

До Реєстраційного Посвідчення

№ _____

Наказ МОЗ України

від _____

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта).

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США
Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна: Актавіс Італія С.п.А., Італія
Actavis Italy S.p.A., Italy

Даунобластина / Daunoblastina®
порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, 20 мг



Даунобластина, порошок та розчинник для розчину для ін'екцій, 20 мг

Даунорубіцину гідрохлорид

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта.

Уважно прочитайте весь цей листок-вкладиш, перш ніж почати застосування цього препарату, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш, Вам може знадобитися перечитати його.
- Якщо у вас виникли будь-які питання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений лише Вам. Не передавайте його іншим особам, навіть якщо їхні симптоми такі самі, як і у Вас, оскільки це може зашкодити їм.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні ефекти, зверніться до лікаря або фармацевта. Це стосується і будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цьому листку-вкладиші. Дивіться розділ 4.

Зміст листка-вкладиша

1. Що таке лікарський засіб Даунобластина і для чого його застосовують.
2. Що потрібно знати, перш ніж почати застосування лікарського засобу Даунобластина.
3. Як застосовувати лікарський засіб Даунобластина.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Зберігання лікарського засобу Даунобластина.
6. Вміст упаковки та додаткова інформація.

1. Що таке лікарський засіб Даунобластина і для чого його застосовують.

Даунобластина – це протипухлинний антибіотик, що належить до групи антрациклінів, його застосовують для лікування різних видів раку. Цей лікарський засіб вводять внутрішньовенно. Даунобластина інгібує клітинний цикл, запобігаючи проліферації рапових клітин.

Дорослі:

Препарат Даунобластина можна застосовувати окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування лейкозів (антинеопластичних захворювань кровотворної системи), таких як: гострий мієлоїдний лейкоз і гострий лімфобластний лейкоз. Препарат Даунобластина може призначати лише лікар, який має досвід лікування протираковими лікарськими засобами.

Діти:

Препарат Даунобластина в комбінації з іншими лікарськими засобами можна застосовувати у дітей з такими формами лейкозу (антинеопластичних захворювань кровотворної системи), як: гострий лімфобластний лейкоз і гострий мієлоїдний лейкоз. Якщо у Вас виникли будь-які питання щодо дії лікарського засобу Даунобластина або того, чому цей препарат призначений Вам, зверніться до свого лікаря.

2. Що потрібно знати, перш ніж почати застосування лікарського засобу Даунобластина. Не застосовуйте лікарський засіб Даунобластина:

- якщо у Вас алергія на даунорубіцину гідрохлорид або на будь-який інший інгредієнт цього препарату (зазначений у розділі 6), або на інші протиракові препарати з тієї самої групи;
- якщо у Вас стійкі зміни імунної системи (порушення здатності організму боротися з інфекціями або захворюваннями);
- якщо у Вас тяжка інфекція;
- якщо у Вас виникли тяжкі порушення функції печінки або нирок;
- якщо у Вас тяжкі серцеві захворювання (серцева недостатність, аритмія) або якщо Ви нещодавно перенесли інфаркт міокарда;
- якщо Ви отримували лікування високими дозами даунорубіцину або іншими препаратами цієї групи;
- якщо Ви вагітна або підозрюєте, що Ви, ймовірно, вагітна;



- якщо Ви годуєте дитину груддю.

Попередження та заходи безпеки

Поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом, перш ніж почати застосування лікарського засобу Даунобластина.

- Якщо у Вас неконтрольована вірусна інфекція.
- Якщо Ви отримували, отримуєте або плануєте отримувати променеву терапію, оскільки у цьому випадку Ви наражаєтесь навищий ризик розвитку місцевих реакцій. Крім цього, якщо Ви отримували променеву терапію зон, розташованих поблизу серця, це може посилити токсичний вплив препарату на серце.
- Якщо Ви отримували попереднє лікування будь-яким протираковим препаратом і маєте невеликі виразки у ротовій порожнині (стоматит), якщо у вас зменшена кількість одного виду білих кров'яних тілець (нейтропенія), тромбоцитів (тромбоцитопенія) або генералізована інфекція.
- Якщо у ході лікування у Вас розвивається серйозне ураження кісткового мозку, що супроводжується зменшенням кількості білих кров'яних тілець (лейкопенія, нейтропенія) і тромбоцитів (тромбоцитопенія).
- Якщо у ході лікування розвивається анемія.
- Якщо у Вас є або раніше були захворювання серця. Літні пацієнти та діти більш чутливі до шкідливого впливу цього препарату на серце.
- Якщо Ви отримували лікування іншими антраціклінами або антрацендіонами.
- Якщо Ви приймаєте інші ліки, що можуть зменшувати частоту серцевих скорочень або шкодити серцю.
- Якщо у Вас є або раніше були захворювання печінки.
- Якщо у Вас є або раніше були захворювання нирок.
- Якщо під час лікування зростає рівень сечової кислоти в крові. Оскільки Даунобластина може спричиняти зростання рівня сечової кислоти у крові, Ваш лікар може вжити деяких заходів для мінімізації можливих ускладнень.
- Якщо під час лікування цим препаратом Вам необхідна вакцинація, не слід вводити вакцини, що містять живі або ослаблені віруси; крім цього, реакція на інактивовані вакцини може бути слабшою.
- Якщо у Вас нудота і блювання. Оскільки Даунобластина може спричиняти нудоту і блювання, до початку лікування лікар може призначити Вам певні ліки, що попереджають та/або зменшують частоту та інтенсивність цих явищ.
- Якщо Ви отримуєте або раніше отримували лікування препаратом Даунобластина, Ви повинні вживати ефективних засобів контрацепції.
- Якщо у Вас будь-який з вищеописаних станів, перед початком застосування препарату Даунобластина зверніться до свого лікаря. Лікар регулярно перевірятиме Ваш стан, щоб дізнатись, чи діє Даунобластина як очікувалось. Даунобластина може спричиняти повне випадіння волосся (алопецію), в тому числі бороди, пахового та лобкового волосся. Цей побічний ефект, як правило, має зворотний характер: волосся знов починає рости через два або три місяці після завершення лікування. Перед початком і в ході лікування препаратом Даунобластина Ваш лікар може періодично призначати аналізи крові, а також аналізи функції серця, печінки та/або нирок.

Застосування препарату Даунобластина з іншими лікарськими засобами

Повідомте своєму лікарю або фармацевту, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або могли приймати будь-які інші ліки. Ймовірно, це може посилювати побічні ефекти або змінювати дію інших препаратів, наприклад, препаратів для лікування раку, ~~серцевих~~ ^{Україна} порушень, ліків, що можуть впливати на кістковий мозок і функцію печінки, препарати вінцю змінюють виведення сечової кислоти, антиагрегантних (антитромбоцитарних) засобів. У період лікування препаратором Даунобластина не слід вводити певні типи вакцин.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, думаете, Ви, ймовірно, вагітна або плануєте ~~з~~вагітніти перед застосуванням цього препарату зверніться до свого лікаря або фармацевта. 

- запалення і потовщення тканин серця (ендоміокардіальний фіброз), біль у грудях, яку пацієнт відчуває при недостатньому надходженні крові до серця (стенокардію), запалення серцевої оболонки (перикардит), запалення серцевого м'язу (міокардит), порушення серцевого ритму (надшлуночкову тахіаритмію);
- почевоніння обличчя (рум'янець), шок, утворення тромбів у венах (тромбофлебіт), потовщення стінок вен (флебосклероз);
- зменшення надходження кисню до тканин (гіпоксію);
- коліт;
- гепатит, печінкову недостатність;
- запалення шкіри, спричинене безпосереднім контактом з речовиною (контактний дерматит), підвищена чутливість ділянки шкіри, яку піддали опроміненню, свербіж, посилення пігментації шкіри і нігтів, крапив'янку;
- червоний колір сечі впродовж 1 або 2 днів після введення;
- відсутність менструації (аменорею), відсутність сперматозоїдів у спермі (азооспермію);
- озноб; смерть; дуже високу температуру; потрапляння препарату з вени, куди його вводили, до інших ділянок, що може спричинити такі симптоми, як негайна місцева болісність / відчуття печіння; тяжке запалення підшкірних тканин на ділянці введення препарату (флегмона); виразки шкіри та відмирання тканин (некроз тканин).

Повідомлення про побічні ефекти. Якщо у вас виникли будь-які побічні ефекти, включаючи незазначені у цьому листку-вкладиші, зверніться до лікаря, фармацевта або медичної сестри. Також ви можете безпосередньо повідомити про них за допомогою іспанської системи фармаконагляду: <https://www.notificaram.es>. Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти отримати більше інформації щодо безпеки цього препарату.

5. Умови зберігання препарату Даунобластина.

Зберігайте цей препарат у місцях, недоступних для дітей. Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання. Не використовуйте препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на зовнішній упаковці та етикетці після слова "CAD" (придатний до). Датою закінчення терміну придатності є останній день зазначеного місяця. Не застосовуйте цей препарат, якщо ви помітили, що упаковка пошкоджена або відкрита. Препарат рекомендується вводити негайно після додавання розчинника для розведення або відкриття флакону. Якщо препарат не ввели негайно, відповідальність за час і умови його зберігання несе користувач. Термін зберігання розведеного препарату у холодильнику (при температурі від 2 до 8° С) не повинен перевищувати 72 години. Утилізацію невикористаного лікарського засобу і всіх матеріалів, що утворилися в результаті його застосування, необхідно здійснювати відповідно до місцевих правил утилізації цитотоксичних лікарських засобів.

6. Вміст упаковки і додаткова інформація.

Склад препарату Даунобластина

- Діюча речовина: даунорубіцину гідрохлорид.
- Інші компоненти у флаконі з порошком: манітол;
- ампула з розчинником 10 мл натрію хлориду 0,9 % (9 мг/мл): вода для ін'єкцій і натрію хлорид.

Опис продукту і вміст упаковки

Флакон містить ліофілізовану діючу речовину, що являє собою червоно-помаранчевий порошок. Ампула містить 10 мл розчинника (розчину натрію хлориду 0,9 %).

Власник реєстраційного посвідчення

Пфайзер, С.Л. (Pfizer, S.L.)

Авеніда де Еуропа, 20Б

Парке Емпресаріаль Ла Моралеха

28108 Алькобендас (Мадрид), Іспанія



Відповідальний виробник

Актавіс Італія С.п.А. (Actavis Italy S.p.A.)

Via Пастер, 10 - 20014 Нервіано, Мілан, Італія

Дата останнього перегляду цього листка-вкладиша: березень 2016 р.Детальна та оновлена інформація щодо цього препарату зазначена на веб-сайті Іспанської агенції з лікарських засобів та виробів медичного призначення (AEMPS)
<http://www.aemps.gob.es/>

До Реєстраційного Посвідчення
 № _____
 Наказ МОЗ України
 _____ від _____

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника (**Коротка характеристика лікарського засобу**).

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США
 Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна: Актавіс Італія С.п.А., Італія
 Actavis Italy S.p.A., Italy

Даунобластина / Daunoblastina®
 порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, 20 мг



КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Даунобластіна, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, 20 мг

2. КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД

Кожен флакон містить даунорубіцину гідрохлориду 20 мг.

1 мл відновленого розчину містить 2 мг даунорубіцину гідрохлориду.

Допоміжні речовини з відомими властивостями

Кожен мл відновленого розчину містить 0,154 ммоль (3,54 мг) натрію.

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій.

Ліофілізований порошок червоно-оранжевого кольору.

Розчинник являє собою прозорий безбарвний розчин натрію хлориду 0,9% (9мг/мл).

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Даунорубіцин окремо або у комбінації з іншими протибластомними лікарськими засобами призначений для індукції ремісії гострого мієлобластного лейкозу та гострого лімфобластного лейкозу.

Даунорубіцин в складі комбінованої терапії показаний для лікування гострого мієлобластного лейкозу та гострого лімфобластного лейкозу у дітей.

4.2 Способ застосування та дози

Лікування слід розпочинати тільки під наглядом медичних працівників, які мають досвід лікування раку. Необхідно проводити частий та ретельний моніторинг стану пацієнтів під час проведення терапії (див. розділ 4.4).

Дозування

Доза даунорубіцину, як правило, залежить від площин поверхні тіла пацієнта (m^2), але у дітей молодше 2 років (або з площею поверхні тіла менше $0,5 m^2$) рекомендовано проводити розрахунок дози за масою тіла (кг).

Кількість доз даунорубіцину в кожному циклі може відрізнятися в залежності від цілого ряду перемінних, у тому числі:

- Чи застосовується даунорубіцин окремо або в комбінації з іншими цитотоксичними лікарськими засобами або променевою терапією.
- Вік пацієнта (діти, дорослі або люди літнього віку).
- Переносимість препарату пацієнтом, клінічна ситуація та клінічна реакція пацієнта на лікування.

Дорослі

У випадку монотерапії:

- Рекомендована добова доза даунорубіцину при монотерапії під час першого курсу з метою індукції ремісії у дорослих пацієнтів з гострим мієлобластним лейкозом та гострим лімфобластним лейкозом становить $60 \text{ mg}/m^2$; її слід повторювати протягом трьох днів поспіль. Під час наступних курсів з метою індукції (які слід проводити кожні 3-4 тижні в залежності від стану кісткового мозку та результатів аналізу крові) доза даунорубіцину



- Нещодавно перенесений інфаркт міокарда.
- Тяжкі аритмії.
- Попередньо проведене лікування із застосуванням максимальної кумулятивної дози даунорубіцину ($500-600 \text{ mg/m}^2$ у дорослих, 300 mg/m^2 у дітей від 2 років або більше, 10 mg/kg маси тіла у дітей до 2 років) або інших кардіотоксичних антраціклінів. У цих випадках суттєво зростає ризик загрозливого для життя ушкодження серця (див. Розділ 4.4).
- Вагітність та період годування грудю (див. розділ 4.6).

4.4 Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні

Особливі застереження

Під час застосування даунорубіцину слід уникати потрапляння препарату на шкіру та слизові оболонки. Лікарі та молодші медичні спеціалісти повинні чітко дотримуватися підвищених вимог до безпеки у зв'язку з потенційною мутагенною та канцерогенною дією даунорубіцину. Також рекомендується застосовувати належні заходи безпеки у випадку контакту з кишковими випорожненнями та блювотними масами пацієнтів, оскільки вони можуть містити даунорубіцин або його активний метаболіт. Вагітним співробітницям медичного закладу слід уникати контакту з цитостатиками.

Належні заходи безпеки

Даунорубіцин слід застосовувати тільки під наглядом медичних працівників, які мають досвід проведення цитотоксичної терапії.

Перед початком терапії із застосуванням даунорубіцину слід дочекатися зникнення у пацієнтів явищ гострої токсичності (наприклад, стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія та генералізовані інфекції), які виникли внаслідок попередньої цитотоксичної терапії. Необхідно проводити частий та ретельний моніторинг стану пацієнтів під час проведення терапії (див. розділ 4.4).

Під час початку лікування із застосуванням даунорубіцину пильне спостереження за станом пацієнта та контроль аналітичних параметрів є необхідним. Отже, рекомендується госпіталізація пацієнтів протягом щонайменше першого етапу лікування.

Аналіз крові та функціональні печінкові та ниркові проби слід проводити перед кожним циклом лікування із застосуванням даунорубіцину.

Під час лікування із застосуванням даунорубіцину особливу увагу слід приділяти пацієнтам, які вже перенесли, зараз отримують або яким заплановано проведення променевої терапії, оскільки даунорубіцин збільшує ризик місцевих реакцій в ділянці опромінення (ремісія побічних ефектів променевої терапії). Променева терапія ділянки середостіння, проведена перед застосуванням препарату, підвищує кардіотоксичність даунорубіцину.

Тяжка панцитопенія або ізольована лейкоцитопенія/тромбоцитопенія є протипоказанням до застосування даунорубіцину. До інших пов'язаних протипоказань належать тяжкі серцеві аритмії, зокрема, шлуночкові тахікардії або аритмії з клінічно значущими гемодинамічними явищами та клінічно вираженою серцевою недостатністю (навіть в анамнезі), інфаркт міокарда, тяжкі розлади з боку нирок та печінки, вагітність, нездовільний загальний стан пацієнта. У кожному індивідуальному випадку лікар оцінює співвідношення переваг та ризиків і приймає рішення щодо проведення лікування.

Застосування даунорубіцину у зв'язку з його імуносупресивною дією може спричинити загрозливі життю загострення неконтрольованих інфекцій, зокрема вірусних захворювань (*Herpes zoster*).

Гематопоєтична система

Під час лікування із застосуванням даунорубіцину слід керуватися результатами оцінки відповіді, що заснована на ступені насыченості клітинами кісткового мозку. Після введення терапевтичної дози даунорубіцину у всіх пацієнтів спостерігається мієlosупресія. Зворотне пригнічення функції кісткового мозку є залежним від дози і характеризується переважно лейкопенією, гранулоцитопенією (нейтропенією) і тромбоцитопенією. Анемія виникає значно рідше. Максимальне зниження кількості нейтрофілів спостерігається через 8–10 днів після початку терапії, але рівень нейтрофілів зазвичай відновлюється до рівня, що спостерігався до початку терапії, між 2 та 3 тижнем після останньої ін'єкції препарату.



Перед початком та під час кожного циклу терапії слід ретельно контролювати вміст формених елементів крові, звертаючи особливу увагу на число лейкоцитів, гранулоцитів, тромбоцитів та еритроцитів для попередження ускладнень мієлотоксичності. Клінічні наслідки тяжкої мієлосупресії включають лихоманку, інфекцію, сепсис/септичну лихоманку, септичний шок, крововиливи, гіпоксію тканин, і навіть смерть. У разі появи тяжкої інфекції та/або кровотечі слід проводити невідкладне ефективне лікування. При мієлосупресії може знадобитися інтенсивне підтримуюче лікування.

Вторинний лейкоз

У пацієнтів, що отримували антрацикліни, включаючи даунорубіцин, зафіковані випадки вторинного лейкозу з наявністю або відсутністю прелейкемічної фази. Вторинний лейкоз частіше зустрічається, коли такі лікарські засоби застосовують у комбінації з протибластомними препаратами, що пошкоджують ДНК, чи з променевою терапією, у пацієнтів, які попередньо отримували високі дози цитотоксичних препаратів, а також у разі підвищення дози антрациклінів. Латентний період таких лейкозів може становити від 1 до 3 років.

Кардіотоксичність

Кардіотоксичність є одним із головних ризиків лікування із застосуванням даунорубіцину; вона може проявлятися у двох формах: ранній (тобто гострій) та пізній (тобто відстрочений).

- Гострі ефекти: Ці ефекти не залежать від дози і проявляються надшлуночковими аритміями (синусова тахікардія, передчасні скорочення шлуночків, АВ-блокада) та/або неспецифічними відхиленнями на ЕКГ (zmіни хвилі ST-T, низьковольтний комплекс QRS і зубець Т). Також повідомляється про випадки стенокардії, інфаркту міокарда, ендоміокардіального фіброзу та перикардиту/міокардиту. Ці ефекти зазвичай не є предиктивними щодо подальшого розвитку відстроченої кардіотоксичності, рідко мають клінічне значення, і, як правило, їх не беруть до уваги при вирішенні питання щодо припинення лікування із застосуванням даунорубіцину.
- Відстрочені ефекти: може розвинутися застійна кардіоміопатія, особливо після застосування високих кумулятивних доз даунорубіцину, у деяких випадках цей стан може розвинутися під час лікування, але частіше через декілька місяців або років після завершення терапії; клінічним проявом є загальна серцева недостатність, що іноді призводить до смерті пацієнта внаслідок гострої серцевої недостатності. Відстрочена кардіоміопатія проявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка та/або ознаками і симптомами застійної серцевої недостатності, такими як задишка, набряк легенів, периферичні набряки, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, плевральний випіт і ритм галопу. Тяжкість і частота цих побічних ефектів залежать від кумулятивної дози даунорубіцину та являють собою дозолімітуючу токсичність лікарського препарату.

Рекомендується проводити ретельний моніторинг функції серця пацієнтів до, впродовж та після лікування даунорубіцином з метою мінімізації ризику ускладнень з боку серця. Ризик може бути зменшений шляхом регулярного моніторингу фракції викиду лівого шлуночка протягом курсу лікування з швидким припиненням терапії із застосуванням даунорубіцину при перших ознаках порушення функції. Відповідний кількісний метод для повторної оцінки функції серця (оцінки фракції викиду лівого шлуночка) включає радіонуклідну ангіографію (MUGA) або ехокардіографію.

Рекомендують проводити оцінку серцевої функції на базовому рівні за допомогою MUGA або ехокардіографії, особливо у пацієнтів з факторами ризику щодо підвищеної кардіотоксичності. Необхідно проводити повторні дослідження MUGA або ехокардіографії для визначення фракції викиду лівого шлуночка, особливо при застосуванні високих кумулятивних доз антрациклінів. Той самий метод слід застосовувати для оцінки протягом всього періоду подальшого спостереження.

Ризик розвитку серцевої недостатності зростає - при відсутності інших факторів ризику з боку серця - коли загальна кумулятивна доза даунорубіцину перевищує 550 mg/m^2 у дорослих, 300 mg/m^2 у дітей старше 2 років або 10 mg/kg у дітей молодше 2 років.

