Sicherheitsdatenblatt

gemäß EG (VO) Nr. 1907/2006 (REACH) Artikel 31 / Anhang II

Ersterstellt am:	13.09.2010	Version:	1.1	Aktualisiert am:	04.01.2013
Nächste Prüfung am:	14.03.2014			Gedruckt am	21.03.2013

Doxorubicinhydrochlorid Teva®

1. Bezeichnung des Stoffes bzw. der Zubereitung und Firmenbezeichnung

1.1 Bezeichnung des Stoffes / der Zubereitung:

Produktname: **Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Wirkstoff: Doxorubicinhydrochlorid

Produkttyp: Gemisch (Zubereitung)

1.2 Verwendung des Stoffes / der Zubereitung:

Verwendung des Produktes: Zytostatikum (Anthrazyklin, zytotoxisches Antibiotikum) zur Behandlung maligner Erkrankungen / Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

1.3 Bezeichnung des Unternehmens:

Pharmazeutischer Unternehmer:
TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
E-Mail: info.teva-deutschland@teva.de
Internet: www.teva-deutschland.de

Auskunftsgebender Bereich / Ansprechpartner:
TEVA GmbH
Büro Ulm
BU Specialties & Clinical Care
Herr Philip Reimann
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Telefon: +49 (0) 731 402 7032
Telefax: +49 (0) 731 402 44 7032
E-Mail: philip.reimann@ratiopharm.de

1.4 Notrufnummer:

Notfallauskunft: Vergiftungs-Informations-Zentrale Freiburg
Telefon: +49 (0) 761 1924-0 (24-h-Erreichbarkeit)

2. Mögliche Gefahren

2.1 Einstufung nach EG Richtlinie 67/548/EWG (DSD) und 1999/45/EG (DPD):

T Carc. Cat.2
Giftig Muta. Cat.2

R-Sätze:
R45 Kann Krebs erzeugen.
R46 Kann vererbbare Schäden erzeugen.

Die Einstufung entspricht den Anforderungen für die Einstufung und Kennzeichnung nach Anhang VI der Richtlinie 67/548/EWG, ergänzt durch Angaben aus der Fachliteratur und Herstellerangaben.

2.2 Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP):

Karz.1B
Muta.1B

Signalwort: Gefahr

H-Sätze:
H340 Kann genetische Defekte verursachen.
H350 Kann Krebs erzeugen.

Die Einstufung entspricht den Anforderungen für die Einstufung und Kennzeichnung nach Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 für die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung gefährlicher Stoffe und Gemische, ergänzt durch Angaben aus der Fachliteratur und Herstellerangaben.

2.3 Andere Gefahren:
Zytostatische Wirkung, Kardiotoxizität mit Risiko zur Entwicklung einer Kardiomyopathie, kann Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems mit Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, gastrointestinale Störungen mit Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Mucositis, Stomatitis und Ösophagitis, Haut- und Unterhautzellgewebserkrankungen mit Alopezie, Rötung und Photosensiblität auslösen. Selten auch Störungen des Immunsystems und allergische Reaktionen möglich.

2.4 Zusätzliche Gefahrenhinweise für Mensch und Umwelt:

Mögliche schädliche physikalisch-chemische Wirkung:
Keine bekannt.

Mögliche schädliche Wirkung auf den Menschen und mögliche Symptome:
Bei paravasaler Fehlinjektion schwerwiegende Gewebeschädigungen und Nekrosen möglich.

Mögliche schädliche Wirkung auf die Umwelt:
Wegen nicht erfolgendem oder unvollständigem biologischem Abbau umweltschädliche Wirkungen möglich.

Andere mögliche Gefährdung:
Keine weiteren bekannt.

3. Zusammensetzung / Angaben zu Bestandteilen:

3.1 Chemische Charakterisierung:
Wässrige Lösung mit organischem Wirkstoff (Anthracyclin, zytotoxisches Antibiotikum) und anorganischen Bestandteilen.

3.2 Bestandteile:

Chemische Bezeichnung	REACH Ref. Nr.	EG-Nr. Index-Nr.	CAS-Nr. ATC-Code	Gehalt %	EG Einstufung
INN-Name: Doxorubicin hydrochloride*	nicht registrierungspflichtig	246-818-3 ----	25316-40-9 L01DB01	0,21	T; R45-46-22-37/38-41-62-63
Wasser für Injektionszwecke	----	231-791-2	7732-01-0	90-100	kein Gefahrstoff
Natriumhydroxid (E 524)	----	215-185-5 011-002-00-6	1310-73-2	**	C; R35
Salzsäure …% (E 507)	----	231-595-7 017-002-01-X	7647-01-0	**	C; R34-37
Natriumchlorid	----	231-598-3 ----	7647-14-5	0,9	kein Gefahrstoff
Stickstoff (als Schutzgas)	----	7727-37-9			kein Gefahrstoff

* **Chemischer Name:**
(8S-cis)-10-((3-Amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxynaphthacene-5,12-dione hydrochloride
Synonyme:
Adriamycin, Adriblastin, Adrosal, CCRIS 740, Caelyx, Doxil, Hydroxydaunorubicin hydrochloride, Lipodox, Rubex, UNII-82F2G7BL4E
Summenformel: $C_{27}H_{29}NO_{11}.ClH$ **Molekularmasse:** 579,99 g/mol

** Durch Neutralisation zu Natriumchlorid nur noch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden.

Zusätzlicher Hinweis:
Der Wortlaut der angeführten Gefahrenhinweise ist dem Kapitel 16 zu entnehmen.

4. Erste-Hilfe-Maßnahmen

4.1 Allgemeine Hinweise:

Sofort für ärztliche Behandlung sorgen. Helfer dringend auf Selbstschutz achten. Mit Produkt verunreinigte Kleidungsstücke und Schuhe entfernen. Bei Gefahr der Bewusstlosigkeit Lagerung und Transport in stabiler Seitenlage.

4.2 Nach Einatmen:
Verletzten unter Selbstschutz aus Gefahrenbereich an frische Luft bringen, ruhig lagern. Bei Atemstillstand mit Sauerstoff beatmen. Für ärztliche Behandlung sorgen.

4.3 Nach Hautkontakt:
Betroffene Hautpartien sofort gründlich 15 Minuten mit viel Wasser und Seife abwaschen. Kontaminierte Kleidung und Schuhwerk entfernen. Für ärztliche Behandlung sorgen.

4.4 Nach Augenkontakt:
Augen sofort ausgiebig 15 Minuten bei gespreizten Lidern unter fließendem Wasser gründlich ausspülen, dabei unverletztes Auge schützen, Kontaktlinsen vorher entfernen. Für augenärztliche Behandlung sorgen.

4.5 Nach Verschlucken:
Mund ausspülen, Flüssigkeit wieder ausspucken. Wasser trinken lassen, falls bei Bewusstsein. Erbrechen nicht anregen. Für ärztliche Behandlung sorgen.

4.6 Hinweise für den Arzt:
Kein spezifisches Antidot bekannt. Akute Reaktionen nach Anwendung: Fieber, Dehydratation, auch Schüttelfrost und Reaktionen an der Injektionsstelle mit lokaler erythematöser Reaktion entlang der Vene, Schmerzen, Phlebitis und Phlebosklerose möglich. Bei Überdosierung mit akuter Intoxikation: Symptome innerhalb 24 h, wie z.B. Herzinsuffizienz mit Brustschmerzen, Angina Pectoris und Myokardinfarkt, schwere Myelosuppression nach ca. 10 bis 14 Tagen und schwere Schleimhautentzündungen. Wahrscheinlich nicht durch Hämodialyse behandelbar aufgrund des sehr großen Verteilungsvolumens und nur ca. 5 % Eliminierung über die Nieren. Weitere Hinweise in Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva®.

5. Maßnahmen zur Brandbekämpfung

5.1 Geeignete Löschmittel:

Brandbekämpfung auf Umgebung abstimmen. Größere Brände mit Schaum oder viel Sprühwasser, Kleinbrände mit Pulver, Schaum, Wasser oder CO_2 bekämpfen.

5.2 Aus Sicherheitsgründen ungeeignete Löschmittel:
Wasservollstrahl.

5.3 Besondere Gefährdungen durch das Produkt, Verbrennungsprodukte oder entstehende Gase:

Bei Erhitzen oder im Brandfall Bildung reizender, ätzender und giftiger Gase - Stickoxide NO_x, Kohlenmonoxid CO, Kohlendioxid CO_2 und Chlorwasserstoff HCl - möglich.

5.4 Besondere Schutzausrüstung bei der Brandbekämpfung:
Umluftunabhängiger Atemschutz und Schutzkleidung zur Vermeidung von Haut- und Augenkontakt.

5.5 Weitere Angaben:
Umliegende Gebinde und Behälter mit Sprühwasser kühlen. Behälter wenn möglich aus Gefahrenzone bringen. Drucksteigerung und Berstgefahr beim Erhitzen.

6. Maßnahmen bei unbeabsichtigter Freisetzung

6.1 Personenbezogene Vorsichtsmaßnahmen:
Kontaminierte Umgebung evakuieren, ungeschützte Personen fernhalten, Aerosolbildung vermeiden. Augen-, Hand- und Körperschutz tragen und umgebungsluftunabhängigen Atemschutz verwenden (siehe Kap. 8 – persönliche Schutzausrüstung).

6.2 Umweltbezogene Vorsichtsmaßnahmen:
Kontaminiertes Lösch- und Spülwasser zurückhalten.

6.3 Verfahren zur Reinigung:
Mit Wischtüchern aufnehmen, kontaminierte Umgebung mit kleinen Mengen Wasser nachwischen, Material und Wischtücher in Beutel verschließen und als Abfall nach Kap. 13 entsorgen. Umgebung lüften und mit Wasser nachreinigen, bis Dekontamination nach analytischer Kontrolle (Wischproben) vollständig.

6.4 Zusätzliche Hinweise:
Keine.

7. Handhabung und Lagerung

7.1 Handhabung:

7.1.1 Hinweise zum sicheren Umgang:

Einatmen von Aerosolen, Berührung mit Augen, Haut und Kleidung sowie längere oder wiederholte Exposition vermeiden. Bei Verdünnung und Zubereitung der Lösung sollte unter streng aseptischen Bedingungen gearbeitet und es muss Schutzkleidung getragen werden.

7.1.2 Technische Schutzmaßnahmen:
Gute Be- und Entlüftung des Arbeitsraumes, chemikalienbeständige Fußböden und Waschgelegenheit am Arbeitsplatz, Notbrausen bei Tätigkeiten mit größeren Mengen.

7.1.3 Handhabungsregelungen:

An Arbeitsplätzen nur die zum Fortgang der Arbeiten notwendigen Mengen vorhalten. Zur Herstellung von Zubereitungen (Applikationen) nur in kleinen Mengen und in geeigneter Sicherheitswerkbank handhaben. Unbefugte Personen fernhalten.

Die Arbeitsfläche ist mit saugfähigem Papier abzudecken, das auf der Rückseite mit Plastik beschichtet ist. Auf allen Spritzen und Infusionsgeräten Luer-Lock-Ansatzstücke verwenden. Zur Minimierung des Drucks und der möglichen Aerosolbildung großkalibrige Nadeln verwenden bzw. entlüften. Auf korrekte, saubere und übersichtliche Arbeitsweise ist zu achten. Nach Handhabung gründlich waschen.

Doxorubicin darf auf keinen Fall intramuskulär, subkutan, oral oder intrathekal, sondern nur intravenös oder intravesikal verabreicht werden, siehe auch Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva®.

7.1.4 Hinweise zum Brand- und Explosionsschutz:

Bei einem Brand in der Umgebung das Produkt vor Hitze schützen oder das Behältnis kühlen.

7.1.5 Weitere Angaben:

Arbeitsbereiche, in denen Tätigkeiten mit krebserzeugenden und erbgutverändernden Arzneistoffen durchgeführt werden, durch geeignete Warn- und Sicherheitszeichen kennzeichnen.

7.2 Lagerung:

7.2.1 Lagerklasse (LGK) nach VCI Konzept für die Zusammenlagerung von Chemikalien:
12 – nichtbrennbare Flüssigkeiten. Unter Verschluss oder nur für Fachkundige zugänglich aufbewahren.

7.2.2 Technische Maßnahmen und Lagerungsbedingungen:
Durchstechflaschen zur Vermeidung von Qualitätsverlust bei 2 bis 8°C im Kühlschrank lagern.

7.2.3 Verpackungsmaterialien:
Verpackungsmaterialien sind vor Einsatz auf ihre Beständigkeit zu prüfen.

7.2.4 Anforderungen an Lagerräume und Behälter:
Lagerung und Aufbewahrung des Arzneimittels in Privaträumen, Wartezimmern, Durchgangs- und Vorräumen, in nicht abschließbaren Räumen oder Schränken, in Laboren oder in der Nähe von gefährlichen Chemikalien nicht zulässig. Zugang durch Unbefugte und Selbstbedienung technisch zu verhindern.

7.2.5 Zusammenlagerungshinweise:
Zusammenlagerung mit gefährlichen Chemikalien, Lebens- und Futtermitteln nicht zulässig. Nicht mit Stoffen zusammenzulagern, mit denen gefährliche chemische Reaktionen möglich sind.

7.2.6 Weitere Angaben zu den Lagerungsbedingungen:
Vor Anbruch in der Durchstechflasche 18 Monate bei 2-8°C haltbar, nicht einfrieren. Nach Verdünnung auf 0,5 mg/ml in 0,9% NaCl-Lösung oder 5% Glucoselösung Haltbarkeit unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei Raumtemperatur oder bei 2-8°C über 7 Tage nachgewiesen. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel sofort verabreicht werden, ansonsten liegen die Dauer der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösung und die Aufbewahrungsbedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2–8°C nicht überschreiten, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. Nach Verdünnung auf 0,05 mg/ml in 0,9% NaCl-Lösung oder 5% Glucoselösung unmittelbar nach Herstellung verwenden.

7.3 Bestimmte Verwendung, Empfehlungen und Branchenlösungen:
Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, BGW Themen M620 „Zytostatika im Gesundheitsdienst – Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika“, Stand 07/2009.

8. Begrenzung und Überwachung der Exposition / persönliche Schutzausrüstung:

8.1 Expositionsgrenzwerte:

8.1.1 Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW): Bisher keine festgelegt.

8.1.2 Biologische Grenzwerte (BGW): Bisher keine festgelegt.

8.1.3 DNEL- und PNEC-Werte: Bisher keine festgelegt.

8.2 Begrenzung und Überwachung der Exposition:

8.2.1 Begrenzung der Exposition am Arbeitsplatz:

8.2.1.1 Technische Maßnahmen zur Vermeidung der Exposition:
Nur in geeigneter Sicherheitswerkbank mit technischen Anforderungen gemäß DIN 12980 verarbeiten. Sehr

gute Be- und Entlüftung des Arbeitsraumes, Gase, Dämpfe und Stäube am Ort des Entstehens absaugen.

8.2.1.2 Persönliche Schutzausrüstung:

Körperschutz:
Je nach Gefährdung dichte, ausreichend lange Schürze und Stiefel oder geeigneten Chemikalienschutzanzug tragen. Staub- und aerosoldichte Schutzkleidung, am besten zum Einmalgebrauch, verwenden.

Atemschutz:
In Ausnahmesituationen, wie z.B. bei unbeabsichtigter Stofffreisetzung, ist das Tragen von Atemschutz nach EN 143 – Halb- oder Vollmaske mit Partikelfilter P3, Kennfarbe weiß - erforderlich. Tragezeitbegrenzungen beachten. Bei Konzentrationen über der Anwendungsgrenze von Filtergeräten, bei Sauerstoffgehalten unter 17 Vol% oder bei unklaren Bedingungen ein umluftunabhängiges Isoliergerät verwenden. Einzelheiten zu Einsatzvoraussetzungen und maximalen Einsatzkonzentrationen den "Regeln für den Einsatz von Atemschutzgeräten" (BGR 190) entnehmen. Tragezeitbegrenzungen beachten.

Augenschutz:
Ausreichenden Augenschutz tragen, dicht schließende Schutzbrille nach DIN EN 166 empfehlenswert.

Handschutz:
Bei Verwendung von Schutzhandschuhe Beständigkeit des Handschuhmaterials gegen verwendeten Stoff notwendig. Vor Gebrauch Dichtheit prüfen. Handschuhe vor dem Ausziehen vorreinigen, danach gut belüftet aufbewahren. Hautpflege beachten. Stoff- oder Lederhandschuhe völlig ungeeignet. Bei Naturkautschuk/-latex ungepuderte und allergenfreie Produkte verwenden. Sterile Handschuhe mit langen Stulpen aus folgenden Materialien sind geeignet:

Handschuhmaterial:	Naturlatex proteinarm und allergenfrei, Nitrilkautschuk, Neopren	Schichtstärke:	0,4 mm	Durchbruchszeit:	> 30 Min. bis > 180 Min.

Im Fingerbereich doppelte Schichtstärke zum besseren Schutz gegen Durchbruch von Zytostatika-lösungen und eingefärbte Materialien zur besseren Erkennbarkeit von Fehlern, Löchern und Einrissen zweckmäßig. Spätestens alle 30 Minuten, bei Beschädigung sofortiger Handschuhwechsel erforderlich. Nach Gebrauch gemeinsam mit anderen gering kontaminierten Abfällen unter AVV Nummer 18 01 04 entsorgen (siehe Kap. 13 Hinweise zur Entsorgung).
Zeitangaben sind Richtwerte aus Messungen bei 22 °C und dauerhaftem Kontakt. Erhöhte Temperaturen durch erwärmte Substanzen, Körperwärme und Verminderung effektiver Schichtstärke durch Dehnung können zur erheblichen Verringerung der Durchbruchzeit führen. Im Zweifelsfall Hersteller ansprechen. Bei ca. 1,5-fach größeren / kleineren Schichtdicke verdoppelt / halbiert sich die jeweilige Durchbruchzeit. Daten gelten nur für den Reinstoff, bei Übertragung auf Stoffgemische nur Orientierungshilfe.
Die einzusetzenden Schutzhandschuhe müssen den Spezifikationen der EG Richtlinie 89/686/EWG und der Norm DIN EN 374 genügen, wie z.B.:

Fa. Berner International GmbH:	Zytostatika Schutzhandschuh Z+

Hautschutz:
Hautschutzmittel bieten keinen so wirksamen Schutz wie Schutzhandschuhe. Deshalb sollten geeignete Schutzhandschuhe so weit wie möglich bevorzugt werden. Vor Pausen und bei Arbeitsende gründliche Hautreinigung mit Wasser und Seife erforderlich. Nach Reinigung fetthaltige Hautpflegemittel verwenden.

Arbeitsplatzhygiene:
Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten. Beschmutzte, durchtränkte Kleidung sofort ausziehen. Vor den Pausen und bei Arbeitsende Hände waschen. Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden.

8.2.1.3 Überwachung der Exposition am Arbeitsplatz:

Wirksamkeitskontrolle durch Messung der äußeren Belastung (Umgebungsmonitoring):
- Wischprobennahme auf den Oberflächen im Arbeitsbereich und Analyse auf Zytostatika.

Wirksamkeitskontrolle durch Messung der inneren Belastung (Biomonitoring):
- Belastungsmonitoring durch Nachweis des Zytostatikums oder seiner Metaboliten in Blut oder Urin der Beschäftigten.
- Beanspruchungs- oder zytogenetisches Effektmonitoring durch Nachweis von z.B. Schwester-Chromatid-Austauschraten, Mikrokernraten, Chromosomen-Aberrationen und Bildung von Addukten.

Hinweise in: BGW Themen M620 „Zytostatika im Gesundheitsdienst – Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika“, Stand 07/2009.

8.2.2 **Begrenzung der Umweltexposition:** z. Zt. nicht relevant.

8.2.3 **Begrenzung der Exposition der Endverbraucher:** z. Zt. nicht relevant.

9. Physikalische und chemische Eigenschaften

9.1 **Erscheinungsbild:**

Aggregatzustand:	Flüssig (wässrige Lösung)
Farbe:	rot, klar
Geruch:	Geruchlos

9.2 **Wichtige Angaben zum Gesundheits- und Umweltschutz sowie zur Sicherheit:**
Sicherheitsrelevante Basisdaten:

Parameter		Wert	Einheit	Methode	Bemerkung
pH-Wert		2,7-3,3	----	----	Infusionslösungskonzentrat
Schmelzbereich		216	°C	----	Wirkstoff, Zersetzung
Siedepunkt		n.a.	°C	----	----
Flammpunkt		n.a.	°C	----	----
Zersetzungstemperatur		> 200	°C	----	Wirkstoff
Selbstentzündlichkeit		n.b.	----	----	----
Explosionsgefahr		n.b.	----	----	----
Dampfdruck		n.b.	Pa	----	----
relative Dichte (20°C/20°C)		1,0065	----	----	Infusionslösungskonzentrat
Löslichkeit		Wirkstofflösung unbegrenzt mit Wasser mischbar, reiner Wirkstoff geringfügig in Methanol löslich			
Verteilungskoeffizient: n-Octanol/Wasser log P_{ow}		1,27	----	----	----
Viskosität dynamisch		n.a.	mPa*s	----	----
Explosionsgrenzen:	untere:	n.a.	Vol.%	----	----
	obere:	n.a.	Vol.%	----	----

n.a. nicht anwendbar n.b. nicht bestimmt

9.3 **Sonstige Angaben:** keine.

10. Stabilität und Reaktivität

10.1 **Zu vermeidende Bedingungen:**
Feuchtigkeit, Lichteinwirkung und Temperaturen über 200°C, stabil unter angegeb. Lagerbedingungen.

10.2 **Zu vermeidende Stoffe:**

Starke Oxidationsmittel.

10.3 Gefährliche Zersetzungsprodukte:
Stickoxide NO_x, Chlorwasserstoff HCl , Kohlenmonoxid CO und Kohlendioxid CO_2.

10.4 Gefährliche chemische Reaktionen:
Gefährliche chemische Reaktionen oder gefährliche Polymerisationen nicht zu erwarten.

11. Toxikologische Angaben

Angaben nach ToxNet und RTECS für Doxorubicin / CAS-Nr. 23214-92-8 / RTECS-Nr. AV9800000 und Doxorubicinhydrochlorid / CAS-Nr. 25316-40-9 / RTECS-Nr. QI9295900:

11.1 Toxikokinetik, Stoffwechsel und Verteilung:
Nicht stabil bei oraler Aufnahme. Nach intravenöser Verabreichung dreiphasige Elimination von Doxorubicin aus dem Plasma mit terminaler Halbwertszeit von ca. 30 Stunden mit Verteilungsvolumen von ca. 25 l/kg. Ca. 70% Proteinbindung im Plasma, nach i.v. Infusion von 10 bzw. 20 mg/m² Plasma-konzentrationen von 4,3 bzw. 10,1 µg/ml bei 15 min Infusion und 4,1 bzw. 8,3 µg/ml bei 30 min Infusion. Höchste Doxorubicin-Konzentrationen in Lunge, Leber, Milz, Niere, Herz, Dünndarm und Knochenmark, aber keine Passage der Blut-Hirn-Schranke. Rasche Metabolisierung vor allem zum weniger wirksamen 13-Dihydroderivat Doxorubicinol. Wiederfindung ca. 5% im Urin innerhalb von 5 Tagen, Ausscheidung 40–50% innerhalb von 7 Tagen über Galle, langsamere Eliminierung durch verminderte Leberfunktion.

11.2 Akute Wirkungen (toxikologische Prüfungen):

11.2.1 Akute Toxizität des Wirkstoffs:

Parameter	Wert	Spezies	Methode	Bemerkung
LD_{50} oral	698 mg/kg	Ratte	----	----
LD_{50} intraperitoneal	16 mg/kg	Ratte	----	----
LD_{50} intravenös	12,6 mg/kg	Ratte	----	----
LD_{50} oral	570 mg/kg	Maus	----	----
LD_{50} intraperitoneal	10.700 µg/kg	Maus	----	----
LD_{50} intravenös	9,4 mg/kg	Maus	----	----
LD_{50} subkutan	15.980 µg/kg	Maus	----	----
LD_{50} intravenös	6 mg/kg	Kaninchen	----	----
LD_{50} intravenös	2.400 µg/kg	Hund	----	----
LD_{50} intravenös	9,4 mg/kg	Maus	----	----

11.2.2 Ätz- und Reizwirkungen:
Kann Haut und Schleimhäute schädigen. Reizend auf Kaninchen-Haut bei 24h-Spülung mit 15 mg in wässriger Lösung.

11.2.3 Sensibilisierung:
Kann allergische Reaktionen durch Einatmen und Hautkontakt verursachen.

11.2.4 Subakute bis chronische Toxizität:
Ausbildung von Kardiomyopathien bei Hunden bei Gesamtdosis von 20 mg/kg in wöchentlich über 20 Wochen gleichmäßig verteilter Dosis, wobei ein kleinerer Teil vor Testende an Herzversagen verstarb. Bei weiteren Untersuchungen beobachtete Veränderungen an Tieren gleichen Nebenwirkungen bei Patienten

11.2.5 Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität:
Mutagenität (in-vitro):

Parameter	Dosis	Spezies / Zellmaterial	Ergebnis
Mutation bei Mikroorganismen	2.560 ng/plate	*Salmonella typhimurium*	positiv
DNA Addukt-Bildung	10 µmol/l	*Escherichia coli*	positiv
Mikrokern-Test	20 µg/l	*menschliche Lymphozyten*	positiv

Schwesterchromatiden-Austausch	1 µmol/l	*menschliche Zellen, nicht spezifiziert*	positiv

Mutagenität (in-vivo):

Parameter	Dosis	Spezies / Zellmaterial	Ergebnis
Spezifischer Locus-Test	oral 1 g/l	*Drosophila malanogaster*	positiv
Keimzell-Chromosomenverlust	par. 250 mg/l	*Drosophila malanogaster*	positiv

Kanzerogenität:

Parameter	Dosis	Spezies	Ergebnis
Tumoren Gebärmutter	i.v. 8 mg/kg	Ratte ♀	positiv
Tumoren Haut und Gliedmaßen	i.v. 5 mg/kg	Ratte	positiv
Tumoren Lunge, Thorax	i.v. 10 mg/kg	Ratte	positiv

Reproduktionstoxizität:
Nach einmaliger i.v. Gabe von 36 mg/kg bei Mäusen milde bis moderate Atrophie an den Ovarien und Testes beobachtet. Nach wiederholter täglicher i.v. Gabe von 0,25 mg/kg reduzierte Testes-gewichte und Hyperspermie bei Ratten gefunden. Verminderte Fruchtbarkeit bei weiblichen Ratten bei Dosis von 0,05 und 0,2 mg/kg/Tag unter Verabreichung 14 Tage vor der Paarung bis Ende der Tragezeit.

11.3 Erfahrungen aus der Praxis:
Die bei Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität beobachteten Veränderungen an Tieren gleichen den Nebenwirkungen bei Patienten, wie z.B. Kardiotoxizität mit Kardiomyopathie, Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems mit Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, gastro-intestinale Störungen mit Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Mucositis, Stomatitis und Ösophagitis, Haut- und Unterhautzellgewebserkrankungen mit Alopezie, Rötung und Photosensibilität.

11.4 Allgemeine Bemerkungen: keine

12. Umweltspezifische Angaben

Angaben nach ToxNet für Doxorubicinhydroclorid / CAS-Nr. 25316-40-9

12.1 Ökotoxizität:
Aquatische Toxizität:
Nicht untersucht, aufgrund zytostatischer Wirkung möglicherweise schädigend.
Auswirkungen auf Kläranlagen:
Nicht untersucht, aufgrund zytostatischer Wirkung möglicherweise schädigend.
Gewässerschädigende Toxizitäten:
Nicht untersucht, aufgrund zytostatischer Wirkung möglicherweise schädigend.

12.2 Mobilität:
Verteilung auf Umweltkompartimente: nicht bestimmt

12.3 Persistenz und Abbaubarkeit:
Biologischer Abbau: nicht bestimmt
Abiotischer Abbau: nicht bestimmt

12.4 Bioakkumulationspotential: Aufgrund des Verteilungskoeff. log P_{ow} von 1,27 wahrscheinlich niedrig; für Fisch berechneter Biokonzentrationsfaktor (BCF): 0,5

12.5 Andere schädl. Wirkungen:
Ozonabbaupotential und Treibhauseffekt sind nicht bekannt, aber wahrscheinlich niedrig.

12.6 Weitere Angaben:

Wassergefährdungsklasse: WGK 3 – stark wassergefährdend (Selbsteinstufung).

13. Hinweise zur Entsorgung

13.1 Entsorgung von Restmengen und Abfällen des Produktes:
Restmengen und Abfälle des Produktes und mit Produkt hoch kontaminierte Materialien sind durch zugelassene Entsorgungsunternehmen einer Verwertung oder Beseitigung zuzuführen. Bereits am Entstehungsort gesondert sammeln. Im Beutel oder nach Mischung mit brennbarem Lösemittel, wie z.B. Methanol, in einer Verbrennungsanlage für Chemikalien zu entsorgen.

AVV Abfallschlüssel:	18 01 08*	Zytotoxische und zytostatische Arzneimittel

Gering mit Produkt kontaminierte Abfälle und Materialien, wie z.B. Wischtücher, Tupfer, Plastikfolien und Papierblätter, Luftfilter, Handschuhe, Einmalschutzkleidung, können gemeinsam mit anderem Krankenhausabfall entsorgt werden. Scharfe oder spitze Gegenstände, wie z.B. Kanülen, Spikes und Glasscherben sind am Entstehungsort in durchstoßfesten und sicher verschließbaren Behältern zu sammeln.

AVV Abfallschlüssel:	18 01 04	Abfälle, an deren Sammlung u. Entsorgung aus infektionspräventiver Sicht keine besonderen Anforderungen gestellt werden (z.B. Wund- u. Gipsverbände, Wäsche, Einwegkleidung, Windeln)

13.2 Entsorgung kontaminierter Verpackungen:
Nicht vollständig entleerte Verpackungen sind wie Restmengen und Abfälle des Produktes zu entsorgen.

AVV Abfallschlüssel:	18 01 08*	Zytotoxische und zytostatische Arzneimittel

13.3 Entsorgung restentleerter Verpackungen:
Kontaminierte Verpackungen optimal entleeren und reinigen. Wasser als Reinigungsmittel ggf. mit Zusatz von Reinigungsmitteln empfohlen. Restentleerte Kunststoffverpackung stofflicher Verwertung zuführen.

AVV Abfallschlüssel:	15 01 02	Verpackungen aus Kunststoff

14. Angaben zum Transport

Kein Gefahrgut im Sinne von GGVSEB, ADR/RID, ICAO/IATA, IMDG.

Anmerkung:
Die Transportvorschriften sind nach den internationalen Vorschriften und in der nach GGSVEB in Deutschland angewendeten Form zitiert. Abweichungen in anderen Ländern sind nicht berücksichtigt.

15. Rechtsvorschriften

15.1 EU-Vorschriften:

15.1.1 Stoffsicherheitsbeurteilung nach EG (VO) 1907/2006:
Eine Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) nach Art. 14 Abs. 1 der EU Verordnung 1907/2006 (REACH) von Doxorubicin bzw. Doxorubicinhydrochlorid liegt bisher nicht vor.

15.1.2 Einstufung und Kennzeichnung nach EG-RL 67/548/EWG und 1999/45/EG:
Das Produkt ist kennzeichnungspflichtig nach EG-RL 67/548/EWG und 1999/45/EG, Doxorubicinhydrochlorid ist jedoch nicht im Anhang I der RL 67/548/EWG gelistet.

15.1.3 Gefahrbestimmende Komponente(n) zur Etikettierung: Doxorubicinhydrochlorid

15.1.4 Symbole: T

Giftig

Carc.Cat.2
Muta.Cat.2

R-Sätze: R45 Kann Krebs erzeugen.

	R46	Kann vererbbare Schäden verursachen
S-Sätze:	S53	Exposition vermeiden – vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. – Nur für den berufsmäßigen Verwender –.
	S60	Dieses Produkt und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen.

15.1.5 **Besondere Kennzeichnung bestimmter Zubereitungen nach EG-RL 1999/45/EG Anh V Nr. 5:**
Nicht zutreffend.

15.1.6 **Einstufung und Kennzeichnung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:**
Das Produkt ist kennzeichnungspflichtig nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008, Doxorubicinhydrochlorid ist jedoch nicht im Anhang VI der Verordnung gelistet.

15.1.3 **Gefahrbestimmende Komponente(n) zur Etikettierung:** Doxorubicinhydrochlorid

15.1.8 **Piktogramme:** GHS08 „Gesundheitsgefahr“
Mutag.1B
Karz.1B

Signalwort:	Gefahr	
H-Sätze:	H340	Kann genetische Defekte verursachen.
	H350	Kann Krebs erzeugen.
P-Sätze:	P201	Exposition vermeiden – vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen.
	P501	Inhalt/Behälter der Entsorgung als gefährlicher Abfall zuführen.

15.1.9 **Zulassungen und / oder Verwendungsbeschränkungen:** keine zutreffenden.

15.1.10 **Sonstige EU-Vorschriften:** keine zutreffenden.

15.1.11 **Angaben zur EG RL 1999/13/EG (VOC-RL) zur Begrenzung von VOC Emissionen:** keine.

15.2 **Nationale Vorschriften:**

15.2.1 **Einstufung und Kennzeichnung nach Gefahrstoffverordnung (GefStoffV):**
Das Produkt ist kennzeichnungspflichtig (s.o.).

15.2.2 **Beschäftigungsbeschränkungen:**
Für in Heimarbeit Beschäftigte ist § 18 Abs. 2 Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) anzuwenden.
Jugendliche dürfen nach § 22 Absatz 1 Nr. 6 Jugendarbeitsschutzgesetz (JArbSchG) nicht mit Arbeiten unter schädlicher Einwirkung von Gefahrstoffen beschäftigt werden. Für werdende und stillende Mütter gilt das nach § 4 Mutterschutzverordnung (MuSchV) entsprechend.

15.2.3 **Störfallverordnung (12. BImSchV):**.
Nicht zutreffend.

15.2.3. **Einstufung nach Verwaltungsvorschrift für wassergefährdende Stoffe (VwVwS):**
Wassergefährdungsklasse: WGK 3 – stark wassergefährdend (Selbsteinstufung)

15.2.4 **Technische Anleitung Luft (TA Luft):**
Nicht zutreffend.

15.2.5 **Sonstige Vorschriften, Beschränkungen und Verbote:**
Sicherheitstechnische, arbeitsmedizinische, hygienische und arbeitswissenschaftliche Anforderungen nach TRGS 525 – Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung.

16. Sonstige Angaben:

16.1. Wortlaut der R-Sätze aus Kapitel 3:

R22	Gesundheitsschädlich beim Verschlucken.
R37/38	Reizt die Atmungsorgane und die Haut.
R41	Gefahr ernster Augenschäden.
R45	Kann Krebs erzeugen.
R46	Kann vererbbare Schäden erzeugen.
R62	Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.
R63	Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen.

16.2 Schulungshinweise: keine.

16.3 Empfohlene Einschränkung(en) der Verwendung:
Nur zur Verwendung als Referenzstandard und zur Medikation, nicht für andere industrielle, gewerbliche und private Verwendungen bestimmt.

16.4 Weitere Informationen und Kontaktstellen für technische Informationen:

Datenblatt ausstellender Bereich:
TEVA GmbH
Büro Ulm
BU Specialties & Clinical Care
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
E-Mail: info.teva-deutschland@teva.de
Internet: www.teva-deutschland.de

Ansprechpartner:
Herr Philip Reimann,
Telefon: +49 (0) 731 402 7032
Telefax: +49 (0) 731 402 44 7032
E-Mail: philip.reimann@ratiopharm.de

16.5 Datenquellen zur Erstellung des Sicherheitsdatenblattes:

- Fachinformation zu Doxorubicinhydrochlorid® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
- European chemical Substances Information System (ESIS); Internet: http://ecb.jrc.it/esis
- TOXNET Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases – U.S. National Library of Medicine (NLM); Internet: http://toxnet.nlm.nih.gov
- RTECS Registry of Toxic Effects of Chemical Substances; Internet: http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/rt00.htm
- Hommel interaktiv 4.0 – Handbuch der gefährlichen Güter; Internet: http://www.springer.com/dal/home/chemistry

16.6 Geänderte Angaben und Änderungsgründe:

Vorherige Version:	Version:	1.0	Datum:	17.11.2010
Aktuelle Version:	Version:	1.1	Datum:	20.03.2013
Art der Änderung:	Aktualisierung.			
Grund der Änderung:	Neuester Kenntnisstand.			

16.7 Anmerkungen:
Die Angaben in diesem Sicherheitsdatenblatt entsprechen den Erkenntnissen bei Erstellung. Die Informationen sollen Anhaltspunkte für den sicheren Umgang mit dem im Sicherheitsdatenblatt genannten Produkt bei Lagerung, Verarbeitung, Transport und Entsorgung geben. Die Angaben stellen jedoch keine garantierten Eigenschaften des Produktes dar und sind nicht auf andere Produkte übertragbar

Bitte beachten Sie auch die aktuelle Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Soweit das in diesem Sicherheitsdatenblatt genannte Produkt mit anderen Materialien vermengt, vermischt oder verarbeitet wird, können die Angaben in diesem Sicherheitsdatenblatt, soweit sich nicht ausdrücklich hieraus etwas anderes ergibt, nicht auf das so gefertigte neue Material übertragen werden.