blässe, Rastlosigkeit, schwacher schneller Puls, schweißnasse Haut, Bewusstseinstäubung) aufgrund von Blutvergiftung (septischer Schock), Blutung, Sauerstoffmangel im Gewebe (Gewebehypoxie) und Absterben von Gewebe.

Eine versehentliche Verabreichung außerhalb der Vene (Paravasation) kann schwere Hautentzündung (Cellulitis), Blasenbildung, Venenentzündung mit Blutgerinnselbildung (Thrombophlebitis), Entzündung der Drüsen, die durch schmerzhafte, rote Streifen unter der Hautoberfläche gekennzeichnet ist (Lymphangitis) und lokalen Zelltod verursachen, der eine operative Behandlung (einschließlich Hauttransplantation) erfordern kann.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	mehr als 1 Behandler von 10
Häufig	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten	weniger als 1 Behandler von 10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Sehr häufig:

- Übelkeit (Nausea), Unwohlsein (Erbrechen), Bauchschmerzen, Beschwerden des Verdauungssystems, Durchfall
- Haarausfall (vorübergehend)
- Rotfärbung des Urins
- Knochenmarksschädigung (Myelosuppression) einschließlich einer Abnahme der Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen, wodurch Infektionen wahrscheinlicher werden und die Gefahr von Blutungen oder Blutergüssen erhöht wird
- Anämie (Abnahme der roten Blutzellen, wodurch die Haut blass erscheinen und Schwäche oder Atemlosigkeit verursacht werden kann)
- Herzmuskelschädigung (Kardiotoxizität). Das Risiko ist erhöht, wenn der Patient mit einer Strahlentherapie oder anderen für das Herz giftigen Medikamenten behandelt wird, wenn der Patient älter (über 60 Jahre) ist oder wenn der Patient einen hohen Blutdruck hat. Die Nebenwirkungen können kurz nach der Behandlung oder mehrere Jahre nach der Behandlung

- auftreten.
- Mund-, Nasen- oder Vaginalschleimhautentzündung (Mukositis)
- Entzündung oder Geschwülbildung der Mund- (Stomatitis), Nasen- oder Rachenschleimhaut (Ösophagitis), z. B. Mundgeschwüre und Fieberbläschen
- Empfindlichkeit der Haut gegenüber künstlichem oder natürlichem Licht (Photosensibilität), Flush (Hautrötung)
- Fieber

Häufig:

- Möglicherweise lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen (unregelmäßiger Herzschlag, beschleunigte Herzschlagfolge, verminderte Herzschlagfolge), Kontraktion der Herzkammern, Abnahme der Blutmenge, die vom Herz zum Körper gepumpt wird, Verschlechterung der Herzmuskelfunktion (Kardiomyopathie)
- Blutungsstörungen (Hämorrhagie)
- Appetitlosigkeit (Anorexie)
- Allergische Reaktionen an Stellen, an denen Sie mit einer Strahlentherapie behandelt wurden (so genanntes Recall-Phänomen)
- Juckreiz

Nach Verabreichung in die Blase können die folgenden häufigen Nebenwirkungen beobachtet werden:

- Schwierigkeiten, Schmerzen oder brennendes Gefühl beim Wasserlassen (Urinieren)
- Verminderte Urinmenge
- Häufigeres Urinieren
- Blasenkrämpfe
- Blasenentzündung, die manchmal zu Blut im Urin führt
- Lokale Nebenwirkungen bei der Verabreichung in die Blase wie z. B. Blasenentzündung (chemische Zystitis)

Gelegentlich:

- Doxorubicin kann in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten bestimmte Arten von Blutkrebs (Leukämie) verursachen. Diese Krebsarten machen sich innerhalb von 1 - 7 Jahren bemerkbar.
- Blutvergiftung (Sepsis/Septikämie)
- Blutungen in Magen oder Darm, Bauchschmerzen, Geschwüre und Absterben von Gewebezellen (Nekrose) des Dickdarms mit Blutung und Infektionen, insbesondere im Dickdarm.

Dies kann auftreten, wenn Doxorubicin zusammen mit Cytarabin (einem Arzneimittel gegen Krebs) eingesetzt wird.

- Wasserverlust (Dehydratation)

Selten:

- Hautausschlag (Exanthem), Nesselausschlag (Urtikaria)
- Färbung (Pigmentierung) von Haut und Nägeln, Ablösen der Nägel (Onycholyse)
- Schüttelfrost, Schwindel
- Reaktionen an der Einstichstelle, einschließlich Juckreiz, Ausschlag und Schmerzen, Venenentzündung (Phlebitis), Verdickung oder Verhärtung der Venenwände (Phlebosklerose)
- Schwere allergische Reaktion, die Atemschwierigkeiten oder Schwindel verursacht (anaphylaktische Reaktion)

Sehr selten:

- Herzrhythmusstörungen (unspezifische EKG-Veränderungen)
- Einzelfälle eines lebensbedrohlichen unregelmäßigen Herzschlags (Arrhythmien), Linksherzversagen, Entzündung der das Herz umgebenden Bindegewebsschicht, die

Brustschmerzen und die Ansammlung von Flüssigkeit um das Herz herum verursacht (Perikarditis), Entzündung des Herzmuskels und des das Herz umgebenden Beutels (Perikarditis-Myokarditis-Syndrom), Verlust von Nervenimpulsen im Herz (atrioventrikulärer Block, Schenkelblock)

- Verstopfung eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel
- Geschwüre in der Schleimhaut von Mund, Rachen, Speiseröhre, Magen oder Darm, Verfärbung (Pigmentierung) der Mundschleimhaut
- Schwellung und Taubheit von Händen und Füßen (akrale Erytheme), Blasenbildung
- Gewebeschädigung insbesondere der Hände und Füße, was zu Rötung, Schwellung, Blasenbildung, Kribbeln oder brennendem Gefühl führen kann, die durch den Austritt des Arzneimittels in die Gewebe verursacht wird (Palmar-Plantar-Erythrodysesthesie)
- Erkrankung, bei der die Nieren aufhören, richtig zu funktionieren (akute Niereninsuffizienz)
- Ungewöhnlich hoher Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie) durch schnellen Tumorzerfall, was zu Gicht, Nierensteinen oder Nierenschädigung führen kann
- Ausbleibende Menstruation (Amenorrhoe)
- Fruchtbarkeitsprobleme bei Männern (Abnahme oder Fehlen aktiver Spermien)
- Gesichtsrötung

Nicht bekannte Häufigkeit:

- Kurzatmigkeit aufgrund von Krämpfen der Atemwegsmuskeln (Bronchospasmen)
- Vorübergehender Anstieg der Leberenzyme
- Schwere Leberschädigung, die manchmal zu einer dauerhaften Schädigung normalen Lebergewebes fortschreiten kann (Zirrhose)
- Entzündung der Oberflächen der Augenlider, äußeren Schicht der Augen oder Hornhaut (Konjunktivitis/Keratitis), verstärkte Produktion von Tränenflüssigkeit
- Schwere Schmerzen und Schwellungen der Gelenke
- Bereits abheilende Strahlenschäden (der Haut, Lunge, des Rachens, der Speiseröhre, der Schleimhäute von Magen und Darm, des Herzens) können bei der Behandlung mit Doxorubicin erneut auftreten
- Dicke, schuppige oder verkrustete Hautbereiche (aktinische Keratose)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurz-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Doxorubicin HCl Aristo aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Aufbewahrungsbedingungen

Vor dem Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Öffnen: Das Arzneimittel muss nach dem Öffnen der Durchstechflasche unverzüglich verbraucht werden.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung und in Glukose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung für 48 Stunden bei 2°C - 8°C und für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen, sofern die Lösung vor Licht geschützt in einem Glasbehältnis hergestellt und aufbewahrt wird.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die Lösung unmittelbar verwendet werden. Wird sie nicht unmittelbar verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen. Diese sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2°C - 8°C betragen, es sei denn die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet.

