ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daunoblastin 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche Daunoblastin mit 120 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung enthält 20 mg Daunorubicinhydrochlorid.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 2 mg Daunorubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung
Rötliches Pulver in einer farblosen Durchstechflasche

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML)

Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.

Kinder und Jugendliche

Daunorubicin ist als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung von akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie bei Kindern indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid sollte nur von Ärzten, die in der Tumortherapie erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen.

Für die Remissionsinduktion mit Daunorubicinhydrochlorid gibt es verschiedene Dosierungsschemata. Die Dosierung richtet sich u. a. nach der Art der Erkrankung sowie klinischen Gegebenheiten.

Die folgenden mg/m² - Dosisangaben beziehen sich auf mg Wirkstoff/m² Körperoberfläche.

Erwachsene

Die Einzeldosis variiert zwischen 0,5 mg/kg intravenös und 3 mg/kg intravenös, entsprechend ca. 20 mg/m² und 120 mg/m².

Dosen von 0,5 bis 1 mg/kg intravenös (ca. 20 mg/m² und 40 mg/m²) können nach ein- oder mehrtägigen Intervallen, Dosen von 2 mg/kg intravenös (ca. 80 mg/m²) nur mit einem Intervall von vier und mehr Tagen verabreicht werden.

Einzeldosen von 2,5 mg bis 3 mg/kg intravenös (ca. 100 bis 120 mg/m²), die selten zur Anwendung gelangen, dürfen erst nach 7- bis 14-tägigem Intervall wiederholt werden.

Die Anzahl der Infusionen ist von Fall zu Fall verschieden und muss individuell, je nach Ansprechen und Verträglichkeit, festgelegt werden. Dabei muss auf Blutbild und Knochenmark sowie auf die Kombination mit anderen Zytostatika besonders geachtet werden.

Eine kumulative Dosis von 550 mg/m² intravenös bei Erwachsenen sollte wegen der Gefahr schwerer Herzschädigungen nicht überschritten werden.

Bei vorangegangener oder gleichzeitiger Bestrahlung des Mediastinums sowie Verabreichung von anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollte eine kumulative Dosis von 400 mg/m² intravenös nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Daunorubicin sollte nicht an Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Grad C [Gesamtscore 10 - 15]) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Grad A [Gesamtscore 5 - 6] und B [Gesamtscore 7 - 9] wird eine Dosisreduktion anhand der folgenden Bilirubinspiegel empfohlen:

Bilirubin 1,2 - 3,0 mg/100 ml	Hälfte der empfohlenen Startdosis
Bilirubin > 3 mg/100 ml	¼ der empfohlenen Startdosis

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 30 - 59 ml/min) sollte die Dosis von Daunorubicin auf die Hälfte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist Daunorubicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatininwerte > 3 mg/100 ml) muss die Dosis von Daunorubicinhydrochlorid um 50 % reduziert werden.

Es wird diskutiert, bei Patienten im Alter ab 60 Jahren eine Dosisreduktion vorzunehmen, da die Behandlungsrisiken der Chemotherapie (Frühletalität) dosisabhängig zunehmen.

Bei Patienten mit ausgiebiger zytostatischer Vorbehandlung oder solchen mit schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion vorzunehmen.

Die im Folgenden aufgeführten Dosierungsschemata in freier Kombination mit anderen Zytostatika sind beispielhaft zu verstehen und stellen weder ein Werturteil über klinische Wirksamkeit und therapeutische Sinnhaftigkeit dieser Kombinationen dar, noch schließen sie etwaige andere potenzielle Kombinationsschemata aus.

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsvorschläge gemacht:

Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)

1.	Vincristin	1,5 mg/m²	intravenös	Tag 1, 8 und 15
	Daunorubicin	40 mg/m²	intravenös	Tag 1 + 2, 8 + 9 und 15 + 16
	Prednison	60 mg/m²	oral	Tag 1 bis 14, dann ausschleichend bis Tag 21

Die Wiederholung erfolgt bis zur Vollremission jeweils am Tag 22.

oder

2.	Vincristin	1,5 mg/m²	intravenös	Tag 1, 8, 15 und 22
	Daunorubicin	24 mg/m²	intravenös	Tag 1, 8, 15 und 22
	Prednison	60 mg/m²	oral	Tag 1 bis 22, dann ausschleichend bis Tag 28
	L-Asparaginase	5000 I.E./m²	intravenös	Tag 1 bis 14

Die Wiederholung erfolgt bis zur Vollremission jeweils am Tag 29.

Akute myeloblastische Leukämie (AML)

1.	Thioguanin	100 mg/m²	oral	Tag 1 bis 5 und 15 bis 19
	Daunorubicin	40 mg/m²	intravenös	Tag 1, 15
	Cytarabin	100 mg/m²	intravenös	Tag 1 bis 5 und 15 bis 19
	Prednison	15 bis 20 mg/m²	oral	Tag 1 bis 5 und 15 bis 19

oder

2.	Thioguanin	100 mg/m²	oral	alle 12 Stunden über 7 Tage
	Cytarabin	100 mg/m²	intravenös	in 30 Minuten über 7 Tage
	Daunorubicin	60 mg/m²	intravenös	Tag 5 bis 7

oder

3.	Cytarabin	100 mg/m²	intravenös	als 24-stündige Infusion am Tag 1 und 2, gefolgt von
		100 mg/m²	intravenös	als 30-minütige Infusion alle 12 Stunden am Tag 3 bis 8
	Daunorubicin	60 mg/m²	intravenös	Tag 3, 4, 5
	Thioguanin	100 mg/m²	oral	alle 12 Stunden am Tag 3 bis 10 über 7 Tage

oder

4.	Daunorubicin	45 mg/m²	intravenös	Tag 1 bis 3
	Cytarabin	100 mg/m²	intravenös	über 7 Tage (1. Zyklus) gefolgt von
	Daunorubicin	45 mg/m²	intravenös	am Tag 1 und 2
	Cytarabin	100 mg/m²	intravenös	über 5 Tage (alle Folgezyklen)

Ältere Personen

Bei älteren Patienten (ab 60 bis 65 Jahren), die nicht die vorgenannten vollen Dosierungen von Daunorubicinhydrochlorid erhalten sollen oder können, kann zur Remissionsinduktion nachfolgend genannte reduzierte Dosierung zur Anwendung gelangen:
30 mg/m² Daunorubicinhydrochlorid intravenös an Tag 1 bis 3 in Kombination mit einer kontinuierlichen intravenösen Dauerinfusion von 100 mg/m² Cytarabin täglich an Tag 1 bis 7

Kinder und Jugendliche

Daunorubicinhydrochlorid wird in der Kombinationstherapie meistens in einer Dosierung von 0,5 bis 1,5 mg/kg / Tag (25 bis 45 mg/m²/Tag) gegeben.

Die Dosierung von Daunorubicin bei Kindern und Jugendlichen (ab einem Alter von 2 Jahren) wird üblicherweise anhand der Körperoberfläche berechnet und entsprechend dem klinischen Ansprechen und dem hämatologischen Status an die individuellen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten angepasst. Therapiezyklen können nach 3 bis 6 Wochen wiederholt werden.

Zur Einrichtung eines geeigneten Therapieschemas sollten die speziellen und aktuell gültigen Therapieprotokolle und Richtlinien beachtet werden.

Die empfohlene kumulative Dosis für Kinder und Jugendliche sollte aufgrund der Gefahr einer schweren Herzschädigung nicht überschritten werden.

Für Kinder unter 2 Jahren (oder mit einer Körperoberfläche unter 0,5 m^2) beträgt die maximale kumulative Dosis 10 mg/kg.

Für Kinder und Jugendliche über 2 Jahren beträgt die maximale kumulative Dosis 300 mg/m^2.

Art der Anwendung

Die Anwendung von Daunorubicinhydrochlorid darf nur nach strenger Indikationsstellung und unter der Aufsicht eines onkologisch-hämatologisch geschulten Arztes erfolgen. Ein klinischer Aufenthalt des Patienten ist im Rahmen einer Induktionstherapie zum Erreichen einer Remission notwendig.

Die Zyklen werden nach Ansprechen und Verträglichkeit individuell wiederholt, bis die Remission erfolgreich eingeleitet worden ist.

Eine engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter ist nötig. Während der myelosuppressiven Phase darf der Patient nicht einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt werden, z. B. durch Kontakt mit Infektionsträgern. Die Injektion von Daunorubicinhydrochlorid muss streng intravenös erfolgen.

Da paravasale Injektionen von Daunorubicinhydrochlorid schwerwiegende Nekrosen verursachen können, wird empfohlen, das Arzneimittel bevorzugt in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung zu geben. Die Infusionsdauer kann zwischen 2 bis 3 Minuten und 30 bis 45 Minuten variieren.

Anleitungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 Spezielle Warnhinweise für die Verabreichung siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anhaltende Myelosuppression
- Vorliegen schwerer Infektionen
- Schwere Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh Grad C [Gesamtscore 10 - 15])
- Schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung (GFR 15 - 29 ml/min)
- Herzinsuffizienz
- Kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
- Schwere Arrhythmien
- Stillzeit

Daunorubicinhydrochlorid darf nicht angewendet werden, wenn die kumulative Höchstdosis von Daunorubicinhydrochlorid (500 bis 600 mg/m^2 bei Erwachsenen, 300 mg/m^2 bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren, 10 mg/kg Körpergewicht bei Kindern unter zwei Jahren) oder von einem anderen kardiotoxischen Anthracyclin bereits früher verabreicht wurde, da sonst die Gefahr einer lebensgefährlichen Herzschädigung deutlich ansteigt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Beim Umgang mit Daunorubicinhydrochlorid ist jeder Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Wegen der potenziell mutagenen und karzinogenen Wirkung von Daunorubicinhydrochlorid gelten für Ärzte und Pflegepersonal erhöhte Sicherheitsvorschriften. Besondere Vorsicht ist auch bei Berührung mit den Exkrementen und Erbrochenem der Patienten geboten, die Daunorubicinhydrochlorid oder einen aktiven Metaboliten enthalten können. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Relative Kontraindikationen sind eine hochgradige Panzytopenie oder isolierte Leuko-/Thrombozytopenie.

Weitere relative Kontraindikationen sind schwere Herzrhythmusstörungen, insbesondere ventrikuläre Tachykardien oder Rhythmusstörungen mit klinisch relevanten hämodynamischen Auswirkungen und klinisch manifeste Herzinsuffizienz - auch in der Anamnese, Herzinfarkt, schwere Nieren- und Lebererkrankungen, Gravidität sowie ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten. Die Behandlungsentscheidung obliegt im Einzelfall der Nutzen-Risiko-Abschätzung des behandelnden Arztes.

Nicht kontrollierte Infektionen, besonders virale (Herpes zoster), können nach Daunorubicinhydrochloridapplikation, bedingt durch dessen immunsuppressiven Effekt, zu lebensgefährlichen Exazerbationen führen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit vorangegangener, gleichzeitiger oder geplanter Radiotherapie geboten. Diese haben bei der Anwendung von Daunorubicinhydrochlorid ein erhöhtes Risiko von Lokalreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomene). Eine vorangegangene Bestrahlung des Medastinums erhöht die Kardiotoxizität von Daunorubicinhydrochlorid.

Die Patienten sollten sich von den akuten Toxizitäten einer vorhergehenden zytostatischen Therapie (wie etwa Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholen, bevor die Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid begonnen wird.

<u>Blutbildendes System</u>

Nach Gabe einer therapeutischen Dosis wird es bei allen Patienten zu einer Knochenmarkdepression kommen. Eine reversible Knochenmarksuppression tritt in Abhängigkeit von der Dosis auf und manifestiert sich primär als Leukopenie, Granulozytopenie (Neutropenie) und Thrombozytopenie. Eine Anämie tritt seltener auf. Der Nadir wird 8 - 10 Tage nach Therapiebeginn erreicht. Eine Erholung tritt generell 2 bis 3 Wochen nach der letzten Injektion ein.

Zur Vermeidung von myelotoxischen Komplikationen ist vor und während der Behandlung die sorgfältige Kontrolle des Blutbildes unter besonderer Berücksichtigung der Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten erforderlich. Fieber, Infektionen, Sepsis, septischer Schock, Blutungen und Gewebehypoxie können als Folgeerscheinungen der Knochenmarksuppression auftreten und können sogar zum Tod führen. Es muss sichergestellt sein, dass schwere Infektionen und/oder Blutungsepisoden sofort und wirksam behandelt werden können. Eine Myelosuppression kann eine intensive supportive Therapie erforderlich machen.

Sekundäre Leukämie: Sekundäre Leukämie, mit oder ohne präleukämische Phase, wurde bei mit Anthracyclinen einschließlich Daunorubicinhydrochlorid behandelten Patienten beschrieben. Eine sekundäre Leukämie wird häufiger beobachtet, wenn solche Arzneimittel in Kombination mit DNS-schädigenden Antineoplastika oder in Kombination mit einer Strahlentherapie angewendet werden, wenn Patienten intensiv mit Zytostatika vorbehandelt waren oder wenn die Dosen der Anthracycline gesteigert wurden. Solche Leukämien haben eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren.

Kardiotoxizität

Herzmuskelschädigung stellt eines der größten Risiken bei der Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid dar. Toxische Herzmuskelschädigung durch Daunorubicinhydrochlorid kann in zwei Formen auftreten. Der dosisunabhängige „Soforttyp“ manifestiert sich mit supraventrikulären Arrhythmien (Sinustachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, AV-Block) und/oder nichtspezifischen EKG-Anomalien (ST-T-Wellen-Veränderungen, QRS-Niedervoltage, T-Wellen). Angina pectoris, Myokardinfarkt, endomyokardiale Fibrose, Perikarditis/Myokarditis wurden ebenfalls beschrieben. Beim „Spättyp“ kann sich eine kongestive Kardiomyopathie entwickeln, vor allem nach hohen kumulativen Dosen von Daunorubicinhydrochlorid. Dies tritt in manchen Fällen während der Therapie ein, häufig aber auch erst Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung und manifestiert sich klinisch mit globaler Herzinsuffizienz, die gelegentlich über eine akute Herzinsuffizienz zum Tod führen kann. Schweregrad und Häufigkeit dieser Nebenwirkungen hängen von der kumulativen Dosis von Daunorubicinhydrochlorid ab.

Vor, während und nach der Behandlung wird daher eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen, um das Risiko von kardialen Komplikationen möglichst frühzeitig zu erkennen. Für die Routineüberwachung am besten geeignet sind ein EKG und die Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion (UKG, MUGA-Scan).

Die Grenzdosis liegt für Erwachsene bei ca. 550 mg/m², für Kinder und Jugendliche über zwei Jahren bei 300 mg/m² und für Kinder unter zwei Jahren bei 10 mg/kg Körpergewicht.

Zu den Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität zählen eine aktive oder latente Herz-Kreislauferkrankung, vorausgegangene oder gleichzeitige Strahlentherapie des Mediastinums oder im Perikardbereich, vorherige Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthrazendionen und gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die kardiale Kontraktibilität supprimieren oder mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Trastuzumab). Anthracycline, einschließlich Daunorubicinhydrochlorid, sollten nicht zusammen mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln angewendet werden, außer wenn die Herzfunktion des Patienten engmaschig überwacht wird. Darüberhinaus können auch solche Patienten ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Kardiotoxizität aufweisen, die Anthracycline erhalten, nachdem die Therapie mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen, und hierbei besonders mit solchen mit langer Halbwertszeit, wie z. B. Trastuzumab (variable Halbwertszeit, Auswaschperiode von bis zu 7 Monaten), beendet wurde. Daher wird empfohlen, auf eine Therapie mit Anthracyclinen zu verzichten, bis die Exposition mit den vorhergehenden kardiotoxischen Arzneimitteln vernachlässigbar ist. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Herzfunktion der Patienten sorgfältig überwacht werden. Unter diesen Umständen sollte eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg/m² bei Erwachsenen nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

In stärkerem Maße gefährdet sind ältere Patienten, Patienten mit einer Herzerkrankung in der Anamnese oder manifester arterieller Hypertonie sowie mit einer Thoraxbestrahlung und außerdem Kinder. Unter diesen Umständen sollte eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg/m² bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Myokardschädigung bei Kindern und Jugendlichen wird in diesen Fällen eine kardiologische Langzeitnachbeobachtung empfohlen.

Einige Langzeitstudien bei Kindern lassen auch vermuten, dass kongestive Kardiomyopathien nach einer Behandlung mit Anthracyclinen mit einer Latenzzeit von vielen Jahren auftreten und einen progredienten Verlauf zeigen können.

Im Vergleich zu Erwachsenen führen wahrscheinlich bereits niedrigere kumulative Gesamtdosen zu einer klinisch relevanten kardialen Funktionsstörung. Eine Publikation von Steinherz et al. (JAMA, Sep 25, 1991 – Vol 266, no. 12) beschreibt die kardiotoxischen Langzeitnebenwirkungen von Doxorubicin und Daunorubicinhydrochlorid bei 201 behandelten Kindern. Die Patienten erhielten eine kumulative Gesamtdosis von Doxorubicin und/oder Daunorubicinhydrochlorid zwischen 200 und 1275 mg/m² (median 450 mg/m²) und zum Teil auch eine mediastinale Bestrahlung. Die Behandlung erfolgte vor 4 bis 20 Jahren (median 7 Jahre). Es wurde angenommen, dass die Kardiotoxizität von Doxorubicin vergleichbar mit jener von Daunorubicinhydrochlorid ist. Eine beeinträchtigte kardiale Pumpfunktion wurde beobachtet, wenn die Shortening Fraction im Echokardiogramm mit < 29 % oder die Auswurffraktion im Radionuklidventrikulogramm mit < 50 % bestimmt wurde oder ein Rückgang bei körperlicher Betätigung festgestellt wurde. Die Inzidenz von beeinträchtigter Herzfunktion betrug

11 %, wenn die kumulative Anthracyclindosis unter 400 mg/m² lag, 28 % bei einer Dosis zwischen 400 und 599 mg/m², 47 % bei einer Dosis zwischen 600 und 799 mg/m² und 100% bei sieben Patienten, die mehr als 800 mg/m² erhalten hatten. Eine zusätzliche Bestrahlung erhöhte die Inzidenz von Herzfunktionsstörung in jedem Dosisstadium; neun von 201 untersuchten Patienten zeigten zusätzlich auch kardiale Symptome in der Form von Herzinsuffizienz, Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien. Bei 4 von 9 betroffenen Patienten traten die Symptome erstmals 12 bis 18 Jahre nach Abschluss der Chemotherapie auf.

Leber- und Nierenfunktion

Daunorubicinhydrochlorid wird vorwiegend in der Leber metabolisiert und über die Gallenwege ausgeschieden. Zur Vermeidung von Komplikationen wird vor Therapiebeginn mit Daunorubicinhydrochlorid eine Kontrolle der Leberfunktion empfohlen. Einschränkungen der Leberfunktion erfordern eine Dosisreduktion und richten sich nach dem Serumbilirubinspiegel (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung dürfen Daunorubicin nicht verabreicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Auch eingeschränkte Nierenfunktion kann eine Toxizitätssteigerung bewirken. Die Nierenfunktion sollte daher vor Beginn der Behandlung überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Hyperurikämie und Harnsäurenephropathie können als Folge eines massenhaften Absterbens der leukämischen Zellen gemeinsam mit einer möglichen Nierenfunktionsbeeinträchtigung auftreten, vor allem bei Vorliegen von erhöhten Leukozytenwerten vor Therapiebeginn. Das Ausmaß ist abhängig von der Gesamttumormasse. Eine prophylaktische Gabe von Allopurinol ist bei der Behandlung der akuten Leukämien (Erstbehandlung) nötig, um eine Tubulusschädigung mit Niereninsuffizienz aus obigen Gründen zu vermeiden. Möglicherweise kann die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms ausgelöst werden.

Die Blutspiegel von Harnsäure, Kalium, Kalziumphosphat und Kreatinin sollten nach der initialen Therapie überprüft werden. Hydratation, Harnalkalisierung und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können die potenziellen Komplikationen eines Tumorlysesyndroms möglichst gering halten.

Immunsuppressive Effekte/Erhöhte Infektanfälligkeit

Die Anwendung von Lebendimpfstoff oder abgeschwächtem Lebendimpfstoff kann bei durch Chemotherapeutika, einschließlich Daunorubicinhydrochlorid, immunsupprimierten Patienten zu schweren oder tödlichen Infekten führen. Bei Patienten, die Daunorubicinhydrochlorid erhalten, sollten Impfungen mit Lebendimpfstoff unterbleiben. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können gegeben werden; deren Wirksamkeit kann jedoch verringert sein.

Gastrointestinale Erkrankungen

Daunorubicinhydrochlorid kann Übelkeit und Erbrechen verursachen. Schwere Übelkeit und Erbrechen können zu einer Dehydratation führen. Übelkeit und Erbrechen können durch eine entsprechende antiemetische Therapie vermieden oder gelindert werden.

Mukositis (hauptsächlich Stomatitis, weniger häufig Ösophagitis) kann bei Patienten unter Therapie mit Daunorubicinhydrochlorid auftreten. Mukositis/Stomatitis treten im Allgemeinen bereits früh nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und können in schwerer Form innerhalb weniger Tage zu Schleimhautulzerationen fortschreiten. Die meisten Patienten erholen sich bis zur dritten Therapiewoche von dieser Nebenwirkung.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nach paravasaler Applikation stellen sich lokale Reizerscheinungen und in Abhängigkeit von der Paravasatmenge schwere Cellulitis, schmerzhafte Gewebeulzerationen und Gewebenekrosen ein. Sie machen unter Umständen chirurgische Eingriffe nötig. Irreversible Gewebeschädigung ist möglich. Lokale Phlebitis, Thrombophlebitis und/oder venöse Sklerose/Phlebosklerose können ebenfalls auftreten, vor allem wenn Daunorubicinhydrochlorid in kleine Gefäße oder wiederholt in die gleiche Vene injiziert wird. Das Risiko von Phlebitis/Thrombophlebitis kann bei Befolgung der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Vorgangsweise auf ein Minimum reduziert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie. Eine vollständige Alopezie unter Einschluss des Bartwuchses und des Kopfhaars, der Achselbehaarung und der Schamhaare tritt bei Höchstdosen von Daunorubicinhydrochlorid fast immer auf. Diese Nebenwirkung kann eine Belastung für die Patienten bedeuten, ist aber üblicherweise reversibel, wobei ein Nachwachsen des Haars üblicherweise innerhalb von zwei bis drei Monaten nach Abschluss der Therapie erfolgt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Daunorubicinhydrochlorid kann Genotoxizität verursachen und wirkt fertilitätshemmend. Amenorrhoe und Azoospermie können sich einstellen. Der Schweregrad ist dosisabhängig. Irreversible Fertilitätsstörungen sind möglich. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten müssen während und für eine bestimmte Zeitdauer nach der Behandlung mit Daunorubicin eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung anwenden. Patienten mit Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie sollte angeraten werden, eine genetische Beratung einzuholen, falls dies angemessen und möglich ist (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Neurologische Erkrankungen

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es wurde berichtet, dass bei der Anwendung von Daunorubicin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie Fälle von PRES aufgetreten sind. PRES ist eine neurologische Erkrankung, die mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen verbunden sein kann. Es kann eine leichte bis schwere Hypertonie vorliegen. Eine Magnetresonanztomographie ist notwendig, um die Diagnose eines PRES zu bestätigen. Bei Patienten mit PRES sollte ein Abbruch der Daunorubicin-Behandlung in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Daunorubicinhydrochlorid meist als Teil einer Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika verwendet wird, kann sich die Gesamttoxizität, insbesondere hinsichtlich der Myelosuppression und gastrointestinalen Toxizität, verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Daunorubicinhydrochlorid und anderen kardiotoxischen Substanzen oder einer Strahlentherapie des Mediastinums verstärken die Kardiotoxizität von Daunorubicinhydrochlorid. Daher ist hier, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen kardioaktiven Substanzen (z. B. Kalziumantagonisten), eine besonders sorgfältige Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Therapie erforderlich. Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten. Die Dosierung von Daunorubicinhydrochlorid ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Daunorubicinhydrochlorid-therapie verstärkt werden.

Daunorubicinhydrochlorid wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert; jede Begleitmedikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann auch die Verstoffwechselung oder die Pharmakokinetik von Daunorubicinhydrochlorid und folglich dessen Wirksamkeit und/oder Toxizität beeinflussen. Die Kombination von Daunorubicinhydrochlorid mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (z. B.

Methotrexat) kann bei einer Beeinträchtigung des hepatischen Metabolismus und/oder der biliären Ausscheidung von Daunorubicinhydrochlorid zu einer Erhöhung der Toxizität der Substanz führen. Dies kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führen. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Zytostatika erhöht sich das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen. Arzneimittel, die zu einer Verzögerung der Harnsäureausscheidung führen (z. B. Sulfonamide, bestimmte Diuretika), können bei gleichzeitiger Anwendung von Daunorubicinhydrochlorid zu einer verstärkten Hyperurikämie führen.

Bei der Gabe oraler Begleitmedikamente ist generell zu beachten, dass deren Einnahme und Resorption durch die im Zusammenhang mit einer intensiven, Daunorubicinhydrochlorid-haltigen Chemotherapie häufig auftretende orale und gastrointestinale Mukositis erheblich beeinflusst werden kann.

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Einnahme von thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen (z. B. Acetylsalicylsäure) muss bei thrombozytopenischen Patienten mit einer zusätzlich gesteigerten Blutungsneigung gerechnet werden.

Während der Daunorubicinhydrochloridtherapie sollten keine Impfungen mit lebenden Erregern durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Tierstudien wurde Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Wie die meisten anderen Krebsmedikamente hat auch Daunorubicin bei Tieren ein embryotoxisches, teratogenes, mutagenes und kanzerogenes Potenzial gezeigt. Es gibt keine oder nur beschränkte Daten zur Anwendung von Daunorubicin bei schwangeren Frauen, obwohl einige Frauen, die Daunorubicin während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft erhielten, offensichtlich normale Kinder zur Welt brachten.

Laut experimentellen Daten muss das Arzneimittel bei Anwendung bei einer schwangeren Frau als mögliche Ursache von fötalen Missbildungen erachtet werden. Daunorubicin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Daunorubicin und rechtfertigt das mögliche Risiko für den Fötus. Frauen im gebärfähigen Alter, die sich einer Therapie mit Daunorubicin unterziehen müssen, sollten über die mögliche Gefahr für das ungeborene Kind unterrichtet und darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Behandlung zu vermeiden. Falls das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder falls die Patientin während der Behandlung mit dem Arzneimittel schwanger wird, sollte die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden. In jedem Fall wird bei Föten und Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft eine Behandlung mit Daunorubicin erhielten, eine kardiologische Untersuchung und eine Untersuchung des Blutbildes empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Daunorubicinhydrochlorid in die Muttermilch vor. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die Muttermilch übergehen und bei gestillten Säuglingen schwere Nebenwirkungen durch Daunorubicin auftreten können, ist Stillen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Weisen Sie stillende Frauen darauf hin, während der Behandlung mit Daunorubicin und für mindestens 6 Tage nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor. Nichtklinische Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt, es wurden allerdings in einer Studie an Hunden unerwünschte Wirkungen auf die Hoden beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Empfängnisverhütende Maßnahmen bei Männern und Frauen

Daunorubicin könnte Chromosomenschäden bei menschlichen Spermatozoen induzieren. Männer sollten aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität vor Beginn einer Behandlung mit Daunorubicin eine Beratung zur Spermakonservierung erhalten. Männer, die mit Daunorubicin behandelt werden, sollten während der Therapie und für mindestens 14 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid und für mindestens 27 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis eine sichere Kontrazeption durchführen.

Bei Kinderwunsch nach einer Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid wird vor der Behandlung auch eine genetische Beratung und Beratung zur Fertilitätserhaltung empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Daunorubicinhydrochlorid führt zu Episoden von Übelkeit und Erbrechen, die zeitweise zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Behandlung mit Daunorubicin ist mit potenziell schwerwiegenden Toxizitäten verbunden, einschließlich Knochenmarkdepression, sekundäre Leukämie, Kardiotoxizität, Infektionen, Dehydrierung aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Tumorlysesyndrom und Gewebenekrose oder Thrombophlebitis an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Sepsis/Septikämie*, Infektionen*
	Nicht bekannt	Septischer Schock*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Akute myeloische Leukämie
	Nicht bekannt	Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkinsuffizienz, Panzytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie (Neutropenie), Thrombozytopenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, akute Hyperurikämie (mit möglicher Beeinträchtigung der Nierenfunktion, vor allem bei Vorliegen von erhöhten Leukozytenzahlen vor Beginn der Behandlung)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Kardiomyopathie (mit klinischer Manifestation mit Dyspnoe, Zyanose, Ödemen (peripher, kardial) Hepatomegalie, Aszites, Pleuraerguss und manifester kongestiver Herzinsuffizienz)
	Gelegentlich	Myokardinfarkt
	Nicht bekannt	Myokardischämie (Angina pectoris), endomyokardiale Fibrose, Perikarditis/Myokarditis, supraventrikuläre Tachyarrhythmien (wie etwa Sinustachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Herzblock)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Blutung
	Nicht bekannt	Flush, Schock, Thrombophlebitis, Phlebosklerose (Venensklerosen können in der Folge einer Injektion des Arzneimittels in ein kleines Gefäß oder einer wiederholten Injektion in die gleiche Vene auftreten)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Ösophagitis, Mukositis/Stomatitis (Schmerzen oder Brennen, Erythem, Erosionen, Ulzerationen, Blutung, Infektionen)
	Häufig	Bauchschmerzen
	Nicht bekannt	Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel), Erythem, Hautausschlag
	Nicht bekannt	Kontaktdermatitis, Überempfindlichkeit bei Bestrahlung (Recall-Phänomen), Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Chromaturie (Rotfärbung des Urins für 1 - 2 Tage nach der Applikation)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Amenorrhoe, Azoospermie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie, Schmerzen
	Häufig	Phlebitis an der Infusionsstelle
	Nicht bekannt	Tod, Hyperpyrexie, Extravasation an der Infusionsstelle (sofortiger lokaler Schmerz/Brennen, schwere Cellulitis, schmerzhafte Ulzeration und Gewebenekrose), venöse Sklerose, Schüttelfrost
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Bilirubinwerte im Blut, Erhöhung von Aspartataminotransferase, Erhöhung der Blutwerte für alkalische Phosphatase
	Häufig	EKG-Anomalien (z. B. nichtspezifische ST-T-Wellenveränderungen, QRS-Niedervoltage, T-Wellen)

* die manchmal tödlich verlaufen können

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Überdosierung und Intoxikation

Sehr hohe Einzeldosen von Daunorubicinhydrochlorid können eine Herzmuskeldegeneration innerhalb von 24 Stunden und eine schwere Myelosuppression innerhalb von 10 bis 14 Tagen verursachen. Bei Anthracyclinen wurde über das Auftreten von Herzschäden bis zu mehreren Monaten nach Überdosierung berichtet.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot für Daunorubicinhydrochlorid ist nicht bekannt. Im Falle einer Herzmuskelschwäche ist ein Kardiologe hinzuzuziehen und die Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid abzusetzen. Beim Vorliegen einer ausgeprägten Myelosuppression sind, in Abhängigkeit davon, welches myelopoetische Teilsystem überwiegend betroffen ist, geeignete supportive Therapiemaßnahmen - wie z. B. die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum oder Transfusion der fehlenden Zellelemente - zu ergreifen.

Paravasate

Eine paravenöse Fehlinjektion führt zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis. Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravenöse Applikation hin.

Therapie von Paravasaten

Bei erfolgten Paravasaten ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen; die Nadel sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Es wird empfohlen, Dimethyl-Sulfoxid 99 % (DMSO 99 %) über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Débridement in Erwägung gezogen werden. Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte eine Kühlung des Areals, z. B. zur Schmerzreduktion, sequenziell mit der DMSO-Applikation erfolgen (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation). Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigem Wert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthracycline und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01DB02

Daunorubicinhydrochlorid ist ein aus *Streptomyces peuceticus* und *Streptomyces coeruleorubidus* isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischen Eigenschaften. Es ist direkt wirksam und wird durch Spaltung der Glykosidbindung inaktiviert.

Der Wirkungsmechanismus besteht in einer Hemmung der DNS- und RNS-Synthese, bedingt durch die DNS-Interkalation des Daunorubicinhydrochlorids, Inhibition der Topoisomerase-II-Aktivität und Bildung freier Radikale. Die Bildung reaktiver Radikale ist wahrscheinlich mitbeteiligt an der zytotoxischen Wirkung des Daunorubicinhydrochlorids. Sie wird auch in Verbindung gebracht mit dessen kardiotoxischen Eigenschaften. Am empfindlichsten auf Daunorubicinhydrochlorid reagieren Zellen in der S-Phase des Zellzyklus. Ruhende Zellen (G_o-Phase) sind weniger empfindlich. Gegen Daunorubicinhydrochlorid resistente Zellen exprimieren verstärkt ein membrangebundenes Transportprotein (P-Glycoprotein), welches für einen raschen Auswärtstransport von intrazellulärem Daunorubicinhydrochlorid sorgt.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten pädiatrischen Studien durchgeführt.

In der Literatur wird die Anwendung von Daunorubicin für Therapieschemata bei ALL und AML erwähnt, unter anderem auch für pädiatrische Altersgruppen. Allerdings unterliegt aufgrund der laufenden Suche nach einem Gleichgewicht zwischen Verbesserung oder Beibehaltung der Wirksamkeit und einer Verminderung der Toxizität die Anwendung von Daunorubicin bei der Behandlung von pädiatrischer ALL und AML in der klinischen Praxis laufenden Schwankungen, in erster Linie bedingt durch Risikostratifizierung und spezifische Subgruppen. Veröffentlichte Studien lassen keine Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten vermuten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach i. v. Applikation verteilt sich Daunorubicinhydrochlorid rasch im Organismus. Die höchsten Konzentrationen werden in Niere, Leber, Milz, Lunge, Herz und Dünndarm gefunden. Die Blut-Hirn-Schranke wird von Daunorubicinhydrochlorid praktisch nicht überwunden.

Biotransformation

Der Metabolismus des Daunorubicinhydrochlorids erfolgt über eine Reduktion der Oxofunktion in der Seitenkette (an C-13), wobei das ebenfalls zytotoxisch wirksame Daunorubicinol entsteht. Weitere Umwandlungen führen zu inaktiven Metaboliten.

Elimination

Die Pharmakokinetik des Daunorubicinhydrochlorids nach i. v. Applikation zeigt einen biphasischen Verlauf mit Halbwertszeiten von 45 Minuten bzw. 55 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend biliär (ca. 40 %) und zum geringeren Anteil renal (ca. 13 bis 25 %). Eine Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion verzögert die Ausscheidung und erhöht die Gefahr der kumulativen Toxizität.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Langzeituntersuchungen schädigt Daunorubicinhydrochlorid vor allem das blutbildende System, Gastrointestinaltrakt, Leber, Nieren, Herz und Hoden.
Die chronische Toxizität entspricht in ihrer klinischen Manifestation der anderer in der Chemotherapie maligner Neoplasien angewendeter Substanzen. Durch die besondere irreversible kardiotoxische Wirkung (Frühmanifestation sowie Kardiomyopathie) unterscheidet sich Daunorubicinhydrochlorid jedoch von anderen zytotoxischen Substanzen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Daunorubicinhydrochlorid ist *in vitro* und *in vivo* mutagen.
In Untersuchungen mit Daunorubicinhydrochlorid an Ratten kam es zu einem vermehrten Auftreten von Brusttumoren.

Reproduktionstoxizität

Daunorubicinhydrochlorid ist embryotoxisch in Ratten und Kaninchen und teratogen in Ratten.

Fertilität

Studien zur Untersuchung der Wirkungen von Daunorubicinhydrochlorid auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. Allerdings bedingte Daunorubicinhydrochlorid bei männlichen Hunden, die eine Dosis von 0,25 mg/kg pro Tag (ca. das 8-fache der empfohlenen Humandosis auf mg/m²-Basis) erhielten, eine testikuläre Atrophie und Totalaplasie der Spermatozyten in den Samenleitern.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Inkompatibilität darf Daunorubicinhydrochlorid nicht mit Heparin gemischt werden, ebenso sollte eine Mischung mit anderen Zytostatika und Arzneimitteln in derselben Infusion vermieden werden. Inkompatibilitäten ergeben sich auch bei Mischung mit Dexamethason, Aztreonam, Allopurinol, Fludarabin und Piperacillin/Tazobactam. Daunorubicinhydrochlorid darf nicht mit Aluminium in Berührung kommen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

Die rekonstituierte Lösung ist vor Licht zu schützen. Bei Raumtemperatur ist sie 24 Stunden und bei 4 °C bis 8 °C 48 Stunden haltbar.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Typ-1-Glas mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen

Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung

Klinikpackungen mit 1 Durchstechflasche/10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zur Rekonstitution ist das Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung mit 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu lösen.

Die Zubereitung der Injektionslösungen hat auf speziellen Sicherheitswerkbänken zu geschehen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

15.778

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Oktober 1975
Verlängerung der Zulassung: 21. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten