

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

29 09 2023 № 1710

Ресстраційне посвідчення

UA/20200/01/01

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

Даунобластин  
(Daunoblastin)

### **Склад:**

*діюча речовина:* даунорубіцину гідрохлорид;  
1 флакон містить даунорубіцину гідрохлориду 20 мг;  
*допоміжні речовини:* маніт (Е 421).

**Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Ліофілізована пориста маса або корж червоно-оранжевого кольору у флаконі з безбарвного скла.

### **Фармакотерапевтична група.**

Цитотоксичні антибіотики і споріднені препарати. Антрацикліни і споріднені сполуки.  
Код АТХ L01DB02.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Даунорубіцину гідрохлорид — це протипухлинний антибіотик, який виділяють із бактерій *Streptomyces peuceticus* та *Streptomyces coeruleorubidus*. Він чинить пряму дію та інактивується шляхом розщеплення глікозидних зв'язків.

Механізм дії ґрунтується на інгібуванні синтезу ДНК і РНК шляхом інтеркаляції даунорубіцину гідрохлориду в ДНК, пригнічення активності топоізомерази II та утворення вільних радикалів. Це утворення реактивних радикалів, ймовірно, лежить в основі цитотоксичної дії даунорубіцину гідрохлориду. Вважається, що цей механізм також пов'язаний із кардіотоксичними властивостями препарату. Найбільш чутливими до даунорубіцину гідрохлориду є клітини в S-фазі мітозу. Клітини в стані спокою (фаза G0) є менш чутливими до препарату. Клітини, резистентні до даунорубіцину, більшою мірою експресують мембранозв'язаний транспортний білок (Р-глікопротеїн), що забезпечує швидкий зовнішній транспорт внутрішньоклітинного даунорубіцину гідрохлориду.

Клінічна ефективність.

Безпечність та ефективність застосування у дітей.

Контрольовані дослідження серед дітей не проводилися.

У літературі можна знайти згадки про застосування даунорубіцину в схемах терапії ГЛЛ та ГМЛ, зокрема для дітей. Однак через постійний пошук рівноваги між збільшенням або збереженням ефективності та зниженням токсичності застосування даунорубіцину для лікування ГЛЛ та ГМЛ у дітей у клінічній практиці є змінним і переважно залежить від стратифікації ризику та конкретних підгруп. Опубліковані дослідження демонструють відсутність відмінностей у профілі безпечності даунорубіцину гідрохлориду в дітей та дорослих.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція.

Не застосовується.

#### Розподіл.

Після внутрішньовенного введення даунорубіцину гідрохлорид швидко розподіляється в організмі. Найвищі концентрації фіксуються в нирках, печінці, селезінці, легенях, серці та тонкому кишечнику. Даунорубіцину гідрохлорид майже не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

#### Метаболізм.

Даунорубіцину гідрохлорид метаболізується шляхом зниження функції окислення в бічному ланцюзі (у положенні C-13), що призводить до утворення даунорубіцинолу з аналогічною токсичністю. Результатом подальших перетворень є неактивні метаболіти.

#### Виведення.

Фармакокінетика даунорубіцину гідрохлориду після внутрішньовенного введення є двофазною, водночас період напіввиведення в кожній фазі становить 45 хвилин та 55 годин. Даунорубіцину гідрохлорид виводиться переважно з жовчю (приблизно 40 %) і меншою мірою — із сечею (приблизно 13–25 %). Порушення функції нирок і печінки уповільнює виведення і збільшує ризик виникнення кумулятивної токсичності.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

*Дорослі.* Індукція ремісії при гострих лімфобластних лейкозах (ГЛЛ) та гострих мієлобластних лейкозах (ГМЛ). Застосовується як одна зі складових комбінованої терапії з іншими цитостатичними препаратами.

*Діти та підлітки.* Даунорубіцин показаний для лікування гострого лімфо- та мієлолейкозу у дітей у складі комбінованої терапії.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».
- Стійка мієлосупресія.
- Тяжкі інфекційні захворювання.
- Тяжке порушення функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю [загальний бал 10–15]).
- Тяжке порушення функції нирок (ШКФ 15–29 мл/хв).
- Міокардіальна недостатність.
- Нещодавно перенесений інфаркт міокарда.
- Тяжкі аритмії.
- Годування груддю.
- Даунорубіцину гідрохлорид не може використовуватись, якщо кумулятивна найвища доза даунорубіцину гідрохлориду (500–600 мг/м<sup>2</sup> для дорослих, 300 мг/м<sup>2</sup> для дітей віком від 2 років, 10 мг/кг маси тіла для дітей віком до 2 років) або інших кардіотоксичних антрациклінів, була вже попередньо призначена. У цих випадках суттєво зростає ризик загрозливого для життя ушкодження серця.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.***

Даунорубіцину гідрохлорид у більшості випадків застосовують як одну зі складових комбінованої терапії з іншими цитостатиками, тому загальна токсичність може бути посилена, зокрема це стосується мієлосупресії та шлунково-кишкової токсичності. Одночасне застосування даунорубіцину гідрохлориду та інших кардіотоксичних речовин або променевої терапії в ділянці середостіння збільшує кардіотоксичність даунорубіцину гідрохлориду. Окрім того, в разі застосування інших супутніх кардіоактивних сполук (наприклад, блокаторів кальцієвих каналів) необхідно проводити ретельний моніторинг серцевої функції пацієнта протягом усього періоду терапії. Якщо пацієнти отримують або отримували лікарські засоби, що впливають на функцію кісткового мозку (наприклад, цитостатики, сульфаніламід, хлорамфенікол, дифенілгдантоїн, похідні амідопіріну,

антиретровірусні препарати), необхідно враховувати ризик суттєвих розладів гемопоєзу. За необхідності дозу даунорубіцину гідрохлориду слід відкоригувати. Якщо препарат застосовується в комбінації з іншими цитостатиками (наприклад, цитарабіном, циклофосфамідом), токсична дія даунорубіцину гідрохлориду може посилюватися.

Даунорубіцину гідрохлорид переважно метаболізується в печінці. Одночасне застосування препаратів, які впливають на функцію печінки, може також впливати на метаболізм або фармакокінетику даунорубіцину гідрохлориду, відповідно впливаючи на його ефективність та/або токсичність. Одночасне застосування даунорубіцину гідрохлориду з потенційно гепатотоксичними лікарськими засобами (наприклад метотрексатом) може призводити до порушення метаболізму печінки та/або виведення даунорубіцину гідрохлориду через жовчовивідні шляхи, що може призвести до підвищення токсичності субстанції. Це може підсилити побічні реакції даунорубіцину гідрохлориду. У разі одночасного застосування інших цитостатиків наявний ризик підвищення частоти небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту. Лікарські засоби, які затримують виведення сечової кислоти (наприклад сульфаніламідів й деякі діуретики), можуть спричинити гіперурикемію, що посилюватиметься в разі сумісного застосування з даунорубіцину гідрохлоридом.

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

У разі супутнього застосування препаратів, що пригнічують агрегацію тромбоцитів (наприклад ацетилсаліцилової кислоти), у пацієнтів із тромбоцитопенією слід враховувати додаткове підвищення ризику кровотеч.

Під час лікування даунорубіцину гідрохлоридом необхідно уникати введення будь-яких живих вірусних вакцин.

### ***Особливості застосування.***

#### **Особливі попередження**

Під час роботи з даунорубіцином гідрохлоридом необхідно 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 гідрохлориду. 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 заборонений контакт із цитостатиками.

#### **Заходи безпеки під час застосування**

Тяжка панцитопенія або ізольована лейкоцитопенія/тромбоцитопенія є відносними протипоказанням до застосування даунорубіцину.

До інших відносних 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 «користь/ризик» і приймає рішення щодо проведення лікування.

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

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, які вже перенесли, наразі отримують або яким заплановано проведення променевої терапії. Це обумовлено тим фактом, що даунорубіцину гідрохлорид збільшує ризик місцевих реакцій у ділянці опромінення («рецидив побічних ефектів променевої терапії»). Променева терапія в ділянці середостіння, проведена перед застосуванням препарату, підвищує кардіотоксичність даунорубіцину гідрохлориду.

Перед початком лікування даунорубіцином гідрохлоридом стан пацієнта повинен відновитися від гострих проявів токсичності попереднього лікування цитотоксичними засобами (такими як стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія та системні інфекції).

#### *Система кровотворення*

Після введення терапевтичної дози даунорубіцину в усіх пацієнтів спостерігається мієлосупресія. Зворотне пригнічення функції кісткового мозку є залежним від дози й характеризується переважно лейкопенією, гранулоцитопенією (нейтропенією) і тромбоцитопенією. Анемія виникає в більш рідкісних випадках. Максимальне зниження спостерігається через 8–10 днів після початку терапії, але рівень зазвичай відновлюється до вихідного рівня між 2 та 3 тижнем після останньої ін'єкції препарату. Для запобігання ускладненням мієлотоксичності 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. Клінічні наслідки тяжкої мієлосупресії включають лихоманку, інфекцію, сепсис, септичний шок, крововиливи та гіпоксію тканин, які можуть призвести навіть до смерті пацієнта. У разі появи тяжкої інфекції та/або кровотечі слід проводити невідкладне ефективне лікування. У разі мієлосупресії може знадобитися інтенсивне підтримувальне лікування.

#### *Вторинний лейкоз*

У пацієнтів, що отримували антрацикліни, включаючи даунорубіцину гідрохлорид, зафіксовані випадки вторинного лейкозу з наявністю або відсутністю передлейкозної фази. Вторинний лейкоз частіше зустрічається, коли такі лікарські засоби застосовують у комбінації з протипухлинними 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*

Пошкодження міокарда є одним з основних ризиків лікування даунорубіцину гідрохлоридом. Токсичні пошкодження міокарда даунорубіцину гідрохлоридом можуть відбуватися у двох формах. Дозонезалежний «гострий тип» проявляється надшлуночковими аритміями (синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, атріовентрикулярна блокада) та/або неспецифічними відхиленнями на ЕКГ (зміни сегмента ST та зубця T, низький вольтаж комплексу QRS, зубців T). Також повідомлялося про випадки стенокардії, інфаркту міокарда, ендоміокардіального фіброзу та перикардиту/міокардиту. У разі «відстроченого типу» може розвинути застійна кардіоміопатія, особливо після застосування високих кумулятивних доз даунорубіцину гідрохлориду. 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. Тяжкість і частота цих побічних ефектів залежать від кумулятивної дози даунорубіцину гідрохлориду.

Рекомендується проводити ретельний моніторинг функції серця пацієнтів до, упродовж та після терапії з метою мінімізації ризику ускладнень з боку серця. Найбільш відповідними методами для регулярного моніторингу є ЕКГ і визначення фракції викиду лівого шлуночка (УКГ, радіонуклідна ангиографія (MUGA)).

Порогова доза для дорослих становить приблизно 550 мг/м<sup>2</sup>, для дітей та підлітків віком від 2 років — приблизно 300 мг/м<sup>2</sup>, а для дітей віком до 2 років — приблизно 10 мг/кг маси тіла. До факторів ризику кардіотоксичності належать активні або латентні серцево-судинні 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 даунорубіцину гідрохлорид, можна застосовувати в комбінації з іншими кардіотоксичними препаратами виключно за умови ретельного моніторингу серцевої функції пацієнта. Пацієнти, які отримують антрацикліни після закінчення терапії іншими