Doxorubicin HCl Aristo darf nicht verwendet werden, wenn eine Ausflockung in den Durchstechflaschen bemerkt wird.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Nicht mehr benötigte Arzneimittel sind vom Arzt zu entsorgen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Doxorubicin HCl Aristo enthält

- Der Wirkstoff ist Doxorubicinhydrochlorid. Die Injektionslösung enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid pro ml.
Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 10 mg Doxorubicinhydrochlorid.
Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 20 mg Doxorubicinhydrochlorid.
Jede Durchstechflasche mit 25 ml enthält 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.
Jede Durchstechflasche mit 75 ml enthält 150 mg Doxorubicinhydrochlorid.
Jede Durchstechflasche mit 100 ml enthält 200 mg Doxorubicinhydrochlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Salzsäure 36 % (E507) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Doxorubicin HCl Aristo aussieht und Inhalt der Packung

Doxorubicin HCl Aristo 2 mg/ml Injektionslösung ist eine klare, rote Lösung. Die Lösung wird in farblosen Durchstechflaschen aus Glas geliefert, die mit einem Chlorobutyl-Kautschukstopfen verschlossen und mit einer Aluminium-Kappe versiegelt sind.

Doxorubicin HCl Aristo 2 mg/ml ist in Durchstechflaschen zu 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml und 100 ml erhältlich. Jede Packung enthält 1 oder 5 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 – 10
13435 Berlin
Deutschland
Tel: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

Hersteller

Pharma Resources GmbH
HefeHof 26

31785 Hameln
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2019.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Inkompatibilitäten

Doxorubicin ist mit Heparin, Aminophyllin, Cephalotin, Dexamethason, Fluorouracil und Hydrocortison nicht kompatibel.

Dosierung und Anwendung

Beim Umgang mit Doxorubicin HCl Aristo Lösung ist Vorsicht geboten. Ein Kontakt mit der Lösung ist zu vermeiden. Die Zubereitung ist streng aseptisch durchzuführen; als Schutzmaßnahmen sind Handschuhe, Gesichtsmaske, Schutzbrille und Schutzkleidung zu tragen. Es wird die Verwendung einer Werkbank mit laminarer Luftströmung (LAF) empfohlen.

Das Personal sollte ausreichend im Umgang mit zytotoxischen Substanzen geschult sein. Schwangere müssen vom Umgang mit diesem Arzneimittel ausgeschlossen werden.

Wenn Doxorubicin HCl Aristo mit Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollte die betroffene Stelle gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls die Lösung ins Auge gerät, muss das Auge mit Wasser oder steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült und anschließend sofort ein Augenfacharzt aufgesucht werden.

Nach Gebrauch sind Durchstechflaschen und Injektionsmaterial (einschließlich Handschuhe) gemäß den Bestimmungen für Zytostatika zu vernichten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Inaktivierung von verschüttetem oder ausgelaufenem Arzneimittel kann durch 1%ige Natriumhypochloritlösung erreicht werden oder am einfachsten mit einem Phosphatpuffer (pH > 8) bis die Lösung entfärbt ist. Alle zur Reinigung verwendeten Materialien sollten – wie oben beschrieben – vernichtet werden.

Die Durchstechflasche muss auf Raumtemperatur gebracht werden, bevor sie mit einer Kanüle durchstochen wird.

Die Doxorubicinbehandlung darf nur durch oder nach Rücksprache mit einem Arzt begonnen werden, der umfangreiche Erfahrung mit zytostatischen Behandlungen hat. Patienten müssen während der Behandlung sorgfältig und häufig überwacht werden.

Doxorubicin darf NICHT intramuskulär, subkutan, oral oder intrathekal verabreicht werden.

Bei der intravenösen (i.v.) Verabreichung von Doxorubicin ist äußerste Vorsicht angezeigt; vorzugsweise sollte das Arzneimittel über den Schlauch einer gut laufenden intravenösen Infusion mit physiologischer Kochsalz- oder 5%iger Glukoselösung innerhalb von 3 - 5 Minuten verabreicht werden. Diese Technik minimiert das Risiko einer Thrombose oder perivenösen Paravasation, die zu schwerer Cellulitis, Vesikation und Gewebnekrose führen kann. Doxorubicin kann intravenös als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde oder als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden verabreicht werden.

Die direkte intravenöse Injektion wird nicht empfohlen, da es sogar bei ausreichendem Blutrückfluss nach Nadelaspiration zu einer Paravasation kommen kann.

Intravenöse Verabreichung:

Die Dosierung wird üblicherweise auf Basis der Körperoberfläche berechnet (mg/m^2). Das Dosierungsschema von Doxorubicin hängt von der Indikation ab (solide Tumoren oder akute Leukämie) sowie von der jeweiligen Verwendung im Rahmen spezifischer Behandlungsprotokolle (als Einzelsubstanz, in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen oder als Bestandteil einer multidisziplinärer Behandlung, bei der unterschiedliche Verfahren wie Chemotherapie, Operation, Bestrahlung und Hormonersatztherapie miteinander kombiniert werden).

Monotherapie:

Die empfohlene Dosis beträgt $60 - 75 \text{ mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche alle 3 Wochen. Diese Dosis kann i.v. als Einzeldosis oder aufgeteilt auf mehrere Dosen an 2 - 3 Tagen appliziert werden. Dosierung und Dosisintervalle sind dem jeweiligen Behandlungsprotokoll anzupassen. Die exakte Dosierung ist den aktuellen Behandlungsprotokollen zu entnehmen.

Kombinationstherapie:

Wird Doxorubicin HCl Aristo in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet, sollte die Dosis auf $30 - 60 \text{ mg}/\text{m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen reduziert werden.

Maximale kumulative Dosis:

Zur Vermeidung einer Kardiomyopathie wird empfohlen, dass die kumulative Lebensgesamtdosis von Doxorubicin (einschließlich Anwendung mit verwandten Arzneimitteln wie z. B. Daunorubicin) $450 - 550 \text{ mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche nicht überschreitet. Größte Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit vorangegangener Bestrahlung des Mediastinums, vorangegangener oder begleitender Behandlung mit potenziell kardiotoxischen Wirkstoffen und bei Hochrisikopatienten (d. h. Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie > 5 Jahre, vorbestehender Schädigung der Koronararterien, der Herzklappen oder des Myokards oder Patienten, die älter als 70 Jahre sind) eine kumulative Gesamtdosis von $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ überschritten wird. Die Herzfunktion dieser Patienten muss überwacht werden.

Besondere Patientengruppen:

Immunsupprimierte Patienten:

Bei Vorliegen einer Immunsuppression sollte die Dosis reduziert werden; die empfohlene alternative Dosierung beträgt $15 - 20 \text{ mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche pro Woche.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosis entsprechend den Angaben in der folgenden Tabelle zu reduzieren:

Serumbilirubin	Empfohlene Dosis
$20 - 50 \mu\text{mol}/\text{L}$	$\frac{1}{2}$ der normalen Dosis
$> 50 - 85 \mu\text{mol}/\text{L}$	$\frac{1}{4}$ der normalen Dosis
$> 85 \mu\text{mol}/\text{L}$	Behandlung abbrechen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz (GFR weniger als $10 \text{ ml}/\text{min}$) sollten nur 75% der geplanten Dosis verabreicht werden.

Patienten mit erhöhtem Kardiotoxizitätsrisiko:

Bei Patienten mit erhöhtem Kardiotoxizitätsrisiko ist die Dauerinfusion einer Einzeldosis über 24 Stunden der Injektion vorzuziehen. Auf diese Weise wird möglicherweise die Häufigkeit einer

Kardiotoxizität ohne Verlust an therapeutischer Wirksamkeit reduziert. Bei diesen Patienten ist die Auswurfraction vor jedem Chemotherapiezyklus zu bestimmen.

Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve ohne krankheitsbedingten Knochenmarkbefall: Die Dosis ist gegebenenfalls bei mit myelosuppressiven Substanzen vorbehandelten Patienten zu reduzieren, da deren Knochenmarkreserve unzureichend sein kann.

Doxorubicin HCl Aristo darf nicht gegen eine liposomale Formulierung von Doxorubicinhydrochlorid ausgetauscht werden.

Angesichts des erheblichen Risikos kardiotoxischer Wirkungen von Doxorubicin im Kindesalter sind bestimmte maximale kumulative Dosen abhängig vom Alter der Patienten einzuhalten. Bei Kindern (unter 12 Jahren) beträgt die maximale kumulative Dosis in der Regel 300 mg/m², wohingegen die maximale kumulative Dosis bei Jugendlichen (über 12 Jahre) auf 450 mg/m² festgelegt ist. Für Kleinkinder liegen keine definitiven Angaben zur maximalen kumulativen Dosis vor, es ist aber von einer noch geringeren Verträglichkeit auszugehen.

Die Dosierung muss bei Kindern möglicherweise reduziert werden, siehe Behandlungsprotokolle und Fachliteratur. Die Dosierung muss bei älteren Patienten möglicherweise ebenfalls reduziert werden.

Intravesikale Verabreichung:

Zur Behandlung oberflächlicher Harnblasenkarzinome und zur Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion (TUR) kann Doxorubicinhydrochlorid als intravesikale Instillation verabreicht werden. Die empfohlene Dosis zur intravesikalen Behandlung oberflächlicher Harnblasenkarzinome per Instillation beträgt 30 - 50 mg in 25 - 50 ml physiologischer Kochsalzlösung. Die optimale Konzentration ist ca. 1 mg/ml. Die Verweildauer der Lösung in der Blase sollte 1 - 2 Stunden betragen. Während dieser Zeit ist der Patient alle 15 Minuten um 90° zu drehen. Um eine unerwünschte Verdünnung mit dem Urin zu vermeiden, sollte der Patient angewiesen werden, innerhalb von 12 Stunden vor der Instillation keine Flüssigkeit mehr zu sich zu nehmen. (Die Urinproduktion sollte dann auf etwa 50 ml/h reduziert sein.) Je nachdem, ob es sich um eine therapeutische oder prophylaktische Anwendung handelt, kann die Instillation nach einem Intervall von 1 Woche bis 1 Monat wiederholt werden.

Kontrolle der Behandlung

Vor und während der Therapie mit Doxorubicin werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (die Häufigkeit dieser Untersuchungen ist abhängig von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

- Thorax-Röntgenaufnahme und EKG
- regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (LVEF beispielsweise durch EKG, UKG und Radionuklidventrikulographie [MUGA])
- Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differenzialblutbild, AST, ALT, ALP, LDH, Bilirubin, Harnsäure.

Kontrolle der linken Ventrikelfunktion

Zur Beurteilung der Herzleistung des Patienten sollte die LVEF mittels Ultraschall oder Myokardszintigrafie bestimmt werden. Diese Kontrolluntersuchung ist vor Beginn der Therapie und jeweils nach einer kumulativen Dosis von etwa 100 mg/m² durchzuführen.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung und in Glukose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung für 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen, sofern die Lösung vor Licht geschützt in einem Glasbehältnis hergestellt und aufbewahrt wird.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die Lösung unmittelbar verwendet werden. Wird sie nicht unmittelbar verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen.

Diese sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C betragen, es sei denn die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Bei den Entsorgungsverfahren muss die zytotoxische Natur dieser Substanz berücksichtigt werden.