До факторів ризику кардіотоксичності належать активні або латентні серцевосудинні захворювання, попередня або супутня променева терапія ділянки середостіння/перикарду, попереднє застосування антрациклінів або антрацендіонів, супутнє застосування препаратів, що пригнічують скорочувальну здатність міокарда, або кардіотоксичних лікарських засобів (наприклад, трастузумабу). Антрацикліни, включаючи даунорубіцин, можна застосовувати у



комбінації з іншими кардіотоксичними препаратами виключно за умови ретельного моніторингу серцевої функції пацієнта. Пацієнти, які отримують антрацикліни після терапії іншими кардіотоксичними препаратами, особливо тими, що мають довгий період напіввиведення, такими як трастузумаб, також потенційно мають підвищений ризик розвитку кардіотоксичності. У таких випадках загальну кумулятивну дозу для дорослих 400 mg/m^2 можна перевищувати з максимальною обережністю.

На основі фармакокінетичного аналізу всіх наявних даних популяції, трастузумаб може бути наявним у кровообігу протягом періоду до 7 місяців після припинення лікування трастузумабом. Таким чином, антрацикліни не слід застосовувати протягом періоду до 7 місяців після завершення лікування трастузумабом, якщо це можливо. Якщо лікування проводилося до закінчення зазначеного терміну, рекомендується уважно стежити за серцевою функцією пацієнта.

Пацієнти літнього віку, пацієнти з хворобою серця в анамнезі, маніфестною артеріальною гіпертензією або опроміненням органів грудної клітини, а також діти є більш чутливими до розвитку кардіотоксичності. У таких випадках загальна кумулятивна доза для дорослих не має перевищувати 400 mg/m^2 . У дітей та підлітків рекомендовано проводити довготривале спостереження серцевої функції у зв'язку з підвищеним ризиком ушкодження серця.

Декілька довгострокових досліджень за участі дітей показали, що після терапії антрациклінами можливий розвиток застійних кардіоміопатій з багаторічним латентним періодом та прогресуючим перебігом. Порівняно з дорослими у дітей нижчі загальні кумулятивні дози ймовірно спричиняють клінічно значущі порушення функції серця. Описані довгострокові кардіотоксичні побічні ефекти лікування доксорубіцином та даунорубіцином, зафіковані у 201 дитині. Пацієнти отримували загальну кумулятивну дозу доксорубіцину та/або даунорубіцину $200\text{--}1275 \text{ mg/m}^2$ (медіана 450 mg/m^2), деякі з них також перенесли променеву терапію. За висновками дослідження кардіотоксичність доксорубіцину є подібною до кардіотоксичності даунорубіцину. Порушення насосної функції серця спостерігалося, якщо фракція укорочення на ехокардіограмі складала < 29%, або фракція викиду на радіонуклідній вентрикулограмі становила < 50%, або зниження функції спостерігалося під час фізичного навантаження. Частота порушень функції серця складала 11%, коли кумулятивна доза антрациклінів була нижче 400 mg/m^2 , 28% – при дозі $400\text{--}599 \text{ mg/m}^2$, 47% – при дозі $600\text{--}799 \text{ mg/m}^2$ і 100% у семи пацієнтів, які отримували дозу більше 800 mg/m^2 . Супутня променева терапія підвищувала частоту порушень серцевої функції на фоні застосування будь-якої дози препарату. Дев'ять з 201 обстеженого пацієнта мали симптоми серцевих розладів – серцеву недостатність, порушення провідності та аритмії. У 4 з 9 уражених пацієнтів наведені симптоми вперше виникли через 12–18 років після завершення хіміотерапії.

Цілком ймовірно, що токсичність даунорубіцину та інших антрациклінів або антрацендіонів є адитивною.

Функції печінки

Основним шляхом елімінації даунорубіцину є печінка, а екскреція проходить через жовчовивідні шляхи. Для попередження ускладнень перед початком лікування даунорубіцином рекомендується провести обстеження функції печінки. Показники загального сироваткового білірубіну слід оцінювати до і під час лікування даунорубіцином. У пацієнтів з підвищеним рівнем білірубіну може спостерігатися сповільнення кліренсу препарату із збільшенням загальної токсичності. У цих пацієнтів з порушеннями функції печінки необхідно зменшувати дозу препарату (див. Розділ 4.2) відповідно до рівня білірубіну у сироватці крові. Пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю не слід призначати даунорубіцин (див. розділ 4.3).

Функції нирок

Порушення функції нирок може підвищувати токсичність препарату. Перед початком лікування рекомендується провести обстеження функції нирок. Більш низькі дози рекомендуються у пацієнтів з порушеннями функції нирок (див. розділ 4.2 і 4.3).

Внаслідок масової загибелі лейкозних клітин даунорубічин може спричиняти розвиток гіперурікемії і сечокислої нефропатії з ймовірним порушенням функції нирок, особливо якщо перед початком терапії у пацієнта спостерігалася підвищена кількість лейкоцитів. Ступінь пошкодження залежить від загальної маси пухлини. З наведених причин профілактичне застосування алопуринолу є обов'язковим під час лікування гострого лейкозу (впродовж першого циклу) для попередження пошкоджень каналців та ниркової недостатності. Розвиток ниротичного синдрому є також можливим.

Синдром лізису пухлини



Даунорубіцин може спричинити гіперурикемію внаслідок екстенсивного катаболізму пуринів, що супроводжує швидкий медикаментозно-індукований лізис неопластичних клітин (синдром лізису пухлини). Після початкової фази лікування необхідно оцінити рівні сечової кислоти, калію, кальцію фосфату та креатиніну у крові. Гідратація організму, алкалізація сечі та профілактичне застосування алопуринолу для попередження гіперурикемії допоможуть мінімізувати потенційні ускладнення синдрому лізису пухлини.

Імуносупресивні ефекти

В результаті імуносупресії, що є наслідком застосування даунорубіцину, сприйнятливість до інфекцій збільшується. Введення живих або атенуйованих вакцин пацієнтам з ослабленим імунітетом внаслідок лікування хіміотерапевтичними препаратами, включаючи даунорубіцин, може привести до розвитку серйозних або летальних інфекцій. У пацієнтів, які отримують даунорубіцин, слід уникати щеплень живими вакцинами. Допускається введення вбитих або інактивованих вакцин, але при цьому ймовірна низька імунна відповідь.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Даунорубіцин може викликати нудоту і блювання. В результаті тяжкої нудоти і блювання існує ризик зневоднення організму. Нудоту та блювання можна попередити або полегшити за допомогою відповідної протиблівотної терапії.

У пацієнтів, які отримують даунорубіцин, можуть спостерігатися запалення слизових оболонок (переважно стоматит, рідше – езофагіт). Мукозит/стоматит зазвичай виникають на ранньому етапі після введення препарату і у разі серйозного перебігу впродовж декількох днів прогресують у виразки слизових оболонок. У більшості пацієнтів перелічені побічні ефекти зникають до початку третього тижня терапії.

Загальні розлади та реакції в місці введення ін'екції

Може спостерігатися місцевий флебіт, тромбофлебіт та/або венозний склероз/флебосклероз, особливо якщо даунорубіцин вводять у малу судину або двічі в одну й ту саму вену. Ризик флебіту/тромбофлебіту у місці ін'екції можна звести до мінімуму, дотримуючись рекомендованого методу застосування (див. розділ 4.2).

Екстравазація

Екстравазація препарату Даунобластіна під час внутрішньовенній ін'екції може спричинити місцевий біль, тяжкі ураження тканини (тяжка флегмона, болісні виразки) і некроз тканин. У деяких випадках може знадобитися хірургічне втручання. Може розвинутися незворотне ушкодження тканини. У разі появи ознак або симптомів екстравазації під час внутрішньовенного введення даунорубіцину інфузією препарату слід негайно припинити (див. розділ 4.9).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Аlopеція

Застосування повних доз даунорубіцину майже завжди супроводжується повною алопецією, що вражає волосся бороди, шкіри голови, пахв і лобка. Цей побічний ефект може спричинити занепокоєння у пацієнтів, але це явище зазвичай є оборотним. Зазвичай волосся відростає протягом 2–3 місяців після завершення терапії.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Даунорубіцин пригнічує фертильність. У пацієнтів може спостерігатися аменорея та азооспермія, тяжкість яких є дозо-залежною. Існує ризик незворотних порушень дітородної функції (див. розділ 4.6).

Пацієнти чоловічої та жіночої статі повинні застосовувати методи контрацепції для запобігання запліднення і/або репродукції під час і після лікування даунорубіцином. Рекомендується проведення генетичної консультації, якщо пацієнт бажає мати дітей після завершення лікування.

Цей лікарський засіб містить 3,54 мг (0,154 ммоль) натрію на один мл відновленого розчину. Це слід враховувати у пацієнтів на контролюваній натрієвій дієті.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Даунорубіцин у більшості випадків застосовується у комбінації з іншими цитостатиками. Може розвинутися адитивна токсичність, особливо це стосується кісткового мозку/гематологічних явищ та шлунково-кишкового тракту (див. розділ 4.4). Одночасне застосування даунорубіцину у комбінаційній хіміотерапії з іншими потенційно кардіотоксичними препаратами або променевою терапією ділянки середостіння підвищує кардіотоксичність даунорубіцину. Okрім того, при застосуванні інших супутніх кардіоактивних сполук (наприклад, блокаторів кальцієвих каналів) необхідно проводити ретельний моніторинг серцевої функції пацієнта протягом усієї терапії. Якщо пацієнти отримують або отримували лікарські засоби, що впливають на функцію кісткового



мозку (наприклад, цитостатики, сульфаниламіди, хлорамfenікол, дифенілгідантоїн, похідні амідопірину, антиретровірусні препарати), необхідно враховувати ризик суттєвих розладів гемопоезу. За потреби дозу даунорубіцину слід відкоригувати. Якщо препарат застосовується в комбінації з іншими цитостатиками (наприклад, цитарарабіном, циклофосфамідом), токсична дія даунорубіцину може посилюватися.

Даунорубіцин переважно метаболізується в печінці; одночасне застосування препаратів, які впливають на функцію печінки, може також впливати на метаболізм або фармакокінетику даунорубіцину, відповідно впливаючи на його ефективність та/або токсичність. Одночасне застосування даунорубіцину з потенційно гепатотоксичними лікарськими засобами (наприклад, метотрексатом) може призводити до порушення метаболізму печінки та/або екскреції даунорубіцину через жовчовивідні шляхи, що може привести до підвищення токсичноності лікарського препарату та підсилювати небажані явища даунорубіцину. При одночасному застосуванні інших цитостатиків існує ризик підвищення частоти небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Лікарські засоби, які затримують виведення сечової кислоти (наприклад, сульфаниламіди і деякі діуретики), спричиняють розвиток гіперурикемії, що посилюється при сумісному застосуванні із даунорубіцином.

Слід взяти до уваги, що мукозити ротової порожнини та шлунково-кишкового тракту, які часто спостерігаються на фоні інтенсивної хіміотерапії із застосуванням даунорубіцину, можуть впливати на пероральне застосування і висмоктування супутніх лікарських засобів.

При супутньому застосуванні препаратів, що пригнічують агрегацію тромбоцитів (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти), у пацієнтів з тромбоцитопенією слід враховувати додаткове підвищення ризику кровотеч.

Під час лікування даунорубіцином необхідно уникати введення будь-яких живих вірусних вакцин (див.розділ 4.4).

4.6 Вплив на фертильність, вагітність та лактацію

(Див. розділ 5.3).

Вагітність

У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність препарату (див. розділ 5.3). Як і більшість інших протиракових препаратів, даунорубіцин продемонстрував ембріотоксичний, тератогенний, мутагенний та канцерогенний потенціал у тварин. Згідно з експериментальними даними застосування препарату під час вагітності слід розглядати як потенційну причину патології розвитку плоду. Адекватні та добре контролювані дослідження у вагітних жінок відсутні, однак, декілька жінок, які отримували даунорубіцин впродовж другого та третього триместрів вагітності, народили клінічно здорових дітей.

Даунорубіцин не рекомендується застосовувати під час вагітності за виключенням випадків, коли стан пацієнтки потребує призначення препарату і потенційні переваги виправдовують потенційні ризики для плоду.

Як правило, даунорубіцин не рекомендується призначати вагітним пацієнткам (див. розділ 4.3). Жінкам, які застосовують препарат під час вагітності або завагітніли під час лікування, слід повідомити про потенційну небезпеку терапії для плоду. У таких випадках рекомендується проводити генетичне консультування. У будь-якому випадку кардіологічне обстеження та розгорнутий аналіз крові рекомендується проводити плодам та новонародженим дітям тих матерів, які отримували даунорубіцин під час вагітності.

Лактація

Не зважаючи на те, що інші антрацікліни екскретуються у грудне молоко, невідомо, чи проникає даунорубіцин у грудне молоко жінок. Застосування даунорубіцину матерями під час грудного вигодовування не рекомендується (див. розділ 4.3).

Фертильність

Жінки дітородного віку, що планують терапію даунорубіцином, мають використовувати ефективні засоби контрацепції під час та після терапії із застосуванням даунорубіцину. Жінкам, які планують вагітність після завершення лікування даунорубіцином, рекомендується отримати генетичну консультацію.

Даунорубіцин може спричинити хромосомні порушення в сперматозоїдах людини. Перед лікуванням лікування пацієнтам рекомендується отримати консультацію з приводу консервування енергії у зв'язку з ризиком незворотного безпліддя. Чоловіки, які отримують даунорубіцин, повинні



використовувати ефективні засоби контрацепції для запобігання запліднення і/або репродукції під час лікування і впродовж 6 місяців після його завершення.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами

Даунорубіцин може спричинити епізоди нудоти і блювання, які у деяких випадках можуть впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами.

Не було жодного повідомлення, що мають безпосереднє відношення до впливу лікування даунорубіцином на здатність керувати автомобілем або користуватися механізмами.

4.8 Небажані явища

Небажані явища були об'єднані в одну таблицю та систематизовані відповідно до класифікації Медичного словника для уповноважених регуляторних органів (MedDRA) за класами систем органів та частотою. Частота визначається як дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкі (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідкі ($< 1/10\,000$) та частота невідома (неможливо оцінити на основі існуючих даних).

<i>Клас системи органів MedDRA</i>	<i>Частота</i>	<i>Небажані явища</i>
<i>Інфекції та паразитарні захворювання</i>	Дуже часті	Сепсис/септицемія Інфекції
	Частота невідома	Септичний шок
<i>Доброїкісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісті і політи)</i>	Нечасті	Гострий міелоїдний лейкоз
	Частота невідома	Мієлодиспластичний синдром
<i>Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи</i>	Дуже часті	Недостатність кісткового мозку Лейкопенія Гранулоцитопенія Нейтропенія Тромбоцитопенія Анемія
<i>Розлади з боку імунної системи</i>	Частота невідома	Анафілактичні та анафілактоїдні реакції
<i>Порушення метаболізму та траплення</i>	Частота невідома	Зневоднення Гостра гіперурікемія ^a
<i>Розлади з боку серця</i>	Дуже часті	Кардіоміопатія (з клінічними проявами у вигляді задишки, ціанозу, застійного набряку, гепатомегалії, асциту, плеврального випоту і маніфестної застійної серцевої недостатності)
	Нечасті	Інфаркт міокарда
	Частота невідома	Ішемія міокарда (стенокардія) Ендоміокардіальний фіброз Перикардит/міокардит Суправентрикулярні тахіаритмії (такі як синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, атріовентрикулярна блокада)
<i>Розлади з боку судин</i>	Дуже часті	Крововилив
	Частота невідома	Припливи Шок Тромбофлебіт Флебосклероз ^b



<i>Розлади з боку системи дихання, органів грудної порожнини та середостіння</i>	Частота невідома	Гіпоксія
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>	Дуже часті	Нудота/блювання Діарея Езофагіт Мукозит/стоматит ^c
	Часті	Біль у животі
	Частота невідома	Коліт
<i>Розлади з боку гепатобіліарної системи</i>	Частота невідома	Гепатит Печінкова недостатність
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Дуже часті	Алопеція Еритема Шкірний висип
	Частота невідома	Контактний дерматит Ефект відміни Свербіж Гіперпігментація шкіри та пігментація нігтів Крапив'янка
<i>Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів</i>	Частота невідома	Хроматурія ^d
<i>Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	Частота невідома	Аменорея Азооспермія
<i>Загальні розлади та реакції в місці введення ін'єкцій</i>	Дуже часті	Лихоманка Біль
	Часті	Флебіт у місці інфузії
	Частота невідома	Смерть Гіперпрексія Екстравазація у місці інфузії ^e Озnob
<i>Результати досліджень</i>	Дуже часті	Підвищення рівня сироваткового білірубіну Підвищення рівня аспартатамінотрансферази Підвищення рівня лужної фосфатази
	Часті	Аномальна електрокардіограма (зміни хвилі ST-T, аномальний комплекс QRS, аномальний зубець Т на електрокардіограмі)

^a З можливим порушенням функції нирок, особливо якщо перед початком терапії спостерігалася підвищена кількість лейкоцитів

^b Венозний склероз може виникнути, якщо препарат вводять у малу судину або двічі в одну й ту саму вену.

^c Біль або відчуття печіння, еритема, виразки, кровотеча, інфекція.

^d Червоний колір сечі впродовж 1–2 днів після введення препарату

^e Біль у місці введення інфузії/відчуття печіння, флегмона, виразки шкіри, некроз тканини.

Звітування про потенційні побічні реакції

Дуже важливо повідомляти про потенційні побічні ефекти після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати відстежувати співвідношення користі/ризику застосування препарату. Просимо працівників сфери охорони здоров'я повідомляти про будь-які підозріваний побічні реакції через систему фармаконагляду Іспанії в галузі лікарських препаратів з медичного застосування людьми: <https://www.notificaram.es>.



4.9 Передозування

Передозування та інтоксикація

Дуже високі разові дози даунорубіцину можуть спричинити гостру дистрофію міокарда протягом 24 годин після введення, тяжку міелосупресію (головним чином лейкопенію та тромбоцитопенію) впродовж 10–14 днів після введення, а також токсичні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (головним чином мукозит).

Випадки ушкодження міокарда були зафіковані протягом декількох місяців після передозування антрациклінами.

Лікування інтоксикації

Специфічний антидот невідомий. У разі слабкості серця рекомендується звернутися до кардіолога і припинити лікування даунорубіцином. За наявності вираженої міелосупресії слід розпочинати відповідну підтримуючу терапію залежно від характеру порушення кровотворення. Наприклад, перевести пацієнта до стерильної палати або виконати переливання необхідних елементів крові.

Екстравазація

Паравенозне введення спричинює місцевий некроз і тромбофлебіт. Про введення препарату поза веною свідчить відчуття печіння у місці ін'єкції.

Лікування екстравазації

У випадку екстравазації слід негайно припинити інфузію або ін'єкцію препарату. Спочатку голку залишають на місці і виймають пізніше, після проведення короткої аспірації. На площину шкіри, що вдвічі перевищує уражену ділянку, рекомендується місцево нанести диметилсульфоксид 99% (ДМСО 99%) (4 краплі на 10 см² шкіри); процедуру повторюють тричі на день протягом щонайменше 14 днів. За потреби можна виконати санацію рані. Через суперечливий механізм дії пошкоджену ділянку необхідно охолоджувати (звуження і розширення судин) після нанесення диметилсульфоксиду. Інші методи, що описані в літературних джерелах, є суперечливими і не мають доведеної ефективності.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Цитотоксичні антибіотики та споріднені речовини. Антрацикліни та споріднені речовини. Код ATХ: L01DB02.

Механізм дії

Даунорубіцин являє собою протипухлинний препарат, що виявляє цитотоксичну/антитроліферативну дію за рахунок взаємодії з численними біохімічними і біологічними функціями в клітинах-мішенях. Не зважаючи на те, що точний механізм дії препарату повністю не визначений, передбачається, що він гальмує синтез ДНК та ДНК-залежної РНК шляхом утворення молекулярного комплексу з відповідною ДНК шляхом інтеркаляції планарних кілець між парами основ і розкручування спіралі. Даунорубіцин також може перешкоджати активності полімераз та топоізомераз II, змінюючи регуляцію експресії генів та реакції зменшення ступеню окиснення (з утворенням високореакційних/високотоксичних вільних радикалів). Пряма взаємодія між даунорубіцином та клітиною мембрanoю в результаті зміни подвійного шару на поверхні клітини також є пристрасною. Даунорубіцин виявляє максимальну цитотоксичність у фазі S, однак препарат не є специфічним для певного циклу або фази. Даунорубіцину також приписуються антибактеріальні та імуносупресивні властивості.

Діти

Контрольовані дослідження препарату за участі дітей не проводилися.

В літературі згадується застосування даунорубіцину в схемі лікування гострого лімфобластного лейкозу та гострого міелоїдного лейкозу, які включають дитячі вікові групи. Однак, в результаті проведених досліджень, для того, щоб знайти баланс між збільшенням або підтриманням ефективності та зниженням токсичності, використання даунорубіцину в лікуванні гострого лімфобластного лейкозу та гострого міелоїдного лейкозу у дітей є неоднозначним у клінічній практиці, головним чином в залежності від стратифікації ризику і конкретних умов.

Опубліковані дослідження показують відсутність різниці в профілі безпеки між дітьми та дорослими пацієнтами.



Повідомляється, що даунорубіцин є несумісним з гепарином натрію, що може спричинити утворення осаду у розчині, а також з алюмінієм. Також повідомляється про несумісність, коли гідрохлоридний розчин даунорубіцину змішують з розчином дексаметазону натрію фосфату, азtreонамом, натрію алопуринолом, флударабіном, піперациліном/тазобактамом і амінофіліном. Даунорубіцин може застосовуватись у комбінації з іншими протипухлинними засобами, але його не рекомендується змішувати з іншими препаратами в одному шприці.

6.3 Термін придатності

3 роки.

6.4 Особливі заходи безпеки при зберіганні

Цей лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

З мікробіологічної точки зору, якщо метод відкриття/відновлення/роздедення не виключає ризик мікробіологічного забруднення, продукт повинен бути використаний негайно.

Якщо препарат не використовується негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання бере на себе користувач.

На основі одержаних результатів і параметрів випробування, результати випробування стабільності відновленого розчину із застосуванням ін'єкції натрію хлориду 0,9% показують, що хімічна і фізична стабільність була продемонстрована протягом 72 годин у холодильнику при температурі 2°-8°C.

Для зниження ризику мікробіологічного забруднення рекомендується використовувати відразу після розчинення або відкриття флакону.

6.5 Тип та вміст упаковки

Упакований в прозорий скляний флакон типу I з хлорбутилкаучуковою пробкою та алюмінієвим ковпачком під обкатку та 1 ампула, яка містить 10 мл розчинника.

6.6 Особливі заходи безпеки утилізації та поводження

Приготування розчину - Даунорубіцину гідрохлорид, порошок для ін'єкцій, слід відновити шляхом додавання 10 мл натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %), розчину для ін'єкцій. Приготування розчинів для ін'єкцій слід проводити на спеціальних безпечних робочих місцях. Вміст флакона знаходитьться під негативним тиском для того, щоб звести до мінімуму утворення аерозолів при відновленні; особлива обережність є необхідною при введенні голки: слід уникати вдихання будь-якої кількості аерозолю, що утворюється під час відновлення. Флакон слід обережно струшувати до тих пір, поки препарат повністю не розчиниться. Одержані таким чином розчин містить 2 мг даунорубіцину на мілілітр. Відновлений розчин є стабільним протягом 72 годин у холодильнику при температурі 2°-8°C. Препарат слід використати протягом 24 годин після першого проколу гумової пробки. Не слід застосовувати будь-які залишки розчину. Якщо відновлення проведено так, як зазначено вище, кінцева концентрація відновленого розчину становить 2 мг/мл.

Внутрішньовенне введення – Набирають необхідну дозу відновленого розчину, вводячи її у шприц, що містить 10 натрію хлориду 9 мг/мл і повільно вводять у систему внутрішньовенної інфузії розчину натрію хлориду 0,9% або дектрози 5% для мінімізації ризику екстравазації препарату та переконуються у промиванні вени після введення лікарського засобу. Кінцева концентрація розведеного розчину залежить від дози.

Захисні заходи – Надано наступні рекомендації щодо захисту у зв'язку з токсичністю цієї сполуки:

- Персонал повинен володіти гарною технікою відновлення і поводження з хіміотерапевтичними та протипухлинними засобами.
- Вагітні співробітниці повинні бути відсторонені від роботи з цим препаратом.
- Члени персоналу, які поводяться із даунорубіцином, повинні бути вдягнені у захисний одяг: окуляри, халати, одноразові рукавички і маски.
- Для відновлення повинно бути визначене спеціальне місце (бажано під системою ламінарного потоку). Робоча поверхня повинна бути захищена одноразовими аркушами абсорбуючого паперу з пластиковою основою.
- Всі предмети, що використовуються для відновлення, введення чи очищення, ~~включаючи~~ засобів, повинні бути знищенні шляхом високотемпературного спалювання.



- У разі розсипання або витоку, його слід обробити розбавленим розчином натрію гіпохлориту (1% активного хлору), переважно шляхом замочування, а потім водою.
- Всі матеріали для прибирання повинні бути утилізовані, як зазначено вище.
- При випадковому попаданні на шкіру або в очі їх слід негайно промити великою кількістю води, або мілом та водою, або розчином натрію бікарбонату; слід звернутися за медичною допомогою.
- Завжди слід мити руки після зняття рукавичок.

Процедура ліквідації проливів: Члени персоналу, які беруть участь у підготовці, транспортуванні або введенні цитотоксичних препаратів, повинні бути попереджені і повністю підготовлені до процедури ліквідації проливів. Отже, необхідно мати адекватний і валідований протокол ліквідації проливів в будь-якому місці, де поводяться з цитостатичними препаратами. Рекомендована обробка повинна повністю деградувати препарат без виділення токсичних продуктів. Посуд, що використовується для розведення, або матеріал, який був у контакті з препаратом, слід помістити у поліетиленовий мішок та спалити при температурі 1100°C.

Будь-який невикористаний лікарський засіб та всі матеріали, що з ним контактували, слід утилізувати відповідно до місцевих вимог щодо цитотоксичних препаратів.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Пфайзер, С.Л. (Pfizer, S.L.)

Авда. - де-Еуропа 20 Б

Бізнес-парк Ла Моралеха

28108 Алькобендас (Мадрид).

Іспанія

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

46.427

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ / ПОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Дата першої реєстрації: 27 листопада 1968 р.

Дата останнього поновлення: 30 листопада 2008 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ ДОКУМЕНТА

Березень 2016 р.

Детальна і оновлена інформація на цей препарат є доступною у Іспанському агентстві лікарських препаратів та виробів медичного призначення (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) Веб-сайт: <http://www.aemps.gob.es/>



До Реєстраційного Посвідчення
 № _____
 Наказ МОЗ України
 від _____

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики» (Коротка характеристика лікарського засобу).

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США
 Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна: Актавіс Італія С.п.А., Італія
 Actavis Italy S.p.A., Italy

Даунобластина / Daunoblastina®
 порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, 20 мг



SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Daunoblastina 20 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 20 mg of daunorubicin hydrochloride.

1ml of the reconstituted solution contains 2 mg of daunorubicin hydrochloride.

Excipients with known effect

Each ml of reconstituted solution contains 0.154 mmol (3.54 mg) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

Lyophilized red-orange powder.

The solvent is a transparent and colorless 0.9% (9mg/ml), saline solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Daunorubicin, given alone or in combination with other antineoplastic agents, is indicated to induce remission in acute myelogenous leukemias and acute lymphocytic leukemias.

Daunorubicin, as part of a combination regimen, is indicated for the treatment of acute myelogenous leukemias and acute lymphocytic leukemia in children.

4.2 Posology and method of administration

The treatment should be initiated only under the supervision of physicians experienced in the cancer treatment. Patients should be frequently and carefully monitored during the treatment (see section 4.4).

Posology

The dosage of daunorubicin is usually based on the patient's body surface area (m^2), but in children younger than 2 years of age (or with a body surface area of less than $0.5 m^2$) it is suggested to calculate the dosage on the body weight (kg).

The daunorubicin dose per cycle may differ according to a number of variables, including:

- Whether daunorubicin is used alone or in combination with other cytotoxic drugs or with radiotherapy.
- The age of the patient (children, adults or elderly).
- The patient's tolerability, clinical situation and the patient clinical response to the treatment.

Adult patients

As a single agent:

- The recommended daily dose of daunorubicin as a single agent for the first course of remission induction in adult patients with acute myelogenous leukemia and acute



lymphocytic leukemia is 60 mg/m² to be repeated on three successive days. For the subsequent courses of induction (to be given every 3-4 weeks according to the bone marrow situation and blood cell counts), daunorubicin is recommended at the same daily dose but for only 2 consecutive days.

In combination treatments:

- In standard combination treatments, the recommended daily dose of daunorubicin is 45 mg/m² to be given according to the schedule outlined above.

Paediatric population

The daunorubicin dosage for children (over 2 years) is usually calculated based on the body surface area and adjusted to meet the individual requirements of each patient, on the basis of the clinical response and the patient's hematological status. Courses may be repeated after 3 to 6 weeks.

Current specialised protocols and guidelines should be consulted for an appropriate treatment regimen. For children over 2 years, the maximum cumulative dose is 300 mg/m².

For children under 2 years of age (or below the 0.5 m² body surface area), the maximum cumulative dose is 10 mg/kg.

Elderly patients

In patients over 65 years, it might be necessary to reduce the dose of daunorubicin to 45 mg/m² when administered as a single agent and to 30 mg/m² in combination regimens.

Hepatic impairment

The daunoblastina (daunorubicin) dosage should be reduced in patients with impaired hepatic function in order to avoid an increase in overall toxicity. Dose reductions are recommended in patients with the following serum chemistry values:

- Daunorubicin should not be administered to patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Grade C [total score 10-15] – see section 4.3).
- For patients with mild to moderate hepatic impairment Child-Pugh Grade A [total score 5-6] and Grade B [total score 7-9], dose reductions are recommended base on the following serum bilirubin values:
 - patients with bilirubin level from 1.2 to 3 mg/dL: one half of the recommended starting dose
 - patients with bilirubin level >3 mg/dL: one fourth of recommended starting dose

Renal impairment

For patients with moderate renal impairment, glomerular filtration rate (GFR) between 10-20 mL/min or serum creatinine approximately 3.4-7.9 mg/dL, the daunorubicin dose should be reduced by one half (see section 4.3).

Method of administration

Daunoblastina is administered by intravenous route only (see section 6.6).

Daunoblastina (daunorubicin) is not active by oral route and should not be administered by the intramuscular, subcutaneous or intrathecal routes. Daunorubicin should be administered only by intravenous injection; it is recommended that daunorubicin be injected into the tube of a freely flowing intravenous infusion of 0.9% (9mg/ml) sodium chloride or 5% (50 mg/ml) dextrose solution after ensuring that the needle is checked for correct insertion in the vein. This procedure reduces the risk of drug extravasation and ensures that the vein is flushed after administration (see section 6.6). The infusion period may range from 2-3 minutes up to 30-45 minutes, depending on the dose to be administered and vein caliber. A direct push injection is not recommended due to the risk of extravasation, which may occur even in the presence of adequate blood return upon needle aspiration (see section **Error! Reference source not found.Ошибка! Источник ссылки не найден.**).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.6.
- Hypersensitivity to other anthracyclines or anthracenediones.
- Persistent myelosuppression.



- Severe infections.
- Severe hepatic impairment [Child-Pugh Grade C (total score 10-15)] or renal (GFR <10 mL/min or serum creatinine > 7.9 mg/dL).
- Heart failure.
- Recent myocardial infarction.
- Severe arrhythmias.
- Earlier treatments with maximum cumulative doses of daunorubicin (500–600 mg/m² in adults, 300 mg/m² in children of 2-years old or older, 10 mg/kg of body weight in children under the age of 2) or other cardiotoxic anthracyclines. In these cases, the risk of life-threatening cardiac damage increases notably (see section 4.4).
- Pregnancy and lactation (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Special warnings

Avoid contact with skin and mucous membranes when handling daunorubicin. Due to the mutagenic and carcinogenic potential of daunorubicin, doctors and nurses should take strict precautions while handling the medication. Special precaution is also recommended in the case of contact with the stool and vomit of patients because it may contain daunorubicin or an active metabolite. Pregnant health care personnel should avoid contact with cytostatic agents.

Precautions

Daunorubicin should be administered only under the supervision of physicians experienced in the use of cytotoxic therapy.

Patients should recover from acute toxicities of prior cytotoxic treatment (such as stomatitis, neutropenia, thrombocytopenia, and generalized infections) before beginning treatment with daunorubicin. Patients should be frequently carefully monitored during treatment (see section 4.4).

The initiation of treatment with daunorubicin requires close surveillance of the patient and the patient's analytical parameters. Consequently, hospitalization of patients during at least the first phase of treatment is recommended.

Blood cell counts and liver and kidney function tests should be performed before every cycle of treatment with daunorubicin.

During treatment with daunorubicin, special care should be taken in patients who have received, are receiving or are going to receive radiotherapy because daunorubicin increases the risk of local reactions in the irradiated area (radiation recall reaction). Previous radiotherapy of the mediastinal area increases the cardiotoxicity of daunorubicin.

Severe pancytopenia or isolated leuko- or thrombocytopenia is a contraindication for the use of daunorubicin. Other related contraindications are severe cardiac arrhythmias, particularly ventricular tachycardia, or arrhythmias with relevant hemodynamic effects and clinically evident heart failure (included in the history of the patient), myocardial infarction, severe renal and hepatic disorders, pregnancy, and poor general condition of the patient. The physician shall weigh the benefits against the risks and decide on the treatment for each patient individually.

After the administration of daunorubicin and due to its immunosuppressive effect, uncontrolled infections, especially of viral origin (*Herpes zoster*), may be exacerbated and become life-threatening.

Hematopoietic system

The evaluation of response based on bone marrow cellularity status should guide daunorubicin treatment. Myelosuppression occurs in all patients given a therapeutic dose of daunorubicin. The reversible bone marrow depression is dose dependent and courses mainly with leukopenia, granulocytopenia (neutropenia) and thrombocytopenia. Anemia appears less frequently. The low level (nadir) usually occurs between 8 and 10 days after the start of drug administration, but cell counts



generally return to pre-treatment levels between the second and third weeks after the last injection is administered.

In order to avoid complications derived from myelotoxicity, the hematologic profile should be closely assessed before and during each cycle of therapy, with special attention to the leukocyte, granulocyte, platelet and erythrocyte counts. The clinical consequences of severe myelosuppression include fever, infection, sepsis/septicemia, septic shock, hemorrhage, tissue hypoxia, and even death. It is important to provide rapid and effective treatment if a severe infection and/or hemorrhagic episode occurs. Myelosuppression may require intensive support treatment.

Secondary leukemia

Secondary leukemia, with or without a preleukemic phase, has been reported in patients treated with anthracyclines, including daunorubicin. Secondary leukemia is more common when such drugs are given in combination with DNA-damaging antineoplastic agents, or in combination with radiotherapy, when patients have been heavily pre-treated with cytotoxic drugs, or when the anthracycline dosage has been escalated. These leukemias may have a latency period of 1 to 3 years.

Cardiotoxicity

Cardiotoxicity is one of the most important risks of the treatment with daunorubicin, that may be manifested in two ways, by early (i.e., acute) or late (i.e., delayed) events.

- Acute effects: These effects are non dose-dependent and manifested by supraventricular arrhythmias (sinus tachycardia, premature ventricular contractions and atrioventricular block and/or non-specific electrocardiographic effects (ST-T wave changes, low-voltage QRS complex, T waves). Cases of angina pectoris, myocardial infarction, endomyocardial fibrosis and pericarditis/myocarditis have been reported. These effects do not usually predict the subsequent development of delayed cardiotoxicity, are rarely of clinical importance, and are generally not taken into consideration for discontinuing daunorubicin treatment.
- Delayed effects: congestive cardiomyopathy may develop, especially after the administration of cumulative doses of daunorubicin, and sometimes may occur during treatment and frequently several months or years after completing treatment, and is manifested clinically by overall heart failure that occasionally leads to death from acute heart failure. Delayed cardiomyopathy is manifested by reduced left ventricular ejection fraction and/or signs and symptoms of congestive heart failure, such as dyspnea, pulmonary edema, peripheral edema, cardiomegaly and hepatomegaly, oliguria, ascites, pleural effusion and gallop rhythm. The severity and frequency of these adverse effects depend on the cumulative dose of daunorubicin and represent the dose-limiting toxicity of the drug.

Cardiac function should be assessed before patients undergo treatment with daunorubicin and must be monitored throughout therapy and after therapy to minimize the risk of cardiac complications. The risk may be decreased by regularly monitoring the left ventricular ejection fraction during the course of treatment with prompt discontinuation of daunorubicin at the first sign of impaired function. The appropriate quantitative method for repeated assessment of cardiac function (evaluation of the left ventricular ejection fraction) includes multi-gated radionuclide angiography (MUGA) or echocardiography.

A baseline cardiac evaluation with an electrocardiogram and either MUGA or echocardiography is recommended, especially in patients with risk factors for increased cardiotoxicity. Repeated MUGA or echocardiography determinations of left ventricular ejection fraction should be performed, particularly with higher cumulative anthracycline doses. The same technique should be used for assessment throughout follow-up.

The risk of developing congestive heart failure increases - in the absence of other cardiac risk factors - when the total cumulative dose of daunorubicin exceeds 550 mg/m^2 in adults, 300 mg/m^2 in children more than 2 years of age, or 10 mg/kg in children under the age of 2 years of age.

Risk factors for cardiac toxicity include active or dormant cardiovascular disease, prior or concomitant radiotherapy to the mediastinal/pericardial area, previous therapy with other anthracyclines or



anthracenediones, and concomitant use of drugs with the ability to suppress cardiac contractility or other cardiotoxic drugs (e.g., trastuzumab). Anthracyclines, including daunorubicin, should not be administered in combination with other cardiotoxic agents unless the patient's cardiac function is closely monitored. Patients receiving anthracyclines after treatment with other cardiotoxic agents, especially those with a prolonged half-life like trastuzumab, may also be at an increased risk of developing cardiotoxicity. Under these conditions, cumulative doses of 400 mg/m^2 in adults should be exceeded only with extreme caution.

Based on population pharmacokinetic analysis of all available data, trastuzumab may persist in the circulation for up to 7 months after stopping trastuzumab treatment. Therefore, anthracyclines should not be administered up to 7 months after the finalization of trastuzumab treatment when possible. If this treatment was administered before this period, it is recommended to monitor the patient cardiac function carefully.

Elderly patients, patients with a history of heart disease, overt arterial hypertension or thoracic irradiation, and children are more susceptible to cardiac toxicity. Under these conditions, the total cumulative dose should not be more than 400 mg/m^2 in adults. Due to the increased risk of cardiac damage in children and adolescents, long-term follow-up of cardiac function is recommended.

Several long-term studies in children suggest that congestive cardiomyopathy may appear after treatment with anthracyclines, with a latency period and progressive course over many years. In comparison with adults, lower total cumulative doses probably lead to clinically relevant cardiac dysfunction in children. Long-term adverse cardiotoxic effects of treatment with doxorubicin and daunorubicin have been described in 201 children. The patients received a total cumulative dose of doxorubicin and/or daunorubicin of 200 to 1275 mg/m^2 (median 450 mg/m^2) and some of them also received irradiation. It was assumed that the cardiotoxicity of doxorubicin was similar to that of daunorubicin. Impaired cardiac pump function was observed if the shortening fraction in the echocardiogram was <29% or the ejection fraction in the radionuclide ventriculogram was <50% or a decrease was observed after physical exercise. The incidence of disorders in cardiac function was 11% when the cumulative dose of anthracyclines was less than 400 mg/m^2 , 28% with doses of 400 to 599 mg/m^2 , 47% with doses of 600 to 799 mg/m^2 and 100% in seven patients who had received more than 800 mg/m^2 . Treatment with additional irradiation increased the incidence of cardiac dysfunction in each dose interval. Of the 201 patients examined, 9 also had cardiac symptoms such as heart failure, conduction disorders and arrhythmias. In 4 of the 9 patients affected, the symptoms appeared for the first time from 12 to 18 years after chemotherapy concluded.

It is likely that the toxicity of daunorubicin and other anthracyclines or anthracenediones is additive.

Hepatic function

The major route of elimination of daunorubicin is the liver system and the excretion follows the biliary route. Liver function should be evaluated before beginning treatment with daunorubicin in order to avoid complications. Serum total bilirubin should be evaluated before and during treatment with daunorubicin. Patients with elevated bilirubin may experience slower clearance of drug with an increase in overall toxicity. In these patients with impaired liver function, a reduction in dose (see section 4.2) based on serum bilirubin levels is required. Patients with severe hepatic impairment should not receive daunorubicin (see section 4.3).

Renal function

An alteration in renal function can induce increased toxicity. Renal function should be evaluated before initiating treatment. Lower doses are recommended in patients with impaired renal function (see sections 4.2 and 4.3).

As a consequence of the massive die-off of leukemia cells, daunorubicin can induce hyperuricemia and uric acid nephropathy, together with possible impairment of renal function, especially when the pre-treatment white blood cell count is high. The extent of the damage produced depends on the total tumor mass. For these reasons, prophylactic administration of allopurinol is necessary in the treatment



of acute leukemia (first cycle) to prevent tubular damage and renal failure. Nephrotic syndrome may also develop.

Tumor Lysis Syndrome

Daunorubicin may induce hyperuricemia as a consequence of the extensive purine catabolism that accompanies rapid drug-induced lysis of neoplastic cells (tumor-lysis syndrome). Blood uric acid levels, potassium, calcium phosphate, and creatinine should be evaluated after initial treatment. Hydration, urine alkalinization, and prophylaxis with allopurinol to prevent hyperuricemia may minimize potential complications of tumor-lysis syndrome.

Immunosuppressant Effects

As a result of immunosuppression produced by daunorubicin, the susceptibility to infections increased. Administration of live or live-attenuated vaccines in patients immunocompromised by chemotherapeutic agents including daunorubicin, may result in serious or fatal infections. Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving daunorubicin. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

Gastrointestinal disorders

Daunorubicin may cause nausea and vomiting. Severe nausea and vomiting may produce dehydration. Nausea and vomiting can be prevented or alleviated by the administration of appropriate antiemetic therapy.

Mucositis (mainly stomatitis, less often esophagitis) may occur in patients undergoing daunorubicin therapy. Mucositis/stomatitis generally appears early after drug administration and, if severe, may progress over a few days to mucosal ulcerations. Most patients recover from this adverse event by the third week of therapy.

General disorders and administration site conditions

Local phlebitis, thrombophlebitis and/or venous sclerosis/phlebosclerosis may occur, especially if daunorubicin is administered in a small vessel or repeated injections are given in the same vein. Following recommended administration procedures can minimize the risk of phlebitis/thrombophlebitis in the injection site (see section 4.2).

Extravasation

Extravasation of daunorublastina during intravenous injection may produce local pain, severe tissue lesions (severe cellulitis, painful ulceration) and tissue necrosis. Some cases may require surgery. Irreversible tissue damage may occur. Should signs or symptoms of extravasation occur during intravenous administration of daunorubicin, the drug infusion should be immediately stopped (see section 4.9).

Skin and subcutaneous tissue disorders. Alopecia

With complete doses of daunorubicin, complete alopecia occurs almost always, affecting the growth of the hair of the beard, scalp, armpits and pubis. This side effect can cause anxiety in patients but is generally reversible. The hair grows again, usually two to three months after treatment ends.

Reproductive system and breast disorders

Daunorubicin inhibits fertility. Amenorrhea and azoospermia of dose-dependent severity may occur. Irreversible fertility disorders may occur (see section 4.6). Male and female patients should both use contraceptive methods to prevent conception and/or reproduction during and after treatment with daunorubicin. Genetic counseling is recommended if the patient wishes to have children after treatment ends.

This medicinal product contains 3.54 mg (0,154 mmol) sodium per ml of reconstituted solution. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.



4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Daunorubicin is mainly used in combination with other cytotoxic drugs. Additive toxicity may occur, especially with regard to bone marrow/hematological and gastrointestinal effects (see section 4.4). The use of daunorubicin in combination chemotherapy with other potentially cardiotoxic drugs or radiotherapy in the mediastinal area increases the cardiotoxicity of daunorubicin. In addition, the concomitant use of other cardioactive compounds (e.g., calcium channel blockers) requires the monitoring of cardiac function throughout treatment. If patients are treated or have been treated with drugs that act on the bone marrow (e.g., cytostatic agents, sulfonamides, chloramphenicol, diphenylhydantoin, amidopyrine derivatives and antiretroviral agents) the possibility that important hematopoietic disorders may occur should be considered. The daunorubicin dose should be modified if necessary. If daunorubicin is combined with other cytostatic agents (e.g., cytarabine, cyclophosphamide), the toxic effects of treatment may be potentiated.

Daunorubicin is metabolized mainly in the liver; the concomitant use of drugs that affect liver function may also influence the metabolism or pharmacokinetics of daunorubicin and thus affect the effectiveness and/or toxicity of this drug. The concomitant administration of daunorubicin with potentially hepatotoxic medications (e.g., methotrexate) can produce a disturbance in the hepatic metabolism and/or biliary excretion of daunorubicin, which could lead to increased toxicity of the medication and might potentiate the adverse effects of daunorubicin. The concomitant administration of daunorubicin with other cytostatic agents increases the risk of gastrointestinal adverse effects. Medications that delay the excretion of uric acid (e.g., sulfonamides and some diuretics) can cause hyperuricemia that is potentiated with the concomitant use of daunorubicin.

Consideration should be taken generally that the oral intake and absorption of drugs may be significantly affected by the oral and gastrointestinal mucositis that often occurs due to the intensive chemotherapy treatment containing daunorubicin.

In patients with thrombocytopenia, an additional increase in the risk of hemorrhage should be expected when daunorubicin is administered concomitantly with platelet aggregation inhibitors (acetylsalicylic acid).

Live virus vaccines should not be administered during treatment with daunorubicin (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

(See section 5.3).

Pregnancy

Studies in animals have demonstrated the toxicity of daunorubicin on reproduction (see section 5.3). Like most anticancer drugs, daunorubicin has shown embryotoxic, teratogenic, mutagenic and carcinogenic potential in animals. According to experimental data, the drug must be considered as a potential cause of fetal malformations when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, although a few women who received daunorubicin during the second and third trimesters of pregnancy have delivered apparently normal infants.

Daunorubicin should be used during pregnancy only if the patient requires daunorubicin treatment and the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

As a general rule, it is recommended that daunorubicin not be administered to patients who are pregnant (see section 4.3). If the drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving the drug, the woman should be informed of the potential hazard to the fetus. Genetic counseling is recommended. In any case, a cardiologic examination and blood cell counts in the fetuses and newborns of mothers who have received daunorubicin during pregnancy are recommended.



Lactation

Although other anthracyclines are excreted in maternal milk, it is not known whether daunorubicin is excreted in human milk. It is recommended that daunorubicin not be administered to mothers who are breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

Women of child-bearing potential who have to undergo daunorubicin therapy should use effective contraceptive methods during and after treatment with daunorubicin. Genetic counseling is recommended for all women who wish to become pregnant after completing treatment with daunorubicin.

Daunorubicin might induce chromosomal damage in human spermatozoa. It is recommended that all patients be advised to conserve semen before starting daunorubicin treatment because it may produce irreversible infertility. Men undergoing treatment with daunorubicin should use effective contraceptive methods to prevent conception and/or reproduction during and up to 6 months after treatment.

4.7 Effects on the ability to drive vehicles and use machinery

Daunorubicin can cause episodes of nausea and vomiting that in some cases may impair the capacity to drive vehicles and use machinery.

There have been no reports explicitly relating to effects of daunorubicin treatment on the ability to drive or use machinery.

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects have been combined in a single table and organized according to the MedDRA convention for classification by system organ classes and frequency. Frequencies have been defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100, < 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10,000, < 1/1000$), very rare ($< 1/10,000$) and frequency not known (cannot be estimated from available data).

<i>MedDRA system organ class</i>	<i>Frequency</i>	<i>Undesirable effects</i>
<i>Infections and infestations</i>	Very common	Sepsis/septicemia Infection
	Frequency not known	Septic shock
<i>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)</i>	Uncommon	Acute myelogenous leukemia
	Frequency not known	Myelodysplastic syndrome
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Very common	Bone marrow failure Leukopenia Granulocytopenia Neutropenia Thrombocytopenia Anemia
<i>Immune system disorders</i>	Frequency not known	Anaphylactic and anaphylactoid reactions
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Frequency not known	Dehydration Acute hyperuricemia ^a
<i>Cardiac disorders</i>	Very common	Cardiomyopathy (clinically manifested by dyspnea, cyanosis, peripheral edema, hepatomegaly, ascites, pleural effusion and overt congestive heart failure)



	Uncommon	Myocardial infarction
	Frequency not known	Myocardial ischemia (angina) Endomyocardial fibrosis Pericarditis/ myocarditis Supraventricular tachyarrhythmias (such as tachycardia sinus, ventricular extrasystoles, atrioventricular block)
<i>Vascular disorders</i>	Very common	Hemorrhage
	Frequency not known	Flushing Shock Thrombophlebitis Phlebosclerosis ^b
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Frequency not known	Hypoxia
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Very common	Nausea/vomiting Diarrhea Esophagitis Mucositis/stomatitis ^c
	Common	Abdominal pain
	Frequency not known	Colitis
<i>Hepatobiliary disorders</i>	Frequency not known	Hepatitis Hepatic insufficiency
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Very common	Alopecia Erythema Skin rash
	Frequency not known	Contact dermatitis Rebound effect Pruritus Skin hyperpigmentation and nail pigmentation Urticaria
<i>Renal and urinary disorders</i>	Frequency not known	Chromaturia ^d
<i>Reproductive system and breast disorders</i>	Frequency not known	Amenorrhea Azoospermia
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Very common	Fever Pain
	Common	Infusion site phlebitis
	Frequency not known	Death Hyperpyrexia Infusion site extravasation ^e Chills
<i>Investigations</i>	Very common	Increased serum bilirubin levels Increased aspartate aminotransferase levels Increased alkaline phosphatase levels
	Common	Abnormal electrocardiogram (electrocardiogram ST-T wave change, electrocardiogram QRS complex abnormal, electrocardiogram abnormal T wave)

^a With possible impairment of renal function, especially in the presence of elevated pre-treatment white blood cell counts



6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Vial containing powder:

Mannitol

Solvent ampoule:

Sodium chloride

Water for injection

6.2 Incompatibilities

Daunorubicin has been reported to be incompatible with heparin sodium, which might cause the drug to precipitate in the solution, and with aluminum. Incompatibility has also been reported when a daunorubicin hydrochloride solution is mixed with a solution of dexamethasone sodium phosphate, aztreonam, allopurinol sodium, fludarabine, piperacillin/tazobactam and aminophylline. Daunorubicin can be used in combination with other antitumor agents, but it is not recommended that it be mixed with other drugs in the same syringe.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbiological contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

On the basis of the results obtained and the parameters tested, the results of stability testing on reconstituted solution with 0.9% Sodium Chloride Injection, show that chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 72 hours in a refrigerator at both 2°-8°C.

To reduce the risk of microbiological contamination it is recommended to be used immediately after reconstitution or opening of the vial. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

On the basis of the results obtained and the parameters tested, the results of stability testing on reconstituted solution with 0.9% Sodium Chloride, show that chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 72 hours in a refrigerator at both 2°-8°C.

6.5 Nature and contents of container

Packaged in colourless glass vial Type I, with chlorobutyl rubber stopper aluminum-capsulated and 1 ampoule containing 10 ml solvent.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation of the solution - Daunorubicin hydrochloride powder for injection should be reconstituted by adding 10 mL of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection. Preparation of the solutions for injection should take place on special safety benches. The vial content is under negative pressure to minimize aerosol formation during reconstitution; particular care is needed when the needle is inserted: inhalation of any aerosol produced during reconstitution must be avoided. The vial should be gently shaken until the drug is completely dissolved. The resultant solution contains 2 mg of daunorubicin per milliliter. The reconstituted solution is stable for 72 hours in a refrigerator at both 2°-8°C. The drug should be used within 24 hours of first penetration of the rubber stopper. Discard any unused



solution. If it is reconstituted as indicated above, the final concentration of the reconstituted solution is 2 mg/mL.

Intravenous administration – The required dose of the reconstituted solution is extracted by inserting it into a syringe containing 10 of sodium chloride 9 mg/ml and slowly injected into the tubing of a freely flowing intravenous infusion of 0.9% sodium chloride or 5% dextrose to minimize the risk of drug extravasation and make sure that the vein is flushed after the administration of the drug. The final concentration of the diluted solution depends on the dose.

Protective measures – The following protective recommendations are given due to the toxic nature of the compound:

- Personnel should be trained in good technique for reconstitution and handling of chemotherapy and antineoplastic agents.
- Pregnant staff should be excluded from working with this drug.
- Personnel handling daunorubicin should wear protective clothing: goggles, gowns and disposable gloves and masks.
- A designated area should be defined for reconstitution (preferably under a laminar flow system). The work surface should be protected by disposable, plastic-backed, absorbent paper.
- All items used for reconstitution, administration or cleaning, including gloves, should be placed in high-risk waste-disposal bags for cytotoxic agents to be destroyed at high-temperature incineration.
- Spillage or leakage should be treated with diluted sodium hypochlorite (1% available chlorine) solution, preferably by soaking, and then with water.
- All cleaning materials should be disposed of as indicated previously.
- Accidental contact with the skin or eyes should be treated immediately by copious lavage with water, or soap and water, or sodium bicarbonate solution; medical attention should be sought.
- Always wash hands after removing gloves.

Spill procedure: The personnel involved in the preparation, transport or administration of cytotoxic products must be warned and fully trained in the procedure of handling spills. Consequently, it is imperative to have an adequate and validated protocol for managing spills in any place where cytotoxic drugs are handled. The recommended treatment should completely degrade the drug without releasing toxic products. The utensils used for the dilution or the material in contact with the drug should be introduced in a polyethylene bag and incinerated at 1100°C.

Disposal of the unused medicinal product and all the materials that have been in contact with it should be guided by local cytotoxic agent's regulations.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa 20 B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid).
Spain

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

46.427

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 27 November 1968

Date of latest renewal: 30 November 2008.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Marzo 2016

- Detailed and updated information on this medicine is available on the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Web site: <http://www.aemps.gob.es/>



До Реєстраційного Посвідчення
 № _____
Наказ МОЗ України
 від _____

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики» (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта).

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США
 Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна: Актавіс Італія С.п.А., Італія
 Actavis Italy S.p.A., Italy

Даунобластина / Daunoblastina®
 порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, 20 мг



Daunoblastina 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Hidrocloruro de daunorubicina

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Daunoblastina y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Daunoblastina
3. Cómo usar Daunoblastina
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Daunoblastina
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Daunoblastina y para qué se utiliza

Daunoblastina es un antibiótico anticanceroso que pertenece al grupo de las antraciclinas y se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres. Este medicamento se administra por vía intravenosa. Daunoblastina actúa inhibiendo el ciclo celular, impidiendo la proliferación de células cancerígenas.

Adultos:

Daunoblastina puede utilizarse sola o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de leucemias (cáncer de la médula ósea) como la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoide aguda.

Daunoblastina únicamente le será recetado por un médico con experiencia en medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Niños:

Daunoblastina en combinación con otros medicamentos puede usarse en niños con leucemias (cáncer en la sangre) como son la leucemia linfoide aguda y la leucemia mieloide aguda.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona Daunoblastina o por qué este medicamento le ha sido recetado, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Daunoblastina

No use Daunoblastina:

- Si es alérgico al hidrocloruro de daunorubicina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o a otros agentes anticancerosos del mismo grupo.
- Si padece una alteración persistente de su sistema inmunológico (alterada la capacidad de combatir infecciones o enfermedades).
- Si tiene una infección grave.
- Si tiene o ha tenido problemas graves de hígado o riñón.
- Si tiene problemas cardíacos graves (insuficiencia cardiaca, arritmias) o ha sufrido un infarto recientemente.
- Si ha recibido tratamiento con dosis altas de daunorubicina u otros medicamentos del mismo grupo.
- Si está embarazada o sospecha que pudiera estarlo.
- Si está amamantando a su hijo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Daunoblastina.

- Si tiene una infección no controlada producida por un virus.



- Si ha recibido, está recibiendo o va a recibir radioterapia, ya que tiene mayor riesgo de reacciones locales. Además, si ha recibido radioterapia en zonas próximas al corazón, pueden aumentar los efectos tóxicos del medicamento sobre el corazón.
- Si ha recibido tratamiento previo con algún medicamento para tratar el cáncer y tiene pequeñas úlceras en la boca (estomatitis), presenta disminución de un tipo de glóbulos blancos (neutropenia), disminución de plaquetas (trombocitopenia) o infecciones generalizadas.
- Si durante el tratamiento presenta una alteración grave de la médula ósea acompañada de disminución de los glóbulos blancos (leucopenia, neutropenia) y disminución de plaquetas (trombocitopenia).
- Si durante tratamiento presenta anemia.
- Si tiene o ha tenido problemas de corazón. Los pacientes de edad avanzada y los niños son más sensibles a los efectos perjudiciales de este medicamento sobre el corazón.
- Si ha recibido tratamiento con otras antraciclinas o antracenodionas.
- Si está en tratamiento con otros medicamentos capaces de suprimir la contracción del corazón o con medicamentos que sean perjudiciales para el corazón.
- Si tiene o ha tenido problemas de hígado.
- Si tiene o ha tenido problemas de riñón.
- Si durante el tratamiento aumentan los niveles de ácido úrico en sangre. Debido a que Daunoblastina puede producir un aumento de los niveles de ácido úrico en sangre, su médico puede llevar a cabo algunas medidas que reduzcan al mínimo las posibles complicaciones.
- Si tiene que ser vacunado mientras está en tratamiento con este medicamento, ya que no se deben administrar vacunas de virus vivos o atenuados y además la respuesta a las vacunas muertas o inactivadas puede verse disminuida.
- Si tiene náuseas y vómitos. Debido a que Daunoblastina puede producir náuseas y vómitos, su médico le puede administrar antes del tratamiento algún medicamento para prevenirlos y/o para reducir su incidencia e intensidad.
- Si está en tratamiento o ha estado en tratamiento con Daunoblastina, debe utilizar métodos contraceptivos eficaces.

Si se encuentra en cualquiera de los casos descritos anteriormente, consulte con su médico antes de empezar a usar Daunoblastina. Su médico le controlará regularmente su estado para comprobar si Daunoblastina está teniendo el efecto esperado.

Daunoblastina puede producir la caída completa del cabello (alopecia) incluyendo el pelo de la barba, el vello axilar y púbico. Este efecto adverso generalmente es reversible, volviendo a crecer pelo a los dos o tres meses de la finalización del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento y mientras esté en tratamiento con Daunoblastina, su médico le puede realizar análisis de sangre de forma periódica y análisis del funcionamiento del corazón, del hígado y/o del riñón.

Uso de Daunoblastina con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Es posible que puedan aumentar los efectos adversos o modificar la acción de otros medicamentos como por ejemplo los que se utilizan para el tratamiento del cáncer, alteraciones del corazón, aquellos que pueden afectar a la médula ósea y a la función del hígado, los medicamentos que alteran la eliminación del ácido úrico y los antiagregantes plaquetarios. No se deben administrar determinados tipos de vacunas durante el tratamiento con Daunoblastina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.



Su médico le informará de los riesgos potenciales de utilizar Daunoblastina durante el embarazo.

Se deben tomar medidas anticonceptivas eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento con Daunoblastina y después de finalizarlo. Esta norma es aplicable a los pacientes de ambos sexos. Si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento, se recomienda el consejo genético.

Si está amamantando a su hijo, informe a su médico. No debe utilizar Daunoblastina si está dando el pecho a su hijo.

Conducción y uso de máquinas

Daunoblastina puede causar náuseas y vómitos lo que en algunos casos puede alterar la capacidad para conducir o manejar máquinas.

Daunoblastina contiene sodio

Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 3,54 mg (0,154 mmol) de sodio por ml de solución reconstituida.

3. Cómo usar Daunoblastina

Su médico establecerá la dosis y duración del tratamiento más adecuada, de acuerdo a su estado y a la respuesta al tratamiento.

Su médico le indicará el número de ciclos de tratamiento que usted necesita.

Si recibe más Daunoblastina de la que debiera

Aunque no es probable, si usted recibiera más Daunoblastina de la que debiera, podrían aparecer efectos adversos del medicamento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Infecciones, infección generalizada (sepsis/septicemia).
- Alteración del funcionamiento normal de la médula ósea, disminución del número de glóbulos rojos (anemia), disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia y leucopenia), disminución del número de plaquetas (trombocitopenia), disminución del número de granulocitos (granulocitopenia).
- Alteración de la musculatura del corazón (cardiomiopatía) que puede manifestarse por: respiración difícil (disnea), coloración azulada de la piel (cianosis), acumulación de líquido en los tobillos, los pies y las piernas (edema periférico), aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia), acumulación de líquido en el abdomen (ascitis), acumulación de líquido en la cavidad pleural (derrame pleural), pérdida de la capacidad del corazón para bombear sangre (insuficiencia cardiaca congestiva).
- Hemorragias.
- Diarrea, inflamación del esófago (esofagitis), inflamación de la mucosa de la boca (mucositis/estomatitis), náuseas/vómitos.
- Caída del cabello (alopecia), enrojecimiento de la piel (eritema), erupción en la piel.
- Fiebre.
- Dolor.
- Elevaciones de algunas sustancias en sangre como la bilirrubina, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina.

Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Dolor en el abdomen, inflamación de la vena en la que se realiza la administración del medicamento (flebitis en el lugar de la perfusión), alteraciones en el electrocardiograma

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) incluyen:

- Leucemia mieloide aguda, infarto de miocardio.



Los efectos adversos de frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- Shock producido por una infección grave (shock séptico).
- Síndrome mielodisplásico.
- Reacción alérgica grave (anafilaxia), reacciones de tipo alérgico.
- Deshidratación, aumento importante del ácido úrico en sangre (hiperuricemia aguda).
- Inflamación y engrosamiento del tejido del corazón (fibrosis endomiocárdica), dolor en el pecho que se sufre cuando el aporte de sangre al corazón es insuficiente (angina de pecho), inflamación de la membrana que recubre el corazón (pericarditis), inflamación del músculo del corazón (miocarditis), irregularidad del ritmo cardíaco (taquiarritmias supraventriculares).
- Enrojecimiento de la cara (rubor), shock, presencia de coágulos en las venas (tromboflebitis), engrosamiento de las paredes de las venas (fleboesclerosis).
- Disminución del aporte de oxígeno a los tejidos (hipoxia).
- Colitis.
- Hepatitis, fallo en el hígado.
- Inflamación de la piel causada por el contacto directo con una sustancia (dermatitis de contacto), aumento de la sensibilidad de la zona de la piel irradiada, picor, aumento de la pigmentación de la piel y las uñas, urticaria.
- Color rojo en la orina durante 1 ó 2 días después de la administración.
- Ausencia de menstruación (amenorrea), ausencia de espermatozoides en el semen (azoospermia).
- Escalofríos, muerte, fiebre muy alta, salida del medicamento de la vena en la que está siendo administrado pudiéndose producir síntomas como: dolor local inmediato/sensación de ardor, inflamación grave de las células en la zona de administración (celulitis), úlceras dolorosas en la piel y muerte del tejido (necrosis tisular).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Daunoblastina

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa que está dañado o abierto.

Se recomienda utilizar inmediatamente tras la reconstitución o apertura del vial. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

El tiempo de conservación de la solución reconstituida no debe superar las 72 horas en nevera (entre 2°C-8°C).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales derivados de su uso se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Daunoblastina

- El principio activo es hidrocloruro de daunorubicina.
- Los demás componentes son:
 - Vial con polvo: manitol.



- Ampolla de disolvente de 10 ml de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml): agua para preparaciones inyectables y cloruro de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

El vial contiene el principio activo liofilizado que es un polvo de color rojo-naranja. La ampolla contiene 10 ml de disolvente (solución de cloruro de sodio al 0,9 %).

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa, 20 B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

Responsable de la fabricación

Actavis Italy S.p.A.
Viale Pasteur 10. Nerviano. 20014, Milán
Italia

Fecha de la última revisión de este prospecto: Marzo 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
<http://www.aemps.gob.es/>

