

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.07.2022 № *1293*
Ресстраційне посвідчення
UA/19553/01/01

Переклад українською мовою інструкції про застосування
(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

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

DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4...

Листок-вкладиш: Інформація для користувача

ДАУНОБЛАСТИНА(DAUNOBLASTINA)

20 мг, порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій
даунорубіцину гідрохлорид

Перш ніж розпочати застосування цього препарату, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Дивіться розділ 4.

Зміст листка-вкладиша дає відповідні на наступні питання:

1. Яким типом лікарського засобу являється ін'єкція Даунобластіна та у випадку яких захворювань вона застосовується?
2. Що потрібно знати перед застосуванням ін'єкції Даунобластіна?
3. Як застосовується ін'єкція Даунобластіна?
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати ін'єкцію Даунобластіна?
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Яким типом лікарського засобу являється ін'єкція Даунобластіна та у випадку яких захворювань вона застосовується?

Діючою речовиною препарату Даунобластіна є даунорубіцин, який є цитостатичним (інгібітор клітинного поділу) препаратом і є постійною складовою комбінацій лікарських засобів, що застосовуються для лікування лейкемії.

Застосовується для досягнення ремісії при гострій лейкемії (лімфоїдному або мієлоїдному типах) для поліпшення стану пацієнта або в поєднанні з іншими цитостатичними засобами для стабілізації та/або підтримання стану.

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

В разі потреби ваш лікар надасть більш детальну інформацію про препарат.

2. Що потрібно знати перед застосуванням ін'єкції Даунобластіна?

Не застосовуйте ін'єкцію Даунобластіна якщо у вас є:

- алергія (підвищена чутливість) до даунорубіцину гідрохлориду або будь-якої з допоміжних речовин препарату (перелічених у розділі 6), або підвищена чутливість до інших антрациклінів або антрацендіонів,
- стійка мієлосупресія,
- тяжкі інфекційні захворювання,
- тяжкі порушення функції печінки або нирок,
- серцева недостатність,
- нещодавно перенесений інфаркт міокарда,
- тяжкі аритмії,
- попередньо проведене лікування із застосуванням максимальної кумулятивної дози даунорубіцину: 500–600 мг/м² у дорослих, 300 мг/м² у дітей віком від 2 років або більше, 10 мг/кг маси тіла у дітей віком до 2 років, або інших хіміотерапевтичних засобів (наприклад, антрациклінів або антрацендіонів). У цих випадках суттєво зростає ризик загрозливого для життя ушкодження серця,
- у період годування груддю.

DocuSigned by:



1A2252AF904E4A4...

Якщо у вас є будь-яке з цих протипоказань, вам не можна робити ін'єкцію Даунобластіна. негайно повідомте лікаря.

Деякі пацієнти потребують особливої уваги та догляду при застосуванні препарату Даунобластіна.

Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні

Перш ніж застосовувати ін'єкцію Даунобластіна, проконсультуйтеся з вашим лікарем, фармацевтом або медсестрою.

Лікування препаратом Даунобластіна слід проводити лише під наглядом фахівця, який має досвід проведення цитотоксичної терапії.

Перед початком терапії із застосуванням даунорубіцину слід дочекатися зникнення у пацієнтів явищ гострої токсичності (запалення оболонки ротової порожнини, зниження кількості лейкоцитів, зниження кількості тромбоцитів, системні інфекції), викликаних протипухлинною терапією. Ваш лікар прийме рішення про початок лікування після ретельного розгляду переваг та ризиків. Будьте особливо обережні при застосуванні ін'єкції Даунобластіна, якщо раніше ви отримували променеви терапію, особливо ділянки середостіння, оскільки збільшується ризик пошкодження серця; також якщо ви страждаєте від нелікованої інфекції, особливо вірусної інфекції (наприклад, оперізуючий лишай), оскільки після лікування може виникнути життєво небезпечне загострення таких інфекцій.

Гематопоетична система

Як і інші протипухлинні засоби, Даунобластіна спричиняє пошкодження крові в кістковому мозку, що може зменшити кількість різних клітин у крові, що призводить до підвищення температури, інфекції, кровотечі та анемії (блідість, слабкість). У тяжких випадках може відбутися зараження крові (сепсис), що може призвести до крововиливу, кровотечі, гіпоксії тканин і смерті.

Ваш лікар зробить необхідні аналізи (наприклад, аналізи крові) до і під час циклів лікування, щоб перевірити наявність ознак пошкодження кісткового мозку.

Як і у випадку застосування інших антинеопластичних засобів, в наступні роки після лікування препаратом Даунобластіна може розвинутися лейкемія. Ймовірність цього зростає якщо ви отримуєте або отримували іншу протипухлинну терапію (включаючи променеви та хіміотерапію), або якщо ви отримуєте високі дози препарату Даунобластіна.

Кардіотоксичність

Препарат може мати несприятливий вплив на серцеву функцію як на ранніх та пізніх етапах застосування препарату Даунобластіна, так і після лікування.

На ранніх етапах лікування препаратом Даунобластіна можуть виникати серцеві аритмії.

Під час та після лікування можуть виникнути такі симптоми: утруднення дихання, набряк кінцівок, збільшення серця та печінки, зниження виведення сечі, скупчення черевної та грудної рідини та аритмія. Ці симптоми можуть бути симптомами застійної серцевої недостатності внаслідок кардіоміопатії (див. Розділ 4, «Можливі побічні реакції»), що може мати смертельні наслідки, особливо якщо раніше ви отримували максимальні дози даунорубіцину або інших хіміотерапевтичних засобів (наприклад, антрациклінів та антрацендіонів) (див. Розділ 2, «Не застосовуйте ін'єкцію Даунобластіна») і якщо ви лікуєтеся медикаментами, які мають негативний вплив на функціонування серця.

Підвищеному ризику піддаються пацієнти, які страждають від артеріальної гіпертензії, пацієнти літнього віку, які перенесли променеви терапію ділянки середостіння та діти. Тому до та під час лікування ваш лікар проводитиме обстеження та аналізи (ЕКГ (електрокардіограма, яка перевіряє функціонування серця), УЗД серця) з метою перевірки роботи серця.

Функції печінки та нирок

До та під час проведення лікування ваш лікар проводитиме обстеження та аналізи для того, щоб перевірити функції печінки та нирок. Забороняється застосовувати препарат у випадку

тяжких захворювань печінки або нирок (див. Розділ 2, «Не застосовуйте ін'єкцію Даунобластіна»).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Даунорубіцин може викликати нудоту і блювання. Одразу після застосування може виникнути запалення слизової оболонки, що може призвести до виникнення виразки; ці явища як правило зникають через кілька тижнів.

Розлади з боку нервової системи

Повідомлялося про випадки синдрому зворотної задньої енцефалопатії (PRES) при застосуванні даунорубіцину в комбінованій хіміотерапії. Синдром зворотної задньої енцефалопатії може спричинити головний біль, судоми, сплутаність свідомості та порушення зору. Якщо у вас виникли будь-які з цих симптомів, повідомте про це лікаря.

Симптоми, що пов'язані із введенням

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. Препарат Даунобластіна викликає розпадання ракових клітин. Речовини, які вивільнюються та розкладаються при руйнуванні ракових клітин спричиняють так званий *синдром лізису пухлини*. Можуть виникнути симптоми та скарги, пов'язані з високим рівнем калію в крові, сечової кислоти та кальцію фосфату: нудота, задишка, порушене серцебиття, м'язові спазми, напади, порушене сечовиділення, стомленість, порушення функції нирок та гостра ниркова недостатність (недостатнє/відсутнє сечовиділення).

Алопеція

При застосуванні максимальної дози препарату може виникнути повна алопеція: облісіння бороди, волосся голови, пахв та лобкового волосся. Це явище зазвичай є оборотним. Зазвичай волосся відростає протягом 2–3 місяців після завершення терапії.

Вакцинації

Перед тим, як отримати вакцину, слід обов'язково повідомити лікаря про те, що ви лікуєтеся або лікувалися даунорубіцином, оскільки даунорубіцин ослаблює імунну систему, а отже вакцина може викликати тяжку або смертельну інфекцію, а також буде менш ефективною.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Слід обов'язково повідомити свого лікаря або фармацевта про інші застосовані в даний час або нещодавно лікарські засоби:

- серцеві препарати (наприклад, блокатори кальцієвих каналів) (може зрости ризик пошкодження серця)
- протипухлинні препарати (наприклад, трастузумаб) (може зрости ризик пошкодження серця)
- препарати, що мають вплив на роботу кісткового мозку (може зрости ризик пошкодження органів кровотворення): наступні препарати, які ви застосовували раніше, можуть спричинити погіршення функціонування кісткового мозку:
 - протипухлинні препарати
 - деякі антибіотики (наприклад, сульфонаміди, хлорамфенікол)
 - деякі противірусні препарати
 - фенітоїн (лікарський засіб, призначений для лікування епілепсії)
 - амлодипін (лікарський засіб, призначений для лікування артеріальної гіпертензії)
- інші протипухлинні апарати
- всі препарати, що впливають на роботу печінки, мають вплив на ефективність препарату Даунобластіна, токсичність, а також одночасне застосування препаратів (наприклад, метотрексату),
- в поєднанні з певними сечогінними препаратами та сульфаніламидами Даунобластіна викликає підвищення рівня сечової кислоти,
- вакцини (перед тим, як міркувати над можливістю введення вакцини, будь-ласка, повідомте свого лікаря про те, що ви застосовуєте даунорубіцин),

- лікарські засоби, що впливають на згортання крові (наприклад, ацетилсаліцилова кислота: підвищений ризик кровотеч).

Запалення слизової оболонки ротової порожнини та шлунково-кишкового тракту, що виникають під час застосування препарату Даунобластіна можуть значною мірою впливати на прийом і всмоктування супутніх лікарських засобів.

Перед тим, як отримати будь-яке інше лікування або вакцину, або у випадку потрапляння до лікарні, повідомте лікаря або медичний персонал про те, що ви лікуєтеся препаратом Даунобластіна.

Наступна інформація призначена лише для медичних працівників.

Приготування розчину — порошок Даунобластіна слід розчинити у 4 мл води для ін'єкцій. Вміст флакона знаходиться під негативним тиском для того, щоб звести до мінімуму утворення аерозолів при відновленні; слід бути особливо обережним при введенні голки: слід уникати вдихання будь-якої кількості аерозолу, що утворюється під час відновлення. Флакон слід обережно струшувати до тих пір, поки препарат повністю не розчиниться. Одержаний таким чином розчин містить 5 мг даунорубіцину на мілілітр. З мікробіологічної точки зору розчин слід використовувати одразу після приготування. Якщо розчин не використано одразу, особа, яка здійснить подальше введення препарату, несе відповідальність за умови та час зберігання до введення.

Внутрішньовенне введення – Набирають необхідну дозу відновленого розчину, вводячи її у шприц, що містить 10-15 мл 0,9% натрію хлориду або декстрази 5% і повільно вводять у систему внутрішньовенної інфузії розчину натрію хлориду 0,9% або декстрази 5% для мінімізації ризику екстравазації препарату та переконуються у промиванні вени після введення лікарського засобу.

Захисні заходи – Рекомендовано дотримуватися наступних рекомендацій щодо захисту у зв'язку з токсичністю препарату:

- Персонал (фармацевт/лікар/медсестра) 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 приготування розчину 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 рукавички, слід помістити у мішки для відходів високого ризику для цитостатичних засобів і повинні бути знищені шляхом високотемпературного спалювання.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Якщо ви вагітні або годуйте груддю, думаете, що вагітні або плануєте вагітність, порадьтеся з лікарем або фармацевтом, перш ніж приймати цей препарат.

Рішення про лікування приймається після ретельного розгляду користі для матері та ризику для плоду. Якщо ви завагітніли під час лікування, препарат може завдати шкоди плоду.

Жінкам дітородного віку під час лікування рекомендується використовувати ефективний метод контрацепції. Жінкам, які отримували терапію препаратом Даунобластіна, рекомендується після лікування отримати генетичну консультацію.

Препарат не слід застосовувати під час лактації.

Чоловіки, які отримують даунорубіцин, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції для запобігання заплідненню та/або репродукції під час лікування і впродовж 6 місяців після його завершення. Якщо ви хочете зачати дитину, перед початком лікування рекомендується отримати консультацію з приводу консервування сперми у зв'язку з ризиком незворотного безпліддя.

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

Якщо під час лікування препаратом Даунобластина ви відчуваєте нудоту або блювоту, не керуйте автомобілем та не працюйте з механізмами, поки ці симптоми не зникнуть.

3. Як застосовується ін'єкція Даунобластина?

Завжди приймайте цей препарат саме так, як вам сказав лікар. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря чи фармацевта.

Лікування проводиться тільки під наглядом медичних працівників, які мають досвід лікування раку, у відповідній лабораторії та з досвідом необхідного лікування.

Дотримуйтеся всіх інструкцій, які вам надав ваш лікар. Якщо ви не впевнені, проконсультуйтеся з лікарем. Точну дозу препарату для вас визначить ваш лікар. Вона залежить від типу вашої хвороби, вашого стану та того, як ви реагуєте на лікування. Результати лабораторних досліджень, ЕКГ та інші результати тестів також можуть мати значення у визначенні відповідної дози ліків.

Даунобластина - це цитотоксичний препарат, який, який вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції, переважно шляхом внутрішньовенної інфузії розчину натрію хлориду 0,9% або декстрози 5% для запобігання попадання ін'єкції на шкіру, щоб уникнути ураження шкіри. Час введення може коливатися від 2-3 хвилин до 30-45 хвилин.

Доза препарату Даунобластина зазвичай залежить від площі поверхні тіла пацієнта.

У випадку застосування препарату Даунобластина окремо, рекомендована доза для дорослих становить 60 мг/м², її слід повторювати протягом трьох днів поспіль. Лікування можна повторювати кожні 3-4 тижні, але тільки протягом 2 днів поспіль.

При комбінованому застосуванні рекомендована доза становить 45 мг/м².

Максимальна загальна доза (кумулятивна доза) для дорослих становить 500-600 мг/м².

Пацієнти літнього віку (старше 65 років)

Рекомендована доза для разової терапії становить 45 мг/м² при застосуванні у вигляді монотерапії і 30 мг/м² при комбінованій терапії.

Діти та підлітки

Максимальна кумулятивна доза становить 300 мг/м² для дітей віком 2 років та 10 мг/кг для дітей менше 2 років.

Пацієнти з захворюваннями печінки та нирок

Пацієнтам із захворюваннями печінки та нирок необхідне зменшення дози препарату.

Препарат Даунобластина протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (див. Розділ 2 «Не застосовуйте ін'єкцію Даунобластина»).

Щоб запобігти нудоті та блюванню, ваш лікар може призначити протиблювотний препарат. В результаті швидкого розпаду пухлинних клітин може виникнути гіперурикемія. Для зниження рівня сечової кислоти рекомендовано профілактичне застосування алопуринолу.

Якщо ви прийняли більше препарату Даунобластина, ніж слід

Ваш лікар розрахує точну необхідну дозу, тому передозування малоімовірно. Однак якщо це відбудеться, це може призвести до аномального зниження рівня лейкоцитів, еритроцитів і тромбоцитів (недостатня робота гематопоетичної функції кісткового мозку), несприятливого впливу на шлунково-кишковий тракт і гострих змін у роботі серця.

Поява або погіршення побічних ефектів потребує цілеспрямованого лікування.

Якщо ви забули застосувати ін'єкцію Даунобластина

Якщо з якоїсь причини ви пропустили прийом препарату, негайно зверніться до лікаря.

Якщо ви передчасно припинили застосування препарату Даунобластина

Якщо з якоїсь причини ви пропустите наступний прийом препарату, негайно зверніться до лікаря.

Якщо у вас є додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до лікаря, фармацевта чи медичного працівника.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча не кожен пацієнт їх відчуває.

Побічні явища, про які повідомлялося при терапії ін'єкціями Даунобластіна, перераховані у порядку зменшення частоти:

Найпоширенішими небажаними ефектами є розлади через пригнічення функції кісткового мозку (недостатність кісткового мозку), інфекції, крововиливи, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, зниження апетиту та випадіння волосся.

Найбільш серйозні побічні реакції:

- сильна алергічна реакція: свербіж і шкірний висип; набряк обличчя, губ або горла, що утруднює ковтання або дихання; колапс через гіпотонію, шок (анафілактичні та анафілактоїдні реакції) (частота невідома)

- кардіоміопатія (дистрофія міокарду), симптомами якої є задишка та синюваті знебарвлення слизових оболонок ротової порожнини, нігтів [ціаноз]; застійний набряк, гепатомегалія, асцит, плевральний випіт та маніфестна застійна серцева недостатність (частота: дуже часто)

- системна інфекція (сепсис), поява збудників крові (септицемія) (дуже часто) і, як наслідок, або навіть окремо септичний шок (частота невідома)

- гіперпірексія, аномально висока температура тіла, яка може бути фатальною (частота невідома);

- інфаркт (інфаркт міокарда) (частота: нечасто), ендоміокардіальний фіброз, ішемія міокарда (біль у грудях, стенокардія), перикардит/міокардит, прискорене серцебиття (частота не відома).

Негайно повідомте свого лікаря, якщо ви відчули будь-який із перерахованих вище симптомів після прийому цього препарату.

Дуже часті (може вражати більше 1 пацієнта з 10):

- інфекції, які іноді можуть бути смертельними,
- анемія, зниження кількості лейкоцитів (гранулоцитопенія, лейкопенія), зниження кількості тромбоцитів, недостатність кісткового мозку, нейтропенія,
- крововиливи,
- діарея, запалення стравоходу (езофагіт), запалення слизових оболонок ротової порожнини (мукозит/стоматит), нудота і блювання,
- алопеція, еритема, шкірний висип,
- лихоманка, біль,
- лабораторні відхилення (підвищення рівня сироваткового білірубину, аспаратамінотрансферази та лужної фосфатази).

Часті (можуть вражати до 1 з 10 пацієнтів)

- біль у животі,
- флебіт у місці інфузії,
- зміни ЕКГ.

Нечасті (можуть вражати до 1 на 100 пацієнтів)

- гострий мієлоїдний лейкоз.

Частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних)

- гематопоетична хвороба кісткового мозку (мієлодиспластичний синдром),
- зневоднення, раптовий різкий підйом рівня сечової кислоти в крові (з можливим порушенням функції нирок, особливо якщо перед початком терапії спостерігалася підвищена кількість лейкоцитів),
- коліт, гепатит, печінкова недостатність,
- почервоніння,

- гіпоксія,
- контактний дерматит, гіперчутливість опроміненої шкіри, свербіж, гіперпигментація шкіри та пігментація нігтів, кропив'янка,
- червоний колір сечі впродовж 1–2 днів після введення препарату (хроматурія),
- пропущені періоди менструації (аменорея), відсутність сперматозоїдів у спермі (азооспермія),
- озноб, смерть, екстравазація у місці інфузії (що може спричинити печіння, флегмону, некроз тканини на місці введення), тромбофлебит, флебосклероз

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Реакції можуть включати будь-які можливі побічні реакції, не перелічені у цьому листку.

Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо органи державної влади за адресою:

Угорщина

Національний інститут фармації та харчування

Поштова скринька 450

H-1372 Будапешт

Веб-сайт: www.ogyei.gov.hu

Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати ін'єкцію Даунобластіна?

Зберігати в недоступному для дітей місці. Максимальна температура зберігання не вище 25 °C. З мікробіологічної точки зору розчин слід використовувати відразу після приготування.

Не вживайте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці та упаковці. Термін придатності відноситься до останнього дня вказаного на упаковці місяця.

Зберігання лікарського засобу - та його утилізація при необхідності - є обов'язком медичного персоналу лікарні.

Не викидайте жодні лікарські засоби у стічні води або побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Даунобластіна

- Кожен флакон містить діючу речовину: 20,0 мг даунорубіцину гідрохлориду

- Інші інгредієнти:

Флакон з порошком: манітол

Ампула з розчинником: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Як виглядає ін'єкція Даунобластіна та який вміст упаковки?

Флакон для ін'єкцій: стерильний порошок червоно-оранжевого кольору у прозорому безбарвному флаконі типу 1 з гумовою пробкою, алюмінієвою кришкою, що відкидається, та зеленою пломбою.

Ампула розчинника: 10 мл прозорий безбарвний стерильний розчин, наповнений у прозору безбарвну скляну ампулу OPC з білим кодовим кільцем і білою точкою розриву.

В упаковці: 1 флакон + 1 ампула розчинника на коробку.

Власник реєстраційного посвідчення:

Пфайзер Кфт. (Pfizer Kft.)

1123 Будапешт (1123 Budapest)

Вулиця Алкотас 53. (Alkotás u.53)

Виробник:

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

Віале Пастуер, 10 (Viale Pasteur, 10)

20014 Нервіано (Мілан) (20014 Nerviano (Milan))

DocuSigned by:



1A2252AF904E4A4

Італія

За додатковою інформацією про цей препарат звертайтеся до місцевого представника Власника реєстраційного посвідчення.

OGYI-T-4642/01

Дата останнього перегляду цього листка-вкладиша — вересень 2019 року

-
- У разі розсипання або витоку, його слід обробити розбавленим розчином натрію гіпохлориту, 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 милом та водою, або розчином натрію бікарбонату; слід звернутися за медичною допомогою.
 - Завжди слід мити руки після зняття рукавичок. Використовуйте препарат у флаконі з пробитою пробкою один раз протягом 24 годин. Будь-який невикористаний розчин слід утилізувати.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Керівник регуляторного
відділу
Тетяна Ільченко 31.05.2022

DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

22.07.2022 № 1293

Регістраційне посвідчення

UA/19553 /01/01

Переклад українською мовою короткої характеристики 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

Даунобластіна / Daunoblastina[®]

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

DocuSigned by:



1A2252AF904E4A

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 протибластними 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 Спосіб 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 площі 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 $60 mg/m^2$; 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) даунорубіцин рекомендовано застосовувати в тій самій добовій дозі, але тільки протягом 2 днів поспіль.



У випадку комбінованої терапії:

- При стандартній комбінованій терапії рекомендована добова доза даунорубіцину, яку вводять відповідно до графіку, зазначеного вище, становить 45 мг/м².

Діти

Дозу препарату Даунобластіна для дітей (старше 2 років) зазвичай розраховують на основі площі поверхні тіла і коригують відповідно до індивідуальних потреб кожного пацієнта з урахуванням клінічної відповіді та гематологічного статусу. Курс терапії можна повторювати через 3–6 тижнів. Схему лікування рекомендується складати відповідно до діючих спеціалізованих протоколів та керівництв.

Для дітей старше 2 років максимальна кумулятивна доза становить 300 мг/м².

Для дітей віком до 2 років (або з площею поверхні тіла менше 0,5 м²) максимальна кумулятивна доза становить 10 мг/кг.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів старше 65 років може знадобитися зниження дози даунорубіцину до 45 мг/ м² при застосуванні у вигляді монотерапії і до 30 мг/м² при комбінованій терапії.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з порушеннями функції печінки рекомендовано зменшувати дозу препарату Даунобластіна (даунорубіцин) з метою попередження зростання загальної токсичності. Зменшення дози рекомендоване у пацієнтів із наступними показниками біохімічного аналізу крові:

- Даунорубіцин протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд-Пью [загальний бал 10–15] – див. розділ 4.3).
- У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки (клас А [загальний бал 5–6] та клас В [загальний бал 7–9] за Чайлд-Пью) рекомендується зменшувати дозу препарату наступним чином відповідно до показників сироваткового білірубину:
 - у пацієнтів з показником білірубину від 1,2 до 3 мг/дл: половина рекомендованої початкової дози
 - у пацієнтів з показником білірубину >3 мг/дл: четверта частина рекомендованої початкової дози

Порушення функції нирок

У пацієнтів з помірним порушенням функції нирок, швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 10–20 мл/хв або рівнем сироваткового креатиніну приблизно 3,4–7,9 мг/дл дозу даунорубіцину слід зменшити вдвічі (див. розділ 4.3).

Спосіб застосування

Препарат Даунобластіна вводять виключно шляхом внутрішньовенної ін'єкції (див. розділ 6.6).

Препарат Даунобластіна (даунорубіцин) не виявляє активності при пероральному застосуванні; його не слід вводити внутрішньом'язово, підшкірно або інтратекально. Даунорубіцин вводять виключно шляхом внутрішньовенної ін'єкції; рекомендується вводити даунорубіцин до системи внутрішньовенної інфузії розчину натрію хлориду 0,9% (9 мг/мл) або декстрози 5% (50 мг/мл) після перевірки правильного розташування голки у вені. Такий спосіб зменшує ризик екстравазації препарату та забезпечує належне промивання вени після введення лікарського засобу (див. розділ 6.6). Період інфузії може варіюватися від 2-3 хвилин до 30-45 хвилин залежно від дози, яку вводять, та діаметра вени. Пряме струменеве введення не рекомендують у зв'язку з ризиком екстравазації, що може статися навіть за наявності адекватного зворотнього току крові при аспірації голкою.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.
- Підвищена чутливість до інших антрациклінів або антрацендіонів.
- Стійка мієлосупресія.
- Тяжкі інфекційні захворювання.
- Тяжкі порушення функції печінки (клас С за Чайлд-Пью [загальний бал 10–15]) або нирок (ШКФ < 10 мл/хв або сироватковий креатинін > 7,9 мг/дл).
- Серцева недостатність.
- Нещодавно перенесений інфаркт міокарда.
- Тяжкі аритмії.

- Попередньо проведене лікування із застосуванням максимальної кумулятивної дози даунорубіцину (500–600 мг/м² у дорослих, 300 мг/м² у дітей від 2 років або більше, 10 мг/кг маси тіла у дітей до 2 років) або інших кардіотоксичних антрациклінів. У цих випадках суттєво зростає ризик загрозливого для життя ушкодження серця (див. Розділ 4.4).
- Вагітність та період годування груддю (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, незадовільний 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*).

Гематопоетична система

Під час лікування із застосуванням даунорубіцину слід керуватися результатами оцінки відповіді, що заснована на ступені насиченості клітинами кісткового мозку. Після введення терапевтичної дози даунорубіцину у всіх пацієнтів спостерігається мієлосупресія. 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

міелосупресії 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 міелосупресії може знадобитися інтенсивне підтримуюче лікування.

Вторинний лейкоз

У пацієнтів, що отримували антрацикліни, включаючи даунорубіцин, зафіксовані 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 відстроченій).

- 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 (зміни хвилі ST-T, низьковольтний комплекс QRS і зубець T). Також повідомлялося 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 розвинути застійна кардіоміопатія, особливо після застосування високих кумулятивних доз даунорубіцину, у деяких випадках цей стан може розвинути 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 мг/м² у дорослих, 300 мг/м² у дітей старше 2 років або 10 мг/кг 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 мг/м² 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 мг/м². У дітей та підлітків рекомендовано проводити довготривале спостереження серцевої функції у зв'язку з підвищеним ризиком ушкодження серця.

Деякі довгострокові дослідження 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, зафіксовані у 201 дитини. Пацієнти отримували загальну кумулятивну дозу доксорубіцину та/або даунорубіцину 200–1275 мг/м² (медіана 450 мг/м²), деякі з них також перенесли променеви терапію. За висновками дослідження кардіотоксичність доксорубіцину є подібною до кардіотоксичності даунорубіцину. Порушення насосної функції серця спостерігалось, якщо фракція укорочення на ехокардіограмі складала < 29%, або фракція викиду на радіонуклідній вентрикулограмі становила < 50%, або зниження функції спостерігалось під час фізичного навантаження. Частота порушень функції серця складала 11%, коли кумулятивна доза антрациклінів була нижче 400 мг/м², 28% – при дозі 400–599 мг/м², 47% – при дозі 600–799 мг/м² і 100% у семи пацієнтів, які отримували дозу більше 800 мг/м². Супутня променеви 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.

Цілоком 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 білірубину слід оцінювати до і під час лікування даунорубіцином. У пацієнтів з підвищеним рівнем білірубину може спостерігатися сповільнення кліренсу препарату із збільшенням загальної токсичності. У цих пацієнтів з порушеннями функції печінки необхідно зменшувати дозу препарату (див. Розділи 4.2) відповідно до рівня білірубину 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. розділи 4.2 і 4.3).

Внаслідок масової загибелі лейкозних клітин даунорубіцин може спричинити розвиток гіперурикемії 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 нефротичного 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 хімотерапевтичними препаратами, включаючи даунорубіцин, може призвести 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 протиблювотної 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'єкції

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'єкції можна звести до мінімуму, дотримуючись рекомендованого методу застосування (див. розділ 4.2).

Екстравазація

Екстравазація препарату Даунобластіна під час внутрішньовенної ін'єкції 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 інфузію препарату слід негайно припинити (див. розділ 4.9).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Алопеція

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 контрольованій натрієвій дієті.

Синдром зворотної задньої енцефалопатії (PRES):

Повідомлялося про випадки синдрому зворотної задньої енцефалопатії (PRES) при застосуванні даунорубіцину в комбінованій хімотерапії. Синдром зворотної задньої енцефалопатії - це неврологічне розлад, який може спричинити головний біль, судоми, м'якість, сплутаність свідомості та інші зорові та неврологічні порушення. Може бути присутня легка та сильна гіпертонія. Магнітно-резонансна томографія необхідна для підтвердження діагнозу. У пацієнтів з синдромом зворотної задньої енцефалопатії слід розглянути питання про припинення лікування даунорубіцином.

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. Окрім 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, сульфаніламід, хлорамфенікол, 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, цитарабіном, 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 призвести до підвищення токсичності лікарського препарату та підсилити 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, сульфаніламід 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 всмоктування 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 патологій розвитку плоду. Адекватні та добре контрольовані 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 антрацикліни 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 початком лікування пацієнтам рекомендується отримати консультацію з приводу консервування сперми у зв'язку з ризиком незворотного безпліддя. Чоловіки, які отримують даунорубіцин, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції для запобігання заплідненню 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>Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кістки і поліпи)</i>	Нечасті	Гострий мієлоїдний 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 травлення</i>	Частота невідома	Зневоднення Гостра гіперурикемія ^a
<i>Розлади з боку серця</i>	Дуже часті	Кардіоміопатія (з клінічними проявами у вигляді задишки, ціанозу, застійного набряку, гепатомегалії, асцити, 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 Кропив'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'єкції</i>	Дуже часті	Лихоманка Біль
	Часті	Флебіт у місці інфузії
	Частота невідома	Смерть Гіперпірексія Екстравазація у місці інфузії ^e Озноб
<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 T 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.

* які іноді можуть бути смертельними.

Звітування про потенційні побічні реакції

Дуже важливо повідомляти про потенційні побічні ефекти після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати відстежувати співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Просимо працівників сфери охорони здоров'я повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через систему фармаконагляду Іспанії в галузі лікарських препаратів для 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 мієлосупресію (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 зафіксовані 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 мієлосупресії 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 площу 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 рани. Через суперечливий механізм дії пошкоджену ділянку необхідно охолоджувати (звуження і розширення судин) після нанесення диметилсульфокиду. 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 АТХ: L01DB02.

Механізм дії

Даунорубіцин являє собою протипухлинний препарат, що виявляє цитотоксичну/антипроліферативну 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 полімерази та топоізомерази II, змінюючи регуляцію експресії генів та реакції зменшення ступеню окиснення (з утворенням високореакційних/високотоксичних вільних радикалів). Пряма взаємодія між даунорубіцином та клітинною мембраною в результаті зміни подвійного шару на поверхні клітини також є припустимою. 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 мієлоїдного 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 мієлоїдного лейкозу у дітей є неоднотайним у клінічній практиці, головним чином в залежності від стратифікації ризику і конкретних підгруп. Оpubліковані дослідження показують відсутність різниці в профілі безпеки між дітьми та дорослими пацієнтами.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Даунорубіцин не абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Препарат призначений для внутрішньовенного введення, оскільки є сильним подразником для тканин: за цих умов даунорубіцин абсорбується повністю (тобто, якщо немає екстравазації).

Розподіл

Після внутрішньовенного введення даунорубіцин широко розподіляється в тканинах організму; максимальний вміст спостерігається в селезінці, нирках, легенях та серці. Препарат проникає в клітини і зв'язується з клітинними компонентами, зокрема з нуклеїновими кислотами. Немає жодних доказів, що даунорубіцин може перетнути гематоенцефалічний бар'єр, але, швидше за все, він проникає через плаценту.

Біотрансформація

Препарат швидко та інтенсивно метаболізується в печінці та інших тканинах, в основному через дії цитоплазматичних альдокеторедуктаз. Через одну годину після введення препарату найвищий рівень у плазмі має активний метаболіт даунорубіцинол (13-ОН даунорубіцин). Результатом наступних метаболічних процесів відновлювального розщеплення глікозидних зв'язків є утворення агліконів, що виявляють низьку антипроліферативну активність або її відсутність, далі відбувається деметилування і кон'югація через сульфатацію та глюкуронізацію мікросомальними ферментами.

Виведення

Після введення шляхом швидкої внутрішньовенної ін'єкції концентрація даунорубіцину та його метаболітів у плазмі зменшується впродовж трьох фаз, а концентрація незміненого даунорубіцину у плазмі знижується двофазним способом. Середній період напіввиведення даунорубіцину становить 45 хвилин на початковій фазі і 18,5 годин – у кінцевій фазі. Період напіввиведення даунорубіцинолу складає більше 24 годин. Даунорубіцин і його метаболіти екскретуються разом із сечею та жовчю (приблизно 40% введеної дози). Разом із сечею екскретується від 14% до 23% введеної дози препарату та його метаболітів, більша частина екстречії із сечею відбувається протягом перших 3 днів. Після перших 24 годин препарат виводиться з сечею, переважно у вигляді даунорубіцинолу.

5.3 Доклінічні дані безпеки

LD₅₀ (напівлетальна доза) даунорубіцину становить 17,3–20,0 мг/кг та 13,0–15,0 мг/кг для мишей та щурів, відповідно, і приблизно 5,0 мг/кг для собак. Основними органами-мішенями після застосування однієї дози є гемолімфоетична система та, особливо у собак, шлунково-кишковий тракт.

Токсичні ефекти повторного застосування вивчали у кролів, собак та мавп. Основними органами-мішенями даунорубіцину у цих тварин були гемолімфоетична система, шлунково-кишковий тракт, нирки, печінка і репродуктивні органи. Дослідження підгострої та серцевої токсичності продемонстрували кардіотоксичність даунорубіцину у всіх видів досліджених тварин.

Генотоксичність даунорубіцину виявлено у більшості проведених досліджень *in vitro* та *in vivo*; препарат має токсичну дію на репродуктивні органи, ембріотоксичність у щурів і кролів, а також тератогенний вплив у щурів. Відсутні дані застосування даунорубіцину у тварин у перинатальному та постнатальному періодах, а також невідомо, чи екскретується препарат у молоко. Як і у випадку з іншими антрациклінами і цитотоксичними препаратами, даунорубіцин має канцерогенний вплив у щурів. У дослідженнях токсичності було встановлено, що екстравазація препарату спричинює некроз тканин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Флакон, що містить порошок:

Манітол

Ампула з розчинником:

Натрію хлорид

Вода для ін'єкцій

6.2 Несумісність

Повідомлялося, що даунорубіцин є несумісним з гепарином натрію, що може спричинити утворення осаду у розчині, а також з алюмінієм. Також повідомлялося про несумісність, коли гідрохлоридний розчин даунорубіцину змішують з розчином дексаметазону натрію фосфату, азтреонамом, 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/розведення 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°С.

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 знаходиться 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 аерозолу, що утворюється під час відновлення. Флакон слід обережно струшувати до тих пір, поки препарат повністю не розчиниться. Одержаний таким чином розчин містить 2 мг даунорубіцину на мілілітр. Відновлений розчин є стабільним протягом 72 годин у холодильнику при температурі 2°-8°С. 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 декстрази 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 рукавички, слід помістити у мішки для відходів високого ризику для цитостатичних засобів і повинні бути знищені 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 милом 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

[Доповнюється на національному рівні.]

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

[Доповнюється на національному рівні.]


9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ / ПОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

[Доповнюється на національному рівні.]

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ ДОКУМЕНТА

[Доповнюється на національному рівні.]

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Керівник регуляторного
відділу
Тетяна ІЛЬЧЕНКО 31.05.2022

DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони
здоров'я України
дд. 07. 2022 № 1293
Регістраційне посвідчення
UA/19553/02/02

Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (листок-вкладиш)

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

Даунобластіна / Daunoblastina[®]
порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, 20 мг

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Daunoblastina 20 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz daunorubicin-hidroklorid

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészehez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Daunoblastina injekció és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Daunoblastina injekció alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Daunoblastina injekciót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Daunoblastina injekció tárolni?
6. További információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Daunoblastina injekció és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Daunoblastina hatóanyaga a daunorubicin, ami citosztatikus (sejtosztódást gátló) hatású készítmény, és a leukémiák (fehérvérűség) kezelésében alkalmazott gyógyszerkombinációk egyik állandó komponense.

Alkalmazzák heveny leukémiában (ún. limfoid vagy mieloid típusaiban) a beteg állapotának javítására, illetve egyéb citosztatikumokkal együtt állapotstabilizáló és/vagy fenntartó kezelésben.

Gyermekeknél a daunorubicin gyógyszerkombináció részeként akut limfoid leukémia és akut mieloid leukémia kezelésére alkalmazható.

Szükség esetén kezelőorvosa részletesebb felvilágosítást ad a gyógyszerről.

2. Tudnivalók a Daunoblastina injekció alkalmazása előtt

Nem alkalmazzák Önnél a Daunoblastina injekciót:

- ha allergiás (túlérzékeny) a daunorubicin-hidrokloridra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy egyéb antraciklin-, illetve antracéndion-származékra,
- ha tartós csontvelő eredetű vérbizonyt zavarban szenved,
- ha súlyos fertőzése van,
- súlyos máj- vagy vesebetegség fennállása esetén,
- ha szívelégtelensége van,
- közelmúltban lezajlott szívinfarktus esetén,
- ha súlyos szívritmuszavara (aritmiaja) van,
- ha korábban a daunorubicin maximális - felnőtteknél 500-600 mg/m², 2 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél 300 mg/m², 2 év alatti gyermekeknél 10 mg/ ttkg - adagjaival vagy egyéb kemoterápiás szerek (pl. antraciklinek és antracéndionok) maximális adagjaival történő kezelésben részesült, mert az életet veszélyeztető szívkárosodás veszélye jelentősen növekszik,

- ha szoptat.

Ha ezek közül Önnél bármelyik fennáll, nem kaphat Daunoblastina injekciót. Szóljon azonnal orvosának.

Némely beteg speciális figyelmet és gondozást igényel, ha Daunoblastina-kezelésben részesül.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Daunoblastina injekció alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Daunoblastina-kezelést csak daganatellenes kezelésben jártas szakorvos felügyelete mellett lehet alkalmazni.

Amíg nem szűntek meg Önnél az előző daganatellenes terápia okozta heveny tünetek (szájnyálkahártya-gyulladás, fehérvérsejtszám-csökkenés, vérlemezkeszám-csökkenés, az egész szervezetre kiterjedő fertőzések), addig a Daunoblastina-terápiát nem lehet Önnél megkezdeni. A kezelés megkezdéséről orvosa az előny és kockázat gondos mérlegelése után hoz döntést.

A Daunoblastina injekció fokozott elővigyázatossággal alkalmazható, ha korábban sugárkezelésben részesült - különösen, ha a mellkas területén -, mert a szívkárosodás veszélye fokozódik; továbbá, ha kezeletlen fertőzésben - különösen vírusfertőzésben (pl. övsömör) - szenved, mert a kezelést követően ezeknek a fertőzések életveszélyes fellángolása alakulhat ki.

Vérképzőszervi károsodások

Egyéb daganatellenes szerekhez hasonlóan a Daunoblastina is károsítja a vérképzést a csontvelőben, melynek következtében lecsökkenhet a vérben a különböző sejtek száma, melynek következménye láz, fertőzés, vérzések, vérszegénység (sápadtság, gyengeség). Súlyos esetben vérmérgezés (szepszis) léphet fel, mely a keringés összeomlásával, vérzéssel, a szövetek károsodásával és halállal is végződhet.

Orvosa a kezelési ciklusok előtt és alatt vizsgálatokat (pl. vérvétel) fog végezni, hogy ellenőrizze Önnél a csontvelő-károsodás jeleit.

Más daganatellenes szerekhez hasonlóan fehérvérűség (leukémia) alakulhat ki a Daunoblastina-kezelést követő években. Ennek nagyobb a valószínűsége, ha Ön más daganatellenes terápiában (beleértve a sugár- és kemoterápiát) is részesül vagy részesült, vagy ha Önt a Daunoblastina nagy adagjaival kezelik.

Szívkárosodás

A Daunoblastina-kezelés korai vagy későbbi szakaszában és a kezelést követően is káros hatással lehet a szív működésre.

A kezelés kezdetén szívritmuszavarok fordulhatnak elő a Daunoblastina-kezeléssel kapcsolatban. A kezelés későbbi szakaszában és a kezelést követően nehézlégzés, a végtagok feldagadása, szív- és májmegnagyobbodás, csökkent vizeletmennyiség, hasi- és mellkasi folyadékgyülem, valamint szívritmuszavar fordulhat elő. Ezek a tünetek a szívizomelfajulás (cardiomyopathia) okozta pangásos szívelégtelenség tünetei lehetnek, amelyek akár végzetesek is lehetnek (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások), különösen azokban az esetekben, ha korábban a daunorubicin maximális adagjaival vagy egyéb kemoterápiás szerek (pl. antraciklinek és antracéndionok) maximális adagjaival történő kezelésben részesült (lásd 2. pont, Nem alkalmazzák Önnél a Daunoblastina injekciót), továbbá ha a szív működésére károsan ható gyógyszerekkel kezelik.

A magas vérnyomásban szenvedő vagy mellkasi sugárkezelésben részesült idős betegek és a gyermekek fokozottabb kockázatnak vannak kitéve.

Ezért kezelőorvosa a kezelést megelőzően és a kezelés ideje alatt vizsgálatokat fog végeztetni, hogy ellenőrizze szív működését (EKG-vizsgálat (elektrokardiogram-vizsgálat, amely a szív elektromos tevékenységét vizsgálja), szívultrahang, vagy a szív izotópvizsgálata).

Máj-és veseműködés

Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt és alatt vizsgálatokat fog végeztetni, hogy ellenőrizze a máj- és veseműködését. Súlyos máj- vagy vesebetegség esetén a gyógyszer nem alkalmazható (lásd 2. pont, Nem alkalmazzák Önnél a Daunoblastina injekciót).

Emésztőrendszeri tünetek

A daunorubicin émelygést okozhat, és hánytató hatású. A beadást követően hamar kialakulhat a nyálkahártya gyulladása, ami fekélyesedéshez vezethet; néhány hét múlva rendszerint meggyógyul.

Idegrendszeri rendellenesség

PRES-nek nevezett idegrendszeri rendellenességről számoltak be, ha a daunorubicint daganatos betegség kezelésére való más gyógyszerrel együtt alkalmazták. A PRES fejfájással, görcsrohamokkal, levertséggel, zavartsággal és látászavarral járhat. Ha ezen tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, értesítse kezelőorvosát.

Az alkalmazással kapcsolatos tünetek

Az érpályába történő (intravénás) beadáskor - ha a gyógyszer az érpályán kívülre kerül - helyi gyulladás vagy szövetelhalás léphet fel.

A Daunoblastina a rákos sejtek szétesését okozza. A rákos sejtek pusztulásakor felszabaduló, illetve lebomló anyagok az úgynevezett *tumorlízis szindrómát* okozzák. A vér magas kálium-, húgysav- és foszforszintjével, illetve alacsony kalciumszintjével kapcsolatos tünetek és panaszok léphetnek fel: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcs, görcsroham, zavaros vizelet, fáradtság, a veseműködés megváltozása és akut veseelégtelenség (kevés vizelet/nincs vizelet).

Szőrzetvesztés

A kezelés maximális adagjainak alkalmazásakor teljes szőrzetvesztés alakulhat ki, ami érintheti a szakállat, a haját (hajhullás, kopaszság), a hónalj- és szeméremszőrzetet. Ez a folyamat rendszerint visszafordítható, és a kezelés után 2-3 hónappal megindul a szőrnövekedés.

Védőoltások

Mielőtt védőoltást kapna, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Ön daunorubicin-kezelésben részesül vagy részesült, mert a daunorubicin legyengítheti az immunrendszert, így a védőoltás súlyos vagy halálos fertőzésekhez vezethet, illetve a védőoltások kevésbé hatásosak.

Egyéb gyógyszerek és a Daunoblastina injekció

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről:

- szívre ható gyógyszerek (pl. kalciumcsatorna-blokkolók) (szívkárosodás veszélye fokozódhat)
- daganatellenes gyógyszerek (pl. trasztuzumab) (szívkárosodás veszélye fokozódhat)
- csontvelő működését befolyásoló szerek (vérbérvizet károsodás veszélye fokozódhat): a csontvelő csökkent működésének kialakulásához hozzájárulhatnak a korábban szedett/adott gyógyszerek is:
 - daganatellenes készítmények
 - bizonyos antibiotikumok (pl. szulfonamidok, klóramfenikol)
 - bizonyos vírus elleni gyógyszerek
 - fenitoin (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer)
 - amlodipin (magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer)
- egyéb daganatellenes készítmények
- a máj működését befolyásoló minden gyógyszer befolyásolja a Daunoblastina hatását, toxicitását, de az együtt adott gyógyszerét (pl. metotrexát) is,
- a Daunoblastina húgysavszint-emelkedést okoz bizonyos vizelethajtókkal, szulfonamidokkal együtt adva,
- védőoltások (mielőtt védőoltás adása szóba jön, mondja el kezelőorvosának, hogy Ön daunorubicint kap),
- véralvadást befolyásoló gyógyszerek (pl. vérlemezkek működését gátló szer hatása: vérzésre való fokozott hajlam).

A Daunoblastina-kezelés alatt jelentkező száj- és gyomornyálkahártya-gyulladás jelentősen befolyásolhatja az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek bevitelét és felszívódását.

Mielőtt bármilyen egyéb kezelést, illetve védőoltást kap, vagy ha kórházba kerülne, tudassa az orvossal vagy az ápolószeméllyel, hogy Ön Daunoblastina-terápiában részesül.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az anyai előny és a magzati kockázat gondos mérlegelését követően születik döntés a kezeléstről. Kezelés alatti teherbeesés esetén a gyógyszer magzatkárosodást okozhat.

Ha Ön fogamzóképes korú nő, a kezelés alatt alkalmazzon hatásos fogamzásgátló módszert. Daunoblastina-kezelésben részesült nőknek a kezelést követően genetikai tanácsadáson való részvétel javasolt.

A készítményt a szoptatás ideje alatt tilos alkalmazni.

Ha Ön Daunoblastina-kezelésben részesülő férfi, a kezelés alatt és az azt követő 6 hónapon át alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást. Ha Ön gyermeket szeretne, a kezelés megkezdése előtt javasolt a spermakonzerválásra vonatkozó tanácsadáson való részvétel, mivel a kezelés a spermiumok visszafordíthatatlan károsodását idézheti elő.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a Daunoblastina-kezelés alatt Önnél hányinger vagy hányás jelentkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg ezek a tünetek el nem múlnak.

3. Hogyan kell alkalmazni a Daunoblastina injekciót?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelés a daganatos betegek kezelésében jártas szakorvos felügyelete alatt történik, megfelelő laboratóriumi és a szükséges kezelést biztosító háttérrel rendelkező intézményben.

Kezelőorvosának valamennyi utasítását tartsa be! Ha valamiben bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát. Gyógyszerének pontos adagját kezelőorvosa határozza meg. Ez függ az Ön betegségének típusától, az Ön testfelépítésétől és attól, hogy hogyan reagál a kezelésre. A laboratóriumi eredmények, az EKG- és egyéb vizsgálatok eredményei szintén szerepet játszhatnak a megfelelő gyógyszeradag meghatározásában.

A Daunoblastina sejtkárosító (citotoxikus) gyógyszer, amelyet Önnek intravénás injekcióban, célszerűen 0,9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz intravénás infúzió alkalmazásával egyidejűleg az infúziós szereléken keresztül adnak be, meggátolva így módon az injekció bőrre kerülésének, ezzel a bőr elhalásának esélyét. Az infúzió időtartama 2-3 perc és 30-45 perc között változhat.

A Daunoblastina adagját általában a testfelszín alapján határozzák meg.

A Daunoblastina önmagában történő alkalmazásakor az ajánlott adag felnőtteknél 60 mg/m^2 3 egymást követő napon át ismételve. A kezelés 3-4 hetente ismételhető, de csak 2 egymást követő napon.

Kombinációban történő alkalmazásakor az ajánlott adag 45 mg/m^2 .

Felnőtteknél a maximális adható összdózis (kumulatív dózis) $500\text{-}600 \text{ mg/m}^2$

Időskorú betegek(65 év felett)

A javasolt adag önálló terápia esetén 45 mg/m^2 , kombinációban pedig 30 mg/m^2 .

Gyermekek és serdülők

A maximális kumulatív dózis 2 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél 300 mg/m^2 , 2 év alatti gyermeknél pedig 10 mg/ttkg .

Máj- és vesebetegségben szenvedő betegek

Máj- és vesebetegségben szenvedő betegek esetében dózismódosítás, az adag csökkentése szükséges. Súlyos májbetegség esetén a Daunoblastina nem alkalmazható (lásd 2. pont, Nem alkalmazzák Önnél a Daunoblastina injekciót).

Az émelygés és a hányás megelőzésére az orvos hányáscsillapítót rendelhet, illetve a daganatos sejtek gyors széteséséből származó húgysavszint csökkentésére allopurinol előkezelést is alkalmazhat.

Ha az előírtnál több Daunoblastina injekciót alkalmaztak Önnél

Az Önnek szükséges adagot az orvos pontosan ki fogja számítani, így a túladagolás valószínűsége csekély. Azonban ha ez mégis előfordul, az a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának káros csökkenését (a csontvelő vérsejtképzésének alulműködését), a gyomor-bélrendszerre kifejtett káros hatásokat és a szív működésben heveny elváltozásokat eredményezhet.

A mellékhatások fokozott megjelenése és súlyosbodása célzott kezelést igényel.

Ha elfelejtette alkalmazni a Daunoblastina injekciót

Ha valamilyen oknál fogva elmaradt a soron következő kezelés, haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Daunoblastina injekció alkalmazását

Ha valamilyen oknál fogva elmaradt a soron következő kezelés, haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Daunoblastina injekció alkalmazása során jelentkező nemkívánatos események csökkenő gyakorisági sorrendben:

A leggyakoribb nemkívánatos hatások a csontvelő működésének gátlása miatti rendellenességek (csontvelő-depresszió), fertőzés, vérzések, emésztőrendszeri mellékhatások, az étvágytalanság és a szőrzetvesztés, hajhullás.

A legsúlyosabb mellékhatások:

- súlyos, azonnali allergiás reakció: viszketés és kiütések; az arc, az ajkak vagy a torok duzzanata, emiatt nehezített a nyelés vagy a légzés; vérnyomáscsökkenés miatti ájulás, sokk (anafilaxiás, illetve anafilaxiaszerű reakciók) (*gyakorisága nem ismert*)
- szívizombetegség (szívizomelfajulás) melynek tünetei közé tartoznak a nehézlégzés és a nyálkahártyák, száj, köröm kékes elszíneződése [cianózis]; vizenyő, májmegnagyobbodás, víz felgyülemzése a hasüregben, mellhártyavizenyő és tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség) (*gyakoriság: nagyon gyakori*)
- az egész szervezetre kiterjedő fertőzés (szepszis), kórokozók megjelenése a vérben (széptikémia) (*gyakorisága nagyon gyakori*) és ennek következményeként kialakuló vagy akár ettől függetlenül kialakuló keringésösszeomlás (sokk) (*gyakorisága nem ismert*)
- kórosan magas testhőmérséklet, amely halálos kimenetelű is lehet (*gyakorisága nem ismert*)
- szívroham (szívinfarktus) (*gyakoriság: nem gyakori*), szívizom rostos átalakulása, a szívizom vérellátási zavara (mellkasi fájdalom, ún. angina), szívburok-/szívizomgyulladás, szapora, szabálytalan szívverés (*gyakorisága nem ismert*)

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer alkalmazását követően az előbbieken felsorolt tünetek bármelyikét tapasztalja.

Nagyon gyakori (10 kezelt betegből több mint 1 beteget érinthet)

- fertőzések, amelyek néha halálos kimenetelűek lehetnek
- vérszegénység, fehérvérsejtszám-csökkenés (granulocitopénia, leukopénia), vérlemezkeszám-csökkenés, csontvelő-elégtelenség, a vér valamennyi sejtfeleségének kórosan alacsony száma
- vérzés
- hasmenés, nyelőcsőgyulladás, nyálkahártya-/szájnyálkahártya-gyulladás, hányinger és hányás
- kopaszság, bőrpír, bőrképződés
- láz, fájdalom
- laboratóriumi eltérések (a szérum bilirubin, aszpartát-aminotranszferáz és alkalikus foszfatáz szint átmeneti emelkedése)

Gyakori (10 kezelt betegből legfeljebb 1 beteget érinthet,)

- hasi fájdalom
- helyi vénagyulladás
- EKG-eltérések

Nem gyakori (100 kezelt betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- heveny mieloid leukémia (fehérvérűség egy adott típusa)

Nem ismert (A rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- csontvelő vérképzőrendszeri betegsége (mielodiszpláziás szindróma)
- kiszáradás, hirtelen jelentős húgysavszint-emelkedés a vérben (ami vesefunkció károsodással járhat, főként, ha a kezelést megelőzően a fehérvérsejtszáma emelkedett volt)
- vastagbélgyulladás, májgyulladás, májelégtelenség
- kipirulás
- szöveti oxigénhiány
- bőrrel érintkezésbe kerülő anyagok által okozott bőrgyulladás, a besugárzott bőr túlérzékenysége, viszketés, a bőr és a köröm elszíneződése, csalánkiütés
- a vizelet vörös elszíneződése az alkalmazást követő 1-2 napon
- a menstruáció kimaradása, a spermiumok hiánya az ondóban
- hidegrázás, halál, érpályából történő gyógyszerkilépés (amely a tü beszúrásának helyén égő érzéssel, gyulladással, szövetelhalással járhat), vérrögképződéssel járó vénagyulladás, vénafalkeményedés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Daunoblastina injekciót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 25°C-on tartandó.

Az injekciós oldatot mikrobiológiai szempontból az elkészítés után azonnal fel kell használni.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszer tárolása – és szükség esetén megsemmisítése – a kórházi gyógyító személyzet feladata.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Daunoblastina injekció

- A készítmény hatóanyaga 20,0 mg daunorubicin-hidroklorid injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők:
Port tartalmazó injekciós üveg: mannit
Oldószerampulla: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Daunoblastina injekció készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Injekciós üveg: narancsvörös színű, steril por gumidugóval, rolnizott alumínium kupakkal és zöld védőkoronggal lezárt átlátszó, színtelen, 1-es típusú injekciós üvegbe töltve.

Oldószerampulla: 10 ml tiszta, színtelen, steril oldat, fehér kódgyűrűvel és fehér törőponttal ellátott átlátszó, színtelen OPC üvegampullába töltve.

Csomagolás: 1 injekciós üveg + 1 oldószerampulla dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Pfizer Kft.
1123 Budapest
Alkotás u 53.

Gyártó:

Actavis Italy S.p.A.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (Milan)
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

OGYI-T-4642/01

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: 2019. szeptember

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

Az oldat elkészítése: A Daunoblastina port az injekciós üvegben 4 ml injekcióhoz való vízzel kell elegyíteni. Az injekciós üvegben vákuum van, ami csökkenti az aerosol képződést az elegyítéskor; különös vigyázattal kell a tűt a dugón átszúrni és tartózkodni az oldáskor keletkező aeroszol belélegzésétől. Az injekciós üveget addig kell óvatosan rázogtatni, amíg a por teljesen fel nem oldódott. Az így elkészített oldat milliliterenként 5 mg daunorubicint tartalmaz. Az injekciós oldatot mikrobiológiai szempontból az elkészítés után azonnal fel kell használni. Ha az elkészített oldat nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználó felelős a beadásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért.

Intravénás alkalmazás: Az előbbieket szerint elkészített oldatból a kívánt mennyiséget 10-15 ml 0,9%-os nátrium-klorid-, vagy 5%-os glükóz-oldatot tartalmazó fecskendőbe kell felszívni és 0,9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz iv. infúzió alkalmazásával egyidejűleg az infúziós szerelék csövén át

beadni. Ezzel az extravazáció veszélye minimálisra csökkenthető, egyben biztosított a véna átmosása is a gyógyszer beadása után.

Védőintézkedések. Az alábbi óvintézkedések betartása ajánlott a készítmény toxicitása miatt:

- legyen gyakorlott a gyógyszerész/orvos/nővér az injekció elkészítésében és alkalmazásában;
 - terhes nők nem dolgozhatnak a gyógyszerrel;
 - védőöltözet viselése kötelező: köpeny, szemüveg, eldobható maszk és kesztyű;
 - az injekció elkészítésére elkülönített munkahelyet kell kijelölni (lehetőleg elszívó berendezéssel). A munkaasztalt eldobható műanyag terítővel, itatóspapírral kell letakarni;
 - a munkához használt eldobható eszközöket, pl. kesztyűt, törölkendőket stb. „Veszélyes hulladék” feliratú, magas hőmérsékleten elégethető zsákban kell gyűjteni;
 - A kiszivárgott, lecseppent gyógyszeres oldatot felitatás után nátrium-hipoklorit-oldattal, majd bő vízzel ajánlatos lemosni.
 - A tisztításra felhasznált összes eszközt a fentiek szerint kell kidobni. A véletlenül bőrre vagy szembe jutott oldatot azonnal bő vízzel, szappannal és vízzel vagy nátrium-bikarbonátos oldattal kell lemosni. Ezután orvosi ellenőrzés szükséges.
- A kesztyűk levétele után mindig kezet kell mosni; 24 órán belül fel kell használni az olyan injekciós üvegben lévő gyógyszert, amelynek már egyszer átszűrték a dugóját. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони
здоров'я України
дд. 07. 2022 № 1293
Ресстраційне посвідчення
UA/19553/01/01

Коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної)

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

Даунобластіна / 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.

Excipient(s) 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 daunorubicin (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 based 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

Daunorubicin is administered by intravenous route only (see section 6.6). Daunorubicin (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 **Ошибка! Источник ссылки не найден.**).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- 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/m² in adults, 300 mg/m² 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/m² 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/m² 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/m² (median 450 mg/m²) 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/m², 28% with doses of 400 to 599 mg/m², 47% with doses of 600 to 799 mg/m² and 100% in seven patients who had received more than 800 mg/m². 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 biliar 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 alkalization, 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 daunorubicin 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.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES):

Cases of PRES have been reported with daunorubicin used in combination chemotherapy. PRES is a neurological disorder which can present with headache, seizure, lethargy, confusion, blindness and other visual and neurologic disturbances. Mild to severe hypertension may be present. Magnetic resonance imaging is necessary to confirm the diagnosis of PRES. In patients with PRES, the discontinuation of daunorubicin treatment should be considered.

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.

^b Venous sclerosis may occur if the drug is injected into a small blood vessel or repeatedly into the same vein.

^c Pain or burning sensation, erythema, ulcerations, haemorrhage, infection.

^d Red coloured urine for 1 to 2 days after administration

^e Pain at the infusion site/burning sensation, cellulitis, skin ulceration, tissue necrosis.

* which sometimes can be fatal.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Human medicine Spanish Pharmacovigilance System: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Overdose

Overdose and intoxication

Very high single doses of daunorubicin can be expected to cause acute myocardial degeneration within 24 hours and severe myelosuppression (mainly leukopenia and thrombocytopenia) within 10–14 days and gastrointestinal toxic effects (mainly mucositis).

Cases of cardiac damage have been notified months after an anthracycline overdose.

Treatment of intoxication

No specific antidote is known. In the case of myocardial debilitation, a cardiologist should be consulted and daunorubicin treatment discontinued. In the presence of marked myelosuppression, adequate support treatment should be given, which shall depend on how the hematopoietic system is affected. For example, the patient can be transferred to an antiseptic room or given transfusions of the necessary blood elements.

Extravasation

A paravenous injection may cause local necrosis and thrombophlebitis. A burning sensation in the injection site region indicates paravenous administration of the drug.

Treatment of extravasation

If drug extravasation occurs, the drug infusion or injection should be stopped immediately. Initially, the needle shall be left in the administration site and removed later, after a brief aspiration. The local application of dimethyl sulfoxide 99% (DMSO 99%) to an area equivalent to twice the affected area (4 drops per 10 cm² of skin surface) is recommended and should be repeated three times a day for at least 14 days. It may be necessary to consider debridement of the affected area. Due to the antagonistic mechanisms in play, the affected area should be cooled (vasoconstriction versus vasodilation) after the application of DMSO. Other measures described in the literature are questionable and do not provide clear benefits.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Cytotoxic antibiotics and related substances. Anthracyclines and related substances. ATC Code: L01DB02.

Mechanism of action

Daunorubicin is an antineoplastic drug that exerts its cytotoxic/antiproliferative effects through interference with a number of biochemical and biological functions in target cells. Although the precise mechanism of action has not been fully elucidated, the drug mainly appears to inhibit DNA and DNA-dependent RNA synthesis by forming a complex with DNA via intercalation between base pairs and uncoiling of the helix. Daunorubicin may also interfere with polymerase and topoisomerase II activities, with regulation of gene expression and with oxidation/reduction reactions (generating

highly reactive/highly toxic free radicals). A direct interaction between daunorubicin and the cell membrane resulting in alterations of the double layer of the cell surface has also been speculated. Daunorubicin is maximally cytotoxic during the S phase, but the drug is not cycle or phase-specific. Antibacterial and immunosuppressive properties have also been ascribed to daunorubicin.

Paediatric population

No controlled paediatric studies have been conducted.

The literature mentions the use of daunorubicin in treatment regimens for ALL and AML that include paediatric age groups. However, due to the research being conducted to find a balance between the increase or maintenance of efficacy and the decrease in toxicity, the use of daunorubicin in the treatment of paediatric ALL and AML is fluctuating in clinical practice, mainly depending on risk stratification and specific subgroups. Published studies suggest no differences in safety profile between paediatric patients and adults.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Daunorubicin is not absorbed by the gastrointestinal tract. Since the drug is extremely irritating to tissues, it has to be administered intravenously: under these conditions, absorption is expected to be complete (i.e., if no extravasation occurs).

Distribution

Daunorubicin is widely distributed throughout the body tissues, with the highest levels in spleen, kidneys, lungs and heart. The drug enters the cells and binds to cell components, particularly nucleic acids. There is no evidence that daunorubicin can cross the blood-brain barrier, but the drug apparently crosses the placenta.

Biotransformation

The drug undergoes rapid and extensive metabolism in the liver and other tissues, mainly by cytoplasmic aldo-keto reductases. One hour after drug administration, the predominant plasma species is the active metabolite daunorubicinol (13-OH daunorubicin). Further metabolism via reduction cleavage of the glycosidic bond produces aglycones, which have little or no antiproliferative activity and are demethylated and conjugated via sulfatation and glucuronidation by microsomal enzymes.

Elimination

Following rapid intravenous administration, total plasma concentrations of daunorubicin and its metabolites decline in a triphasic fashion, while plasma concentrations of unchanged daunorubicin decline in a biphasic fashion. The half-life averages 45 minutes in the initial phase and 18.5 hours in the terminal phase. The half-life of daunorubicinol exceeds 24 hours. Daunorubicin and its metabolites are excreted in urine and bile (approximately 40% of the dose administered). Urinary excretion of the drug and its metabolites is reported to be 14 to 23% of the administered dose, with most urinary excretion occurring within 3 days. After the first 24 hours, the drug is excreted in urine mainly as daunorubicinol.

5.3 Preclinical safety data

The LD₅₀ of daunorubicin is 17.3–20.0 and 13.0–15.0 in mice and rats, respectively, and about 5.0 mg/kg for dogs. The main target organs after a single dose are the hemolymphopoietic system and, especially in dogs, the gastrointestinal tract.

The toxic effects after repeated administrations have been investigated in rabbits, dogs and monkeys. The main target organs of daunorubicin in these animal species were the hemolymphopoietic system, gastrointestinal tract, kidney, liver and reproductive organs. Subacute and cardiotoxicity studies indicate that daunorubicin is cardiotoxic in all the laboratory animals tested.

Daunorubicin is genotoxic in most of the *in vitro* and *in vivo* tests performed, toxic to the reproductive organs, embryotoxic in rats and rabbits, and teratogenic in rats. There is no information available on the administration of daunorubicin in animals during the peri- and postnatal periods and it is not known

whether the compound is excreted in breast milk. Daunorubicin, like other anthracyclines and cytotoxic drugs, is carcinogenic in rats. Toxicity studies show that extravasation of the drug causes tissue necrosis.

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

[To be completed nationally.]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally.]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally.]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally.]