

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daunorubicine Hikma 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 5,34 mg daunorubicinehydrochloride overeenkomend met 5 mg daunorubicine.
Elke injectieflacon van 4 ml bevat 20 mg daunorubicine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, dieprode oplossing.
pH: 4,0-5,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Daunorubicine Hikma 5 mg/ml is geïndiceerd bij volwassenen als monotherapie of als onderdeel van een combinatietherapie voor de behandeling van

- acute lymfatische leukemie
- acute non-lymfatische leukemie
- bij blastencrisis van chronische myeloïde leukemie (CML).

Pediatrische patiënten

Daunorubicine Hikma 5 mg/ml is, als onderdeel van een combinatietherapie, geïndiceerd voor

- acute lymfatische leukemie (ALL)
- acute myeloïde leukemie (AML).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Daunorubicine Hikma 5 mg/ml mag slechts gebruikt worden onder strenge controle van een in het gebruik van oncolytica gespecialiseerde arts, bij voorkeur in inrichtingen waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën.

Dosering

De dosering van Daunorubicine Hikma 5 mg/ml bij volwassenen en kinderen (ouder dan 2 jaar) wordt gewoonlijk berekend op basis van de lichaamsoppervlakte en dient te worden afgestemd op de klinische gegevens, de reactie op de behandeling en de hematologische toestand van de patiënt. Bij volwassenen mag een cumulatieve dosis van 550 mg daunorubicine/m² niet worden overschreden. Bij eerdere of gelijktijdige bestraling of toediening van potentieel cardiotoxische farmaca mag een cumulatieve dosis van 400 mg daunorubicine/m² niet worden overschreden.

De huidige gespecialiseerde protocollen en richtlijnen dienen geraadpleegd te worden om een geschikt doseringsschema vast te stellen.

Monotherapie

De meest gebruikelijke dosering is 30-60 mg daunorubicine/m² per dag gedurende 3 tot 5 dagen. De oplossing dient langzaam (ongeveer 5 minuten) intraveneus te worden toegediend door middel van een snellopend infuus met fysiologische zoutoplossing of glucose. De behandeling kan na 3 tot 6 weken worden herhaald.

Combinatie chemotherapie

Wanneer Daunorubicine Hikma 5 mg/ml wordt gebruikt in combinatie met andere oncolytica die de beenmergfunctie verstoren, dient de dosis te worden verlaagd tot 25-50 mg daunorubicine/m² per dag. Daunorubicine Hikma 5 mg/ml is toegepast in combinatie met vincristine en prednison of prednisolon bij acute lymfoblastische leukemie en in combinatie met cytarabine en thioguanine in acute non-lymfoblastische leukemie.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder is de maximale cumulatieve dosis 300 mg/m² lichaamsoppervlakte.

Bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar (of met een lichaamsoppervlakte beneden 0,5 m²) is de maximale cumulatieve dosis 10 mg/kg lichaamsgewicht. De behandeling kan na 3 tot 6 weken worden herhaald.

Dosering bij verminderde leverfunctie

Aangezien de eliminatie voornamelijk via de lever verloopt, dient de dosis te worden verlaagd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een serumbilirubineconcentratie tussen 12-30 µg/ml moet de dosis met de helft worden verlaagd, terwijl bij patiënten met een serumbilirubineconcentratie van > 30 µg/ml een kwart van de dosis nodig is.

Wijze van toediening

De injectievloeistof dient langzaam (ongeveer 5 minuten) intraveneus te worden toegediend met behulp van een snellopend intraveneus infuus met fysiologische zoutoplossing of 5 % glucose oplossing.

Bij patiënten met een verhoogde kans op cardiotoxiciteit kan toediening van daunorubicine met behulp van een continu infuus gedurende enkele (3-5) dagen overwogen worden daar bij toediening op deze wijze cardiotoxiciteit minder lijkt voor te komen, zonder verlies van therapeutisch effect. Toediening door een centraal veneuze lijn is dan wel noodzakelijk.

Voorzorgen bij de hantering en toediening van het geneesmiddel

Daunorubicine Hikma 5 mg/ml is een cytotoxisch geneesmiddel. De toepasselijke speciale procedures en richtlijnen voor hantering en verwijdering dienen te worden gevolgd. Het wordt aanbevolen handschoenen

te dragen tijdens toediening van Daunorubicine Hikma 5 mg/ml. Indien de oplossing in contact komt met de huid of slijmvliezen, dient het gebied onmiddellijk te worden gewassen met fysiologische zoutoplossing.

4.3 Contra-indicaties

- Uitgesproken beenmergsuppressie geïnduceerd door voorafgaande medicatie of door radiotherapie.
- Bij patiënten met hartziekten en/of reeds bestaand hartfalen; bij enige verdenking hiervan dient dit middels bepaling van de ejectiefractie beoordeeld te worden.
- Bij patiënten met ongecontroleerde coronaire insufficiëntie, waaronder degenen met complicaties door een duidelijk verstoorde functie van het linkerventrikel.
- Eerdere behandeling met een maximale cumulatieve dosering van andere anthracyclines zoals doxorubicine of epirubicine.
- Overgevoeligheid voor daunorubicine, andere anthracyclinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid van ernstige infecties.
- Ernstige lever- of nierfunctiestoornis.
- Recent myocardinfarct.
- Ernstige aritmieën.
- Borstvoeding.

Daunorubicine mag niet worden gebruikt indien eerder de maximale cumulatieve dosis daunorubicine (550 mg/m^2 voor volwassenen, 300 mg/m^2 voor kinderen van 2 jaar en ouder, 10 mg/kg lichaamsgewicht voor kinderen jonger dan 2 jaar) of een andere cardiotoxische anthracycline al is toegediend, anders neemt het gevaar op levensbedreigende schade aan het hart aanzienlijk toe.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Daunorubicine Hikma 5 mg/ml mag slechts gebruikt worden onder streng toezicht van een in het gebruik van oncolytica gespecialiseerde arts, bij voorkeur in een instelling waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën.

Daunorubicine mag niet intramusculair of subcutaan worden toegediend.

Om irritatie van de vaatwand en het omgevende weefsel te voorkomen is het van groot belang dat de toediening strikt intraveneus geschiedt en dat het infuus snel inloopt teneinde plaatselijke stuwung te vermijden.

Bij het werken met daunorubicine moet ieder contact met de huid en slijmvliezen worden vermeden. Artsen en verpleegkundigen moeten extra veiligheidsmaatregelen nemen vanwege de potentieel mutagene en carcinogene werking van daunorubicine. Ook is speciale voorzichtigheid geboden bij contact met de ontlasting en het braaksel van de patiënt, aangezien deze daunorubicine of een actieve metabool kunnen bevatten. Zwanger personeel mag niet in aanraking komen met cytostatica.

Urine, zweet of traanvocht kunnen een rode kleur krijgen vanwege de samenstelling van daunorubicine. Dit duurt een paar dagen en wordt dan weer normaal.

Voorzorgen bij gebruik

Relatieve contra-indicaties zijn ernstige pancytopenie of geïsoleerde leukopenie/ trombocytopenie.

Andere relatieve contra-indicaties zijn ernstige hartritmestoornissen, met name ventriculaire tachycardie of ritmestoornissen met klinisch relevante hemodynamische effecten en klinisch manifest hartfalen (zelfs in de anamnese), myocardinfarct, ernstige nier- en leverfunctiestoornissen, zwangerschap en een slechte algehele gezondheid van de patiënt. De behandelend arts weegt in ieder individueel geval de voordelen en risico's af en besluit dan welke behandeling dient te worden gegeven.

Niet-onderdrukte infecties, met name virusziekten (herpes zoster) kunnen zich na toediening van daunorubicine ontwikkelen tot levensbedreigende exacerbaties door het immunosuppressieve effect van het middel. Infecties dienen behandeld te worden voor de start van de behandeling met daunorubicine. Wanneer een patiënt tijdens de behandeling met daunorubicine febriel wordt (ongeacht het aantal neutrofielen) dient in eerste instantie een behandeling met een breed spectrum antibioticum ingezet te worden.

Speciale voorzichtigheid is geboden bij patiënten die radiotherapie ondergaan, hebben ondergaan of moeten ondergaan. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op plaatselijke reacties in het bestraalde gebied ('recall-fenomeen') tijdens de behandeling met daunorubicine. Eerdere bestraling van het mediastinum verhoogt de cardiotoxiciteit van daunorubicine. Patiënten moeten herstellen van acute toxiciteiten van eerdere cytotoxische behandelingen (zoals stomatitis, neutropenie, trombocytopenie en gegeneraliseerde infecties) voordat wordt begonnen met de behandeling met daunorubicine.

Voorzichtigheid is geboden wanneer daunorubicine gelijktijdig wordt gebruikt met fenytoïne in verband met een geneesmiddelinteractie die de plasma blootstelling aan zowel daunorubicine als fenytoïne kan beïnvloeden, wat kan leiden tot aanvallen (zie rubriek 4.5).

Hemopoëtisch systeem

Na toediening van een therapeutische dosis zal bij alle patiënten myelosuppressie optreden. Afhankelijk van de dosis treedt omkeerbare beenmergsuppressie op, die zich voornamelijk uit in leukopenie, granulocytopenie (neutropenie) en trombocytopenie. Zeldzamer is het optreden van anemie. De nadir wordt 8 tot 10 dagen na het starten van de behandeling bereikt. Het herstel treedt gewoonlijk 2 tot 3 weken na de laatste toediening op.

Als gevolg van de myelosuppressie kunnen koorts, infecties, sepsis, septische shock, bloedingen en weefselhypoxie optreden; deze kunnen zelfs dodelijk zijn. Om myelotoxische complicaties te voorkomen is zorgvuldige controle van het bloedbeeld voor en tijdens de behandeling nodig, met speciale aandacht voor de leukocyten, granulocyten, bloedplaatjes en erythrocyten. Een ernstige infectie en/of bloeding moet snel en effectief behandeld kunnen worden. Bij myelosuppressie kan intensieve ondersteunende behandeling nodig zijn. Daunorubicine moet met beleid worden toegediend wanneer het aantal neutrofielen $<1500/\text{mm}^3$ is.

Secundaire maligniteiten: Secundaire maligniteiten (waaronder leukemie) zijn gemeld wanneer daunorubicine werd gegeven in combinatie met andere antineoplastische behandelingen waarvan bekend is dat ze verband houden met secundaire maligniteiten (zie rubriek 4.8). Secundaire leukemie komt vaker voor wanneer dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische middelen, in combinatie met radiotherapie, wanneer de patiënt een zware voorbehandeling met cytotoxische geneesmiddelen heeft ondergaan of wanneer de anthracyclinedoseringen zijn verhoogd. Secundaire maligniteiten kunnen optreden tijdens behandeling met daunorubicine, of enkele maanden of jaren na het einde van de behandeling. Patiënten moeten op secundaire maligniteiten worden gecontroleerd.

Bij patiënten met een bestaande beenmergdepressie moet het risico van een behandeling zorgvuldig worden overwogen. Gezien de ernstige suppressie van de beenmergactiviteit, die ook na het staken van de therapie

nog kan optreden is het van belang het bloedbeeld en de functies van beenmerg, lever en nieren voor, tijdens en na de behandeling regelmatig te controleren. Op grond hiervan kan onderbreking van de behandeling, dosisaanpassing of verlenging van het therapievrije interval nodig zijn. Tijdens de fase van remissie-inductie kan de patiënt verschillende malen een periode van relatieve beenmergaplasie doormaken; het is daarom (o.a. als infectiepreventie) van belang dat doeltreffende ondersteunende faciliteiten beschikbaar zijn.

Cardiotoxiciteit

Schade aan het myocard is een van de belangrijkste risico's bij behandeling met daunorubicine. Toxische beschadiging van het myocard door daunorubicine kan twee vormen aannemen. Het dosisonafhankelijke 'acute type' uit zich in supraventriculaire aritmieën (sinustachycardie, premature ventriculaire contracties, AV-blok) en/of niet-specifieke ECG-afwijkingen (veranderingen in de ST-golfvorm, QRS-complex met lage spanning, T-golven). Acute cardiale toxiciteit kan optreden binnen een week of langer na toediening van daunorubicine. Ook zijn angina pectoris, myocardinfaarct, endomyocardiale fibrose, pericarditis/myocarditis gemeld. Bij het 'vertraagde type' kan congestieve cardiomyopathie optreden, vooral na hoge cumulatieve doses daunorubicine. Soms gebeurt dit tijdens de behandeling, maar vaak ook maanden of jaren na beëindiging ervan. Het komt klinisch tot uiting in algeheel hartfalen, soms leidend tot overlijden door acuut hartfalen. De ernst en frequentie van deze bijwerkingen zijn afhankelijk van de cumulatieve dosis daunorubicine.

Het risico kan worden verminderd door regelmatige controle van de linkerventrikelejectiefractie (LVEF) tijdens de behandeling. Initiatie van cardioprotectieve geneesmiddelen kan worden overwogen om het risico op cardiomyopathie te beperken, terwijl de behandeling moet worden gestaakt bij het eerste teken van cardiomyopathie. Een baseline hartevaluatie met een ECG en ofwel een MUGA-scan ofwel een ECHO wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde cardiotoxiciteit.

De juiste kwantitatieve methode voor herhaalde beoordeling van de hartfunctie (evaluatie van LVEF) omvat multi-gated radionuclide angiografie (MUGA) of echocardiografie (ECHO). Veranderingen in het ECG kunnen wijzen op door anthracycline geïnduceerde cardiomyopathie, maar het ECG is geen gevoelige of specifieke methode om de afwezigheid van gevoeligheid vast te stellen en zo anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit te monitoren.

De drempeldosis voor volwassenen is ongeveer 550 mg/m², voor kinderen van twee jaar en ouder ongeveer 300 mg/m² en voor kinderen jonger dan twee jaar ongeveer 10 mg/kg lichaamsgewicht.

De kans op de ontwikkeling van een cardiomyopathie neemt in het algemeen toe met de cumulatief gegeven dosering van daunorubicine en is mede afhankelijk van de aanwezigheid van risicofactoren, zoals leeftijd (< 15 jaar of > 70 jaar), bestaand cardiovasculair lijden, mediastinumbestraling, voorafgaande of gelijktijdige therapie met verwante anthracyclines of andere cardiotoxische producten, namelijk mitomycine-C, dacarbazine, dactinomycine en cyclofosfamide. Dit maakt een nauwkeurige controle tijdens de behandeling noodzakelijk. De kans op een klinisch manifeste cardiomyopathie is in het algemeen echter bij een cumulatieve dosering van minder dan 550 mg/m² aanvaardbaar klein, maar neemt daarboven sterk toe (zie ook rubriek 4.8 Bijwerkingen). Derhalve kan de 550 mg/m² als een relatief veilige bovengrens geaccepteerd worden.

Cardiomyopathie door anthracyclines gaat gepaard met een blijvende reductie van het QRS voltage, een verlenging buiten de normale grenzen van het systolisch tijdsinterval (PEP/LVET) en een reductie van de ejectiefractie.

Bij klinische tekenen van hartdecompensatie wordt conventionele therapie geadviseerd.

Risicofactoren voor harttoxiciteit zijn onder andere actieve of inactieve hart- en vaataandoeningen, arteriële hypertensie eerdere of gelijktijdige radiotherapie van het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere behandeling met andere anthracyclinen of anthraceendionen, en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hartcontractiliteit kunnen onderdrukken of cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. trastuzumab). Anthracyclinen, waaronder daunorubicine, mogen niet worden toegediend in combinatie met andere cardiotoxische middelen tenzij de hartfunctie van de patiënt nauwkeurig wordt gecontroleerd. Patiënten die anthracyclinen krijgen na behandeling met andere cardiotoxische middelen, met name die met een lange halfwaardetijd zoals trastuzumab, kunnen ook een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van cardiotoxiciteit. Onder dergelijke omstandigheden mag een totale cumulatieve dosis van 400 mg/m² voor volwassenen slechts met uiterste voorzichtigheid worden overschreden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypokaliëmie omdat dit mogelijk het risico voor acute cardiotoxiciteit ten gevolge van daunorubicine vergroot. Eveneens bestaat een gevaar voor hyperkaliëmie ten gevolge van tumorlysis na aanvang met behandeling met daunorubicine.

Oudere patiënten, kinderen en patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte of manifeste arteriële hypertensie en thoraxbestraling lopen een hoger risico.

Onder deze omstandigheden mag de totale cumulatieve dosis van 400 mg/m² niet worden overschreden bij volwassenen. Het risico op congestief hartfalen neemt aanzienlijk toe wanneer de totale cumulatieve dosis hoger is dan 300 mg/m² bij kinderen van 2 jaar en ouder of 10 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.8). De dosering moet worden aangepast als eerdere of gelijktijdige cardiotoxische geneesmiddeltherapie wordt gebruikt. Vanwege een verhoogd risico op myocardbeschadiging bij kinderen en adolescenten wordt in deze gevallen aangeraden langdurig de cardiologische gevolgen te blijven controleren.

Verskillende langetermijnonderzoeken bij kinderen suggereren tevens dat na een behandeling met een anthracycline congestieve cardiomyopathieën met een jarenlange latentieperiode en een voortschrijdend verloop kunnen optreden.

In vergelijking met volwassenen leiden bij hen lagere cumulatieve totale doses waarschijnlijk al tot klinisch relevant hartfalen. Een publicatie van Steinhert et al. (JAMA, Sep 25, 1991 – Vol 266, no. 12) beschrijft de cardiotoxische bijwerkingen op lange termijn van doxorubicine en daunorubicine bij 201 behandelde kinderen. De patiënten kregen een cumulatieve totale dosis doxorubicine en/of daunorubicine van 200 tot 1275 mg/m² toegediend (mediaan 450 mg/m²); een deel van de patiënten werd tevens mediastinaal bestraald. De behandeling vond 4 tot 20 jaar geleden plaats (mediaan 7 jaar). Er werd aangenomen dat de cardiotoxiciteit van doxorubicine vergelijkbaar zou zijn met die van daunorubicine. Indien de verkortingsfractie op het echocardiogram werd vastgesteld op <29%, de ejectiefractie op het radionuclide ventriculogram <50% was of een afname werd waargenomen bij lichaamsbeweging, werd een verminderde pompfunctie van het hart gezien. De incidentie van een verminderde hartfunctie was 11% indien de cumulatieve dosis anthracycline lager was dan 400 mg/m², 28% bij een dosis tussen 400 en 599 mg/m², 47% bij een dosis tussen 600 en 799 mg/m² en 100% bij zeven patiënten die meer dan 800 mg/m² toegediend hadden gekregen. Indien bovendien werd bestraald, nam de incidentie van hartfalen bij elke dosis toe. 9 van de 201 onderzochte patiënten hadden daarnaast last van hartsymptomen in de vorm van cardiale insufficiëntie, geleidingsstoornissen en aritmieën. Bij 4 van deze 9 patiënten traden deze symptomen voor het eerst 12 tot 18 jaar na beëindiging van de chemotherapie op.

Lever- en nierfunctie

Daunorubicine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en uitgescheiden via de gal. Om complicaties te voorkomen wordt aangeraden de leverfunctie te controleren voordat begonnen wordt met de behandeling met daunorubicine. Bij een beperkte leverfunctie moet de dosis worden verlaagd, aangezien de toxische effecten van het geneesmiddel in deze populatie groter kunnen worden. Dit is gebaseerd op de bilirubinespiegel in het serum.

Een beperkte nierfunctie kan ook leiden tot verhoogde toxiciteit. De nierfunctie dient daarom gecontroleerd te worden voordat begonnen wordt met de behandeling.

Hyperurikemie en urinezuurnefropathie kunnen optreden als gevolg van het massaal afsterven van de leukemiecellen (tumorlyssyndroom) met mogelijke beperking van de leverfunctie, vooral in de aanwezigheid van een verhoogd aantal witte bloedcellen vóór de behandeling. De ernst hiervan is afhankelijk van de omvang van de volledige tumor. Om de bovenstaande redenen is profylactische toediening van allopurinol nodig bij de behandeling van acute leukemie (eerste cyclus) om schade aan de tubuli en nierfalen te voorkomen. Nefrotisch syndroom kan optreden.

De urinezuur-, kalium-, calciumfosfaat- en creatininespiegels in het bloed moeten worden beoordeeld na de eerste behandeling. Het risico op hyperurikemie kan worden verminderd door een ruime vloeistof toediening te garanderen en door allopurinol te geven. Hydratatie, urine-alkalinisatie en profylaxe met allopurinol om hyperurikemie te voorkomen kunnen mogelijke complicaties van tumorlyssyndroom minimaliseren.

Immunosuppressieve effecten/Toegenomen gevoeligheid voor infecties

Toediening van levende of levende verzwakte vaccins aan patiënten van wie het immuunsysteem is aangetast door chemotherapeutische middelen, waaronder daunorubicine, kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met levende vaccins, zoals gelekoortsvaccin, moet voorkomen worden bij patiënten die daunorubicine krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins mogen worden toegediend. Dergelijke vaccins kunnen echter minder effectief zijn.

Zenuwstelselaandoeningen

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) ook bekend als reversibele posterior leukoencefalopathie-syndroom (RPLS): Gevallen van PRES zijn gemeld bij gebruik van daunorubicine in combinatiechemotherapie. PRES is een neurologische aandoening die zich kan uiten in hoofdpijn, insulten, lethargie, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen. Milde tot ernstige hypertensie kan aanwezig zijn. Een MRI is nodig om de diagnose PRES te bevestigen. Bij patiënten met PRES moet worden overwogen om de behandeling met daunorubicine stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken en mucositis zijn vaak bijzonder ernstig waardoor dehydratie kan optreden. Misselijkheid en braken kunnen worden voorkomen of verlicht door de toediening van een passende antiemetische behandeling. Mucositis (voornamelijk stomatitis, minder vaak oesofagitis) kan optreden bij patiënten die een behandeling met daunorubicine ondergaan. Mucositis/stomatitis treedt gewoonlijk snel na de toediening van het geneesmiddel op. In ernstige gevallen verergert deze in de loop van enkele dagen tot slijmvliesulceraties. De meeste patiënten herstellen rond de derde week van de behandeling van deze bijwerking. Gevallen van colitis, enterocolitis en neutropenische enterocolitis (typhlitis) zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met daunorubicine. Stoppen van de behandeling en snel instellen van gepaste medische maatregelen wordt aanbevolen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen/Extravasatie

Na paravasale toediening treden plaatselijke irritatie en, afhankelijk van de toegediende dosis, ernstige cellulitis, pijnlijke ulceratie en weefselnecrose op. Paraveneuze toediening heeft plaatsgevonden als de patiënt een brandend gevoel heeft rond de infusienaald. In sommige gevallen is hiervoor chirurgisch ingrijpen nodig. Onomkeerbare weefselschade is mogelijk. Ook kan plaatselijk flebitis, tromboflebitis en/of veneuze sclerose/flebosclerose optreden, met name als daunorubicine in kleine vaten of herhaaldelijk in dezelfde ader wordt toegediend. Het risico op flebitis/tromboflebitis kan worden geminimaliseerd door de aanbevolen procedures in rubriek 4.2 te volgen. Het gebruik van katheters of geïmplanteerde poorten vermindert het risico op extravasatie.

In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden beëindigd. In eerste instantie moet de naald op zijn plaats blijven en vervolgens na korte aspiratie worden verwijderd. Het wordt aanbevolen om dimethylsulfoxide 99% (DMSO 99%) aan te brengen op een gebied dat tweemaal zo groot is als de betrokken plaats (4 druppels voor 10 cm² huidoppervlak) en dit moet driemaal daags worden herhaald gedurende een periode van ten minste 14 dagen. Indien nodig moet ook debridement worden overwogen. Vanwege het incompatibiliteitsmechanisme (vasoconstrictie versus vasodilatatie) dient afkoeling van het gebied, bijvoorbeeld als middel om pijn te verminderen, afgewisseld te worden met toepassing van DMSO. Andere in de literatuur genoemde maatregelen zijn controversieel en van twijfelachtige waarde.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia. Volledige alopecia, waarbij baardhaar, hoofdhaar, okselhaar en schaamhaar uitvallen, treedt nagenoeg altijd op bij volledige doses daunorubicine. Deze bijwerking kan verontrustend zijn voor patiënten maar is meestal omkeerbaar; het haar groeit gewoonlijk binnen twee tot drie maanden na beëindiging van de behandeling terug.

Vruchtbaarheid

Daunorubicine remt de vruchtbaarheid. Er kan amenorroe en azoöspermie optreden. De ernst hiervan is afhankelijk van de dosis. Zowel mannen als vrouwen moeten tijdens en na de behandeling contraceptieve maatregelen nemen (zie rubriek 4.6). Voor mannelijke of vrouwelijke patiënten die van plan zijn een kind te krijgen na het voltooien van de behandeling, wordt erfelijkheidsvoorlichting aanbevolen. Mannelijke patiënten moeten worden geïnformeerd over de mogelijkheid om hun zaad te bewaren voordat ze beginnen met de behandeling met daunorubicine, vanwege het risico op onomkeerbare infertiliteit.

Dit geneesmiddel bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Daunorubicine wordt in de meeste gevallen toegediend in een combinatiebehandeling met andere cytostatica. Gelijktijdig gebruik van daunorubicine en andere cardiotoxische stoffen of een radiotherapie van het mediastinum verhoogt de cardiotoxiciteit van daunorubicine. De totale cardiotoxiciteit, met name wat betreft myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit, kan zo worden versterkt door voorafgaande bestraling in het mediastinale gebied of gebruik van andere cardiotoxische cytostatica, namelijk mitomycine-C, dacarbazine, dactinomycine en cyclofosfamide. Uiterst zorgvuldige controle van de hartfunctie is daarom, evenals bij gelijktijdige toediening van andere cardio-actieve middelen (bijv. calciumantagonisten), nodig tijdens de gehele behandeling. Indien patiënten eerder behandeld zijn of behandeld worden met geneesmiddelen die invloed hebben op de beenmergfunctie (bijv. cytostatica,

sulfonamiden, chlooramfenicol, difenylhydantoïne, amidopyrine-derivaten, antiretrovirale middelen) dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van een geprononceerde stoornis van de hemopoëse. Indien nodig dient de dosis daunorubicine te worden aangepast. Bij combinatie met andere cytostatica (bijv. cytarabine, cyclofosfamide) kunnen de toxische effecten van de behandeling met daunorubicine worden versterkt (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressiva: immunosuppressieve effecten van daunorubicine kunnen meer uitgesproken zijn wanneer daunorubicine gelijktijdig wordt toegediend met andere immunosuppressiva.

Daunorubicine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. Iedere aanvullende medicatie die invloed heeft op de leverfunctie kan ook het metabolisme of de farmacokinetiek van daunorubicine beïnvloeden, en daardoor ook de werkzaamheid en/of de toxiciteit. De combinatie van daunorubicine met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen (bijv. methotrexaat) kunnen bij verstoring van het hepatische metabolisme en/of de uitscheiding via de gal van daunorubicine leiden tot een toegenomen toxiciteit van de stof. Dit kan leiden tot een versterking van de bijwerkingen. De combinatie van daunorubicine met fenytoïne (en door extrapolatie fosfenytoïne) kan leiden tot risico op aanvallen omdat daunorubicine de gastro-intestinale absorptie van fenytoïne vermindert, of risico op verhoogde toxiciteit of verminderde werkzaamheid van daunorubicine, aangezien zowel fenytoïne als fosfenytoïne het hepatisch metabolisme verhogen (zie rubriek 4.4). Bij gelijktijdige toediening van andere cytostatica neemt het risico op het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen toe. Geneesmiddelen die leiden tot een vertraagde uitscheiding van urinezuur (bijv. sulfonamiden, bepaalde diuretica) kunnen ernstigere hyperurikemie veroorzaken bij gelijktijdig gebruik met daunorubicine.

In het algemeen dient er rekening mee te worden gehouden dat de inname en absorptie van gelijktijdig oraal ingenomen geneesmiddelen aanzienlijk beïnvloed kan worden door orale en gastro-intestinale mucositis, die vaak optreedt bij een intensieve chemotherapie met daunorubicine.

Bij de gelijktijdige inname van trombocytenaggregatieremmende middelen (bijv. acetylsalicylzuur) moet er bij trombocytopenische patiënten rekening worden gehouden met extra verhoogde bloedingsneiging.

Tijdens de behandeling met daunorubicine mogen geen vaccinaties met levensvatbare pathogenen worden uitgevoerd. Tijdens de behandeling met daunorubicine wordt vaccinatie tegen gele koorts niet aanbevolen vanwege het risico op fatale systemische vaccinziekte (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om zwangerschap te vermijden terwijl ze daunorubicine gebruiken en moeten worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschapstest ondergaan voordat ze met daunorubicine beginnen.

Mannen met vruchtbare seksuele partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis daunorubicine.

Vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na de laatste dosis daunorubicine.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van daunorubicine bij zwangere vrouwen. Op basis van resultaten van dierstudies en het werkingsmechanisme, mag daunorubicine niet worden gebruikt tijdens de

zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling vereist en het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt (zie rubriek 5.3).

Als het geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van daunorubicine, moet de vrouw worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus. In elk geval worden cardiologisch onderzoek en een bloedbeeld bepaling aanbevolen bij foetussen en pasgeborenen van moeders die tijdens de zwangerschap zijn behandeld.

Borstvoeding

Het is niet bekend of daunorubicine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met daunorubicine (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Daunorubicine zou chromosomale schade kunnen veroorzaken in menselijke spermatozoa. Voor mannelijke of vrouwelijke patiënten die van plan zijn een kind te krijgen na het voltooien van de behandeling, wordt erfelijkheidsvoorlichting aanbevolen. Mannelijke patiënten moeten worden voorgelicht over de mogelijkheid tot het bewaren van sperma voor aanvang van de behandeling met daunorubicine vanwege het risico op onherstelbare infertiliteit.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Verwardheid, toevallen en visuele stoornissen zijn echter waargenomen bij patiënten die werden behandeld met de combinatietherapie met daunorubicine (zie rubriek 4.4). Bovendien veroorzaakt daunorubicine episodes van misselijkheid en braken, die in sommige gevallen het vermogen om te rijden of machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de mogelijke impact van de bijwerkingen op hun vermogen om te rijden of machines te bedienen en worden geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen als ze deze bijwerkingen tijdens de behandeling ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan daunorubicine uit klinische onderzoeken en post-marketing fase worden vermeld in de onderstaande tabel.

Bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en kunnen optreden in de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Bijwerking</u>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak: infecties ^a
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend: leukemie ^{b,c} , myelodysplastisch syndroom

Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend: anafylactische reactie/anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend: tumorlyssyndroom ^c , hyperurikemie, uitdroging
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom ^{c, d}
Bloed- en lymfestelselaandoeningen ^c	Zeer vaak: beenmergfalen, myelosuppressie ^c , trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anemie Niet bekend: febriele neutropenie ^d
Hartaandoeningen	Vaak: congestief hartfalen, cardiotoxiciteit Zelden: cardiomyopathie Niet bekend: restrictieve cardiomyopathie, myocardinfarct, supraventriculaire tachycardie ^c , myocardischemie, myocarditis/pericarditis
Bloedvataandoeningen	Niet bekend: shock, hemorragie, flebosclerose, tromboflebitis, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend: hypoxie, pulmonale toxiciteit
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak: buikpijn, ontsteking van het slijmvlies, diarree, braken, misselijkheid Soms: enterocolitis, stomatitis Niet bekend: neutropenische colitis, colitis, oesophagitis, mondzweren, glossitis
Huid- en onderhuidaandoeningen^d	Vaak: alopecia Soms: urticaria, huiduitslag Niet bekend: angioneurotisch oedeem, terugkerende reacties (Recall-fenomeen), nagelpigmentatie, hyperpigmentatie van de huid, contactdermatitis, erytheem, pruritus
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend: nefrotisch syndroom ^c , urinezuurnefropathie ^c , chromaturia ^{c, f}
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend: onvruchtbaarheid ^c , azoöspermie, amenorroe, oligospermie
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Niet bekend: aplasie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: pyrexie ^c Soms: extravasatie ^g Zelden: necrose op de toedieningsplaats Niet bekend: overlijden, pijn, flebitis op de toedieningsplaats ^c , koude rillingen
Onderzoeken	Soms: afwijkend elektrocardiogram ^h Niet bekend: elektrocardiogram QT verlenging, verhoogde leverenzymen (waaronder verhoogde bilirubine in het bloed, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed)

- a) Inclusief ernstige infecties (waaronder septische shock, sepsis/septikemie en longontsteking) die soms fataal kunnen zijn.
- b) Secundaire maligniteiten, waaronder acute myeloïde leukemie, zijn gemeld in verband met daunorubicine bij gebruik in combinatie met andere antineoplastische behandelingen waarvan bekend is dat ze verband houden met secundaire maligniteiten.
- c) Zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik.
- d) Dodelijke afloop is gemeld.
- e) Zoals sinustachycardie, premature ventriculaire contracties, hartblok
- f) De urine kan tot enkele dagen na toediening rood gekleurd zijn.
- g) Onmiddellijke lokale pijn/branderig gevoel, ernstige cellulitis, pijnlijke ulceratie.
- h) Zoals niet-specifieke ST-T-golfveranderingen, laagspanning QRS-complex, T-golven.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Beenmergdepressie

Na toediening van een therapeutische dosis treedt in alle patiënten een duidelijke onderdrukking van beenmergactiviteit op (leukopenie, neutropenie, thrombocytopenie. Zeldzamer is het optreden van anemie) en in veel gevallen kan zich ernstige aplasie ontwikkelen met als mogelijke complicaties ernstige infecties, opportunistische infecties en bloedingen (zie rubriek 4.4)

Leukopenie en thrombocytopenie zijn het duidelijkst tussen dag 10 en 14 na het starten van de behandeling. Drie weken na de laatste toediening heeft de beenmergsuppressie zich in de meeste gevallen hersteld, maar de beenmergsuppressie kan soms vertraagd intreden en langdurig en cumulatief zijn.

Hartaandoeningen

De cumulatieve dosislimiterende bijwerking is cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4). Het spectrum van cardiotoxiciteit varieert van vroege voorbijgaande ECG-veranderingen tot een late dosis gerelateerde vaak onherkende cardiomyopathie. Het komt klinisch tot uiting in de vorm van dyspnoe, cyanose, perifeer oedeem, hepatomegalie, ascites, pleurale effusie en hartfalen, soms leidend tot overlijden door acuut hartfalen. De ernst en frequentie van deze bijwerkingen zijn afhankelijk van de cumulatieve dosis daunorubicine.

Toxische beschadiging van het myocard door daunorubicine kan twee vormen aannemen.

Vroege effecten omvatten: supraventriculaire aritmieën (sinustachycardie, premature ventriculaire contracties, AV-blok), niet specifieke ST-T-golf abnormaliteiten, laagspanning QRS-complex, soms ventriculaire tachycardie. Acute myocarditis met pericarditis is beschreven na een enkele dosering en wordt gekarakteriseerd door een plotseling optredende decompensatio cordis.

Late effecten: Het risico op cardiotoxiciteit neemt toe met oplopende dosering daunorubicine. Bij een dosis lager dan 550 mg/m² is het risico op cardiotoxiciteit gering (ongeveer 4%). Het risico op cardiotoxiciteit is groter bij kinderen jonger dan 15 jaar en bij patiënten ouder dan 70 jaar. De cardiovasculaire bijwerkingen kunnen maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling manifest worden.

Bloedvataandoeningen

Wat betreft de lokale tolerantie bestaat het risico van vaatendotheelbeschadiging en aantasting van het periveneuze weefsel door de etsende eigenschappen van het product. Periveneuze infiltratie van weke delen weefsel door daunorubicine veroorzaakt cellulitis en weefselnecrose. Extravasatie gaat gepaard met een brandend gevoel, gevolgd door een trage necrose van de huid, uitlopend in pijnlijke diepe zweren (zie rubriek 4.4).

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid en braken kunnen zeer snel na toediening optreden en duren 24-48 uur. Soms komt buikpijn en diarree voor. Slijmvliesbeschadiging in het spijsverteringskanaal kan zich uiten in stomatitis, glossitis, oesophagitis en ulcera. Meestal treedt op dag 5-7 na toediening een mucositis/ stomatitis op. De eerste verschijnselen zijn pijn of een brandend gevoel en roodkleuring van het mondslijmvlies, na 2-3 dagen gevolgd door erytheem, erosies-ulceraties van het mondslijmvlies, bloedingen en infecties (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia (is meestal reversibel)

Ongeveer 5 weken na beëindiging van de therapie herstelt de haargroei zich weer.

Daunorubicine kan reacties, veroorzaakt door bestraling, versterken. Recall reacties kunnen gezien worden wanneer daunorubicine wordt toegediend geruime tijd na bestraling.

Patiënten met een donkere huidskleur hebben mogelijk een hoger risico voor hyperpigmentatie.

Pediatrische populatie

Het risico op congestief hartfalen neemt aanzienlijk toe wanneer de totale cumulatieve dosering hoger is dan 300 mg/m² bij kinderen ouder dan 2 jaar of 10 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen jonger dan 2 jaar. Cardiotoxiciteit kan vaker voorkomen bij kinderen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering en intoxicatie

In geval van overdosis kunnen alle bijwerkingen worden verergerd.

Zeer hoge enkele doses daunorubicine kunnen binnen 24 uur leiden tot acute myocardegeneratie en binnen 10-14 dagen tot ernstige myelosuppressie.

Myocardbeschadiging is gemeld tot enkele maanden na een overdosis anthracycline.

Behandeling van intoxicatie

Er moeten regelmatig bloed- en beenmergtellingen, hartonderzoeken, röntgenfoto en echografie worden uitgevoerd om te helpen bij het aanbieden van symptomatische behandeling, indien nodig.

Er is geen specifiek tegengif voor daunorubicine bekend. In geval van myocardzwakte dient een cardioloog te worden geraadpleegd en moet de behandeling met daunorubicine worden gestaakt. Bij geprononceerde myelosuppressie moet een passende ondersteunde behandeling worden gestart, afhankelijk van welk myelopoëtisch systeem het ernstigst is aangetast, bijv. het overplaatsen van de patiënt naar een aseptische ruimte of transfusie van de afwezige celcomponenten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische en immunomodulerende middelen, anthracyclinen, ATC-code: L01DB02.

Daunorubicine is een antineoplastisch antibioticum behorend tot de groep van de anthracyclines en wordt geïsoleerd uit het cultuurmedium van *Streptomyces coeruleorubidus* of *peuceticus*.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van daunorubicine vertoont grote overeenkomst met dat van doxorubicine. Daunorubicine vormt een stabiel complex met DNA en interfereert met de synthese van nucleïnezuren. Daunorubicine is een niet celcyclus specifiek middel, maar de toxische effecten zijn het meest uitgesproken in de S-fase. Daunorubicine heeft ook antibacteriële en immunosuppressieve eigenschappen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gecontroleerde pediatrische studies uitgevoerd.

In de literatuur wordt het gebruik van daunorubicine genoemd in behandelingschema's voor patiënten met ALL en AML, met inbegrip van pediatrische patiëntengroepen. Echter, vanwege de voortdurende zoektocht naar een evenwicht tussen het verkrijgen en onderhouden van de werkzaamheid en een verlaging van de toxiciteit fluctueert in de klinische praktijk het gebruik van daunorubicine bij de behandeling van pediatrische patiënten met ALL en AML, welke met name afhankelijk is van risicostratificatie en specifieke subgroepen. Gepubliceerde studies suggereren geen verschillen in het veiligheidsprofiel van pediatrische patiënten en volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Daunorubicine wordt voor ongeveer 63 % aan plasma eiwitten gebonden. Na intraveneuze toediening wordt daunorubicine snel verdeeld over de weefsels, met name lever, longen, nieren, milt en hart. Uit een cellulaire farmacokinetische studie is gebleken dat de concentratie van daunorubicine in leukemische cellen in plasma of beenmerg aanzienlijk hoger is dan de plasmaconcentratie; 24 uur na toediening bleek de verhouding tussen de intracellulaire en plasmaconcentratie ongeveer 700 te bedragen. Daunorubicine passeert de bloed-hersenbarrière niet, echter wel de placenta.

Na orale toediening wordt daunorubicine niet geabsorbeerd.

Metabolisme

Daunorubicine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. De voornaamste metaboliet, daunorubicinol, bezit antineoplastische activiteit.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening neemt de plasmaconcentratie van daunorubicine af op tri-exponentiële wijze met een zeer snelle initiële fase en een trage terminale fase. De eliminatie halfwaardetijden voor daunorubicine en daunorubicinol in de terminale fase zijn respectievelijk 18,5 en 26,7 uur. Daunorubicine en haar metabolieten worden in de gal en in de urine uitgescheiden. Tot 25 % van de toegediende dosis wordt in een actieve vorm in 5 dagen met de urine uitgescheiden. Ongeveer 40 % wordt uitgescheiden in de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Daunorubicine is genotoxisch en carcinogeen bij ratten en muizen. Van daunorubicine is aangetoond dat het chromosomale schade veroorzaakt in de in vitro chromosomale aberratietest op menselijke lymfocyten en in vivo op menselijke lymfocyten en op menselijke beenmergcellen en beenmergcellen van ratten. Daunorubicine induceerde mutageniteit in de bacteriële omgekeerde mutatie (Ames)-test. Daunorubicine vertoonde teratogene en embryotoxische effecten in dierstudies. Bovendien veroorzaakte daunorubicine testiculaire atrofie en totale aplasie van spermatocyten in de halfronde tubuli in honden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties
Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld in rubriek 6.6. Daunorubicinehydrochloride is onverenigbaar met heparine en een oplossing van dexametason natriumfosfaat in verband met een mogelijke vorming van een neerslag. Daunorubicine Hikma 5 mg/ml oplossing is onverenigbaar met aluminium, bijvoorbeeld in injectienaalden. Er kunnen zwarte vlekken op het aluminium oppervlak ontstaan.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na eerste opening:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2°C - 8°C, beschermd tegen licht, en gedurende 28 dagen bij kamertemperatuur en blootgesteld aan licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de openingsmethode het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2-8 °C).

De injectieflacon bewaren in de buitenverpakking buiten invloed van licht.

Zie rubriek 6.3 voor bewaarcondities en stabiliteit na eerste opening.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere type 1 glazen injectieflacon afgesloten met een chloorbutylrubberen stop en een flip-off dop.

Beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon (4 ml) en 10 injectieflacons (4 ml elk).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Daunorubicine Hikma 5 mg/ml is een cytotoxisch geneesmiddel. De toepasselijke speciale procedures en richtlijnen voor behandeling en verwijdering dienen te worden gevolgd.

Het geneesmiddel dient langzaam intraveneus (ongeveer 5 minuten) te worden toegediend met behulp van een snellopend intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) of een glucose-oplossing van 50 mg/ml (5%).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

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

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

RVG 130448

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST