

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 Tumorthherapie 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 nach klinischen Gegebenheiten.

Die folgenden Angaben zur mg/m²-Dosis beziehen sich auf mg Wirkstoff/m² Körperoberfläche.

Erwachsene

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

Dosen von 0,5 bis 1 mg/kg i.v. (ca. 20 mg/m² und 40 mg/m²) können nach 1- oder mehrtägigen Intervallen, Dosen von 2 mg/kg intravenös (ca. 80 mg/m²) nur mit einem Intervall von 4 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 Kumulativdosis von 550 mg/m² intravenös bei Erwachsenen sollte wegen der Gefahr schwerer Herzscheidungen nicht überschritten werden.

Bei vorangegangener oder gleichzeitiger Bestrahlung des Mediastinums sowie Verabreichung von anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollte eine Kumulativdosis 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 bis 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 bis 9]) wird eine Dosisreduktion anhand der folgenden Bilirubinspiegel empfohlen:

Bilirubin 1,2 bis 3,0 mg/100 ml ½ der empfohlenen Startdosis

Bilirubin > 3 mg/100 ml ¼ der empfohlenen Startdosis

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 30 bis 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 aufgeführt 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, sind folgende Dosierungen empfohlen:

Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)

| | | | | |
|----|---------------------------|-----------------------|------|--|
| 1. | Vincristin | 1,5 mg/m ² | i.v. | Tag 1, 8 und 15 |
| | Daunorubicin-hydrochlorid | 40 mg/m ² | i.v. | Tag 1+2, 8+9 und 15+16 |
| | Prednison | 60 mg/m ² | p.o. | Tag 1–14, dann ausschleichend bis Tag 21 |

Die Wiederholung erfolgt bis zur Vollremission jeweils an Tag 22

oder

| | | | | |
|----|---------------------------|---------------------------|------|--|
| 2. | Vincristin | 1,5 mg/m ² | i.v. | Tag 1, 8, 15 + 22 |
| | Daunorubicin-hydrochlorid | 24 mg/m ² | i.v. | Tag 1, 8, 15 + 22 |
| | Prednison | 60 mg/m ² | p.o. | Tag 1–22, dann ausschleichend bis Tag 28 |
| | L-Asparaginase | 5.000 I.E./m ² | i.v. | Tag 1–14 |

Die Wiederholung erfolgt bis zur Vollremission jeweils an Tag 29.

Akute myeloblastische Leukämie (AML)

| | | | | |
|----|---------------------------|-------------------------|------|-------------------|
| 1. | Thioguanin | 100 mg/m ² | p.o. | Tag 1–5 und 15–19 |
| | Daunorubicin-hydrochlorid | 40 mg/m ² | i.v. | Tag 1, 15 |
| | Cytarabin | 100 mg/m ² | i.v. | Tag 1–5 und 15–19 |
| | Prednison | 15–20 mg/m ² | p.o. | Tag 1–5 und 15–19 |

oder

| | | | | |
|----|---------------------------|-----------------------|------|-----------------------------|
| 2. | Thioguanin | 100 mg/m ² | p.o. | alle 12 Stunden über 7 Tage |
| | Cytarabin | 100 mg/m ² | i.v. | in 30 Minuten über 7 Tage |
| | Daunorubicin-hydrochlorid | 60 mg/m ² | i.v. | Tag 5–7 |

oder

| | | | | |
|----|---------------------------|-----------------------|------|---|
| 3. | Cytarabin | 100 mg/m ² | i.v. | als 24-stündige Infusion an Tag 1+2, gefolgt von |
| | | 100 mg/m ² | i.v. | als 30-minütige Infusion alle 12 Stunden an Tag 3–8 |
| | Daunorubicin-hydrochlorid | 60 mg/m ² | i.v. | Tag 3–5 |
| | Thioguanin | 100 mg/m ² | p.o. | alle 12 Stunden an Tag 3–10 über 7 Tage |

oder

| | | | | |
|----|---------------------------|-----------------------|------|-------------------------------------|
| 4. | Daunorubicin-hydrochlorid | 45 mg/m ² | i.v. | Tag 1–3 |
| | Cytarabin | 100 mg/m ² | i.v. | über 7 Tage (1. Zyklus) gefolgt von |
| | Daunorubicin-hydrochlorid | 45 mg/m ² | i.v. | an Tag 1+2 |
| | Cytarabin | 100 mg/m ² | i.v. | über 5 Tage (alle Folgezyklen) |

Ältere Personen

Bei älteren Patienten (60 bis 65 Jahre), 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 pädiatrischen Patienten (im Alter über 2 Jahren) wird üblicherweise anhand der Körperoberfläche berechnet und entsprechend anhand des klinischen Ansprechens und des 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 Kumulativdosis für pädiatrische Patienten sollte aufgrund der Gefahr einer schweren Herzschädigung nicht überschritten werden.

Für pädiatrische Patienten unter 2 Jahren (oder mit einer Körperoberfläche unter 0,5 m²) beträgt die maximale Kumulativdosis 10 mg/kg.

Für pädiatrische Patienten über 2 Jahren beträgt die maximale Kumulativdosis 300 mg/m².

Art der Anwendung

Die Anwendung von Daunorubicinhydrochlorid darf nur nach strenger Indikationsstellung und unter der Aufsicht eines hämatologisch-onkologisch geschulten Arztes erfolgen. Ein stationärer 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 keinem 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 Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Grad C [Gesamtscore 10 bis 15])
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (GFR 15 bis 29 ml/min)
- Myokardinsuffizienz
- Kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
- Schwere Arrhythmien
- Stillzeit

Daunorubicinhydrochlorid darf nicht angewendet werden, wenn die kumulative Höchstdosis von Daunorubicinhydrochlorid (500 bis 600 mg/m² bei Erwachsenen, 300 mg/m² bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, 10 mg/kg Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren) oder von einem anderen kardiotoxischen Anthrazyklin bereits früher verabreicht wurde, da sonst die Gefahr einer lebensgefährlichen Kardiotoxizität 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, Schwangerschaft 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 Daunorubicinhydrochlorid-Applikation, 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-Phänomen). Eine vorangegangene Bestrahlung des Mediastinums erhöht die Kardiotoxizität von Daunorubicinhydrochlorid.

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

Blutbildendes System

Nach Gabe einer therapeutischen Dosis kommt es bei allen Patienten zu einer Knochenmarkdepression. Reversible Knochenmarksuppressionen treten dosisabhängig auf und bestehen in erster Linie aus einer Leukopenie, Granulozytopenie (Neutropenie) und Thrombozytopenie. Seltener treten Anämien auf. Der niedrigste Wert (Nadir) wird an Tag 8 bis 10 nach Therapiebeginn erreicht. Eine Erholung tritt meistens 2 bis 3 Wochen nach der letzten Injektion ein.

Zur Vermeidung von myelotoxischen Komplikationen ist vor und während der Behandlung die sorgfältige Kontrolle des Blutbilds unter besonderer Berücksichtigung der Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten erforderlich. Als Folgen der Myelosuppression können Fieber, Infektionen, Sepsis, septischer Schock, Hämorrhagien und Gewebehypoxie auftreten, die unter Umständen sogar zum Tod führen können. Es muss sichergestellt werden, dass eine schwere Infektion und/ oder Blutungsepisode rasch und wirksam behandelt werden können. Die Myelosuppression erfordert ggf. eine intensive supportive Therapie.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie, mit oder ohne präleukämische Phase, wurde bei mit Anthrazyklinen 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 stark mit Zytostatika vorbehandelt waren oder wenn die Dosen der Anthrazykline 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 Myokardschädigung durch Daunorubicinhydrochlorid kann auf zweierlei Art auftreten: Der dosisunabhängige „Soforttyp“ manifestiert sich durch supraventrikuläre Arrhythmien (Sinustachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, AV-Block) und/ oder unspezifische EKG-Veränderungen (ST-T-Wellen-Veränderungen, QRS-Niedervoltage, T-Wellen). Angina pectoris, Myokardinfarkt, Endomyokardfibrose und Perikarditis/ Myokarditis wurden ebenfalls beobachtet. Beim „Spättyp“ kann es insbesondere nach hohen Kumulativdosen von Daunorubicinhydrochlorid zu einer kongestiven Kardiomyopathie kommen. Diese tritt manchmal während, häufig auch erst Monate bis Jahre nach Therapieende auf und äußert sich in einer globalen Herzinsuffizienz, die gelegentlich auch zum Tod durch akutes Herzversagen führt. Schwere und Häufigkeit dieser Nebenwirkungen sind von der Daunorubicinhydrochlorid-Kumulativdosis abhängig.

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 Auswurfraction (UKG, MUGA-Scan).

Die Grenzdosis liegt für Erwachsene bei ca. 550 mg/m², für pädiatrische Patienten > 2 Jahre bei 300 mg/m² und für pädiatrische Patienten < 2 Jahre bei 10 mg/kg Körpergewicht.

Zu den Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität zählen u. a. eine aktive oder latente Herz-Kreislauf-Erkrankung, vorausgegangene oder gleichzeitige Strahlentherapie des Mediastinums oder im Perikardbereich, vorherige Therapie mit anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen und gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die kardiale Kontraktilität herabsetzen, oder mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Trastuzumab). Anthrazykline, einschließlich Daunorubicinhydrochlorid, sollten nicht zusammen mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln angewendet werden, außer wenn die Herzfunktion des Patienten engmaschig überwacht wird. Darüber hinaus können auch solche Patienten ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Kardiotoxizität aufweisen, die Anthrazykline erhalten, nachdem die Therapie mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen, und hierbei besonders mit solchen mit langer

Halbwertszeit wie z. B. Trastuzumab (variable Halbwertszeit; Auswaschphase bis zu 7 Monate), beendet wurde. Es wird daher empfohlen, eine auf Anthrazyklinen basierende Therapie zu vermeiden, bis die Exposition gegenüber den früheren kardiotoxischen Wirkstoffen vernachlässigbar ist. Ist dies nicht möglich, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden. Unter diesen Umständen sollte eine absolute Kumulativdosis 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 absolute Kumulativdosis 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 Anthrazyklinen mit einer Latenzzeit von vielen Jahren auftreten und progredient verlaufen können.

Im Vergleich zu Erwachsenen führen wahrscheinlich bereits niedrigere absolute Kumulativdosen zu einer klinisch relevanten kardialen Funktionsstörung. Eine Publikation von Steinherz LJ et al. (JAMA 1991; 266(12): 1672–7) beschreibt die kardiotoxischen Langzeitnebenwirkungen von Doxorubicin bzw. Daunorubicinhydrochlorid bei 201 behandelten Kindern. Die Patienten erhielten eine absolute Kumulativdosis von Doxorubicin und/oder Daunorubicinhydrochlorid zwischen 200 und 1.275 mg/m² (Median: 450 mg/m²) und zum Teil auch eine mediastinale Bestrahlung. Die Behandlung war 4 bis 20 Jahre (Median: 7 Jahre) zuvor erfolgt. Die Kardiotoxizität von Doxorubicin wurde als vergleichbar mit Daunorubicinhydrochlorid angenommen. Eine eingeschränkte kardiale Pumpfunktion wurde beobachtet, wenn eine Verkürzungsfraktion im Echokardiogramm von < 29 % oder die Ejektionsfraktion im Radionuklid-Ventrikulogramm von < 50 % ermittelt bzw. wenn eine Abnahme unter körperlicher Belastung beobachtet wurde. Die Inzidenz einer beeinträchtigten Herzfunktion betrug 11 %, wenn die Anthrazyklin-Kumulativdosis bei unter 400 mg/m² lag, 28 % bei einer Dosis zwischen 400 mg und 599 mg/m² bzw. 47 % bei einer Dosis zwischen 600 und 799 mg/m² und 100 % bei 7 Patienten, die mehr als 800 mg/m² erhalten hatten. Zusätzliche Bestrahlung erhöhte die Inzidenz kardialer Funktionsstörungen auf jeder Dosisstufe; 9 von 201 untersuchte Patienten entwickelten zusätzlich kardiale Symptome in Form von Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen und Arrhythmien. Bei 4 der 9 betroffenen Patienten traten die Symptome erstmals 12 bis 18 Jahre nach Ende der Chemotherapie auf.

Leber- und Nierenfunktion

Daunorubicinhydrochlorid wird vorwiegend in der Leber metabolisiert und über die Gallenwege ausgeschieden. Zur Vermeidung von Komplikationen wird vor Beginn der Daunorubicinhydrochlorid-Therapie 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 Therapiebeginn 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 Nierenfunktionseinschränkung auftreten, vor allem bei Vorliegen von erhöhten Leukozytenwerten vor Therapiebeginn. Das Ausmaß ist abhängig von der Gesamtumorlast. Eine prophylaktische Gabe von Allopurinol ist bei der Behandlung der akuten Leukämien (1. Zyklus) 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, Calciumphosphat 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 Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder lebend-attenuierten Impfstoffen bei durch eine Chemotherapie (einschließlich Daunorubicinhydrochlorid) immunkompromittierten Patienten kann zu schwerwiegenden oder potenziell letalen Infektionen führen. Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sind daher bei Patienten unter Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid zu vermeiden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe vermindert sein.

Gastrointestinale Erkrankungen

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

Mukositis (hauptsächlich Stomatitis, seltener 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 Schleimhautulzera fortschreiten. Die meisten Patienten erholen sich bis zur 3. Therapiewoche von dieser Nebenwirkung.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nach paravasaler Applikation stellen sich lokale Reizerscheinungen und in Abhängigkeit von der Paravasatmenge schwere Zellulitis, schmerzhafte Gewebeerkrankungen 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 dieselbe Vene injiziert wird. Das Risiko einer Phlebitis/ Thrombophlebitis kann durch Befolgung der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Vorgehensweise minimiert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Eine vollständige Alopezie unter Einschluss des Bartwuchses und des Kopfhaares, 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 im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Abschluss der Therapie erfolgt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Daunorubicinhydrochlorid kann Genotoxizität verursachen und wirkt fertilitätshemmend. Amenorrhö und Azoospermie können sich einstellen. Der Schweregrad ist dosisabhängig. Irreversible Fertilitätsstörungen sind möglich. Eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung ist sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten während und für eine gewisse Zeit nach der Behandlung mit Daunorubicin erforderlich. Nach Beendigung der Therapie sollte Patienten mit Kinderwunsch geraten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, sofern dies angemessen und verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3).

Neurologische Erkrankungen

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES):

Vereinzelt 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 Gesamtoxizität, insbesondere hinsichtlich der Myelosuppression und gastrointestinalen Toxizität, verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Daunorubicinhydrochlorid und anderen kardiotoxischen Substanzen oder einer Mediastinumbestrahlung verstärken die Kardiotoxizität von Daunorubicinhydrochlorid. Daher ist hier, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen kardioaktiven Substanzen (z. B. Calciumantagonisten), 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 Substanzen), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten. Wenn erforderlich, ist die Dosierung von Daunorubicinhydrochlorid anzupassen. Kombinationen mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Daunorubicinhydrochlorid-Therapie potenzieren.

Daunorubicinhydrochlorid wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert; jede Begleitmedikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann auch die Verstoffwechslung oder die Pharmakokinetik von Daunorubicinhydrochlorid und infolgedessen 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 können.

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 Daunorubicinhydrochlorid-Therapie 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 den Fötus aufgeklärt 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 Patientin über die mögliche Gefahr für den Fötus aufgeklärt werden und es sollte die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden. In jedem Fall werden bei Föten und Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft eine Behandlung mit Daunorubicin erhielten, eine kardiologische Untersuchung und eine Blutbilduntersuchung empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Daunorubicinhydrochlorid in die Muttermilch vor. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die Muttermilch ausgeschieden werden und aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Daunorubicin bei gestillten Säuglingen, ist Stillen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Stillende Frauen sollten während der Behandlung mit Daunorubicin und für mindestens 6 Tage nach der letzten Dosis nicht 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 Therapieende eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid und für mindestens 27 Wochen nach Therapieende eine sichere Kontrazeption durchführen. Bei Kinderwunsch nach einer Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid wird ebenfalls eine genetische Beratung und eine Beratung zum Erhalt der Fruchtbarkeit vor der Behandlung 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 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 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, v.a. bei Vorliegen von erhöhten Leukozytenzahlen vor Beginn der Behandlung) |
| Herzerkrankungen | Sehr häufig | Kardiomyopathie (mit klinischer Manifestation mit Dyspnoe, Zyanose, Ödemen [peripher, kardial], Hepatomegalie, Aszites, Pleuraerguss und kongestiver Herzinsuffizienz) |
| | Gelegentlich | Myokardinfarkt |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---------------|--|
| | 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 Ve-ne auftreten) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums | Nicht bekannt | Hypoxie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Übelkeit/ Erbrechen, Diarrhö, 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 Unter-hautzellgewebes | 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 bis 2 Tage nach Appli-kation) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Nicht bekannt | Amenorrhoe, Azoospermie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den 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 | Erhöhung der Bilirubinwerte im Blut, Erhöhung von Aspartat-aminotransferase, Erhöhung der Blutwerte für alkalische Phos-phatase |
| | Häufig | EKG-Anomalien (z. B. nichtspezifische ST-T-Wellenveränderun-gen, 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 Anthrazyklinen 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 der Herzmuskelschwäche ist ein Kardiologe hinzuzuziehen und die Behandlung mit Daunorubicinhydrochlorid abzusetzen. Beim Vorliegen einer ausgeprägten Myelosuppression sind, in Abhängigkeit davon, welches myeloopoetische Teilsystem überwiegend betroffen ist, geeignete supportive Therapiemaß-

nahmen – 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 Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Es wird empfohlen, Dimethyl-Sulfoxid 99 % (DMSO 99 %) über ein Areal 2-fach 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 eindeutigen Wert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrazykline und verwandte Substanzen

ATC-Code: L01DB02

Wirkmechanismus

Daunorubicinhydrochlorid ist ein aus *Streptomyces peucetius* und *Streptomyces coeruleorubidus* isoliertes Antibiotikum mit anti-neoplastischen Eigenschaften. Es ist direkt wirksam und wird durch Spaltung der Glykosidbindung inaktiviert.

Der Wirkmechanismus 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 von Daunorubicinhydrochlorid. Sie wird auch mit dessen kardiotoxischen Eigenschaften in Verbindung gebracht. Am empfindlichsten auf Daunorubicinhydrochlorid reagieren Zellen in der S-Phase des Zellzyklus. Ruhende Zellen (G₀-Phase) sind weniger empfindlich. Gegen Daunorubicinhydrochlorid resistente Zellen exprimieren verstärkt ein membrangebundenes Transportprotein (P-Glykoprotein), 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 passiert.

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 von Daunorubicinhydrochlorid 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 Kumulativtoxizität.

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 tumor erzeugendes 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 führte 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, zu testikulärer 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 (N1)

Klinikpackung 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 in speziellen Sicherheitswerkbänken zu erfolgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

69540.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Mai 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
spcde-4v22db-pv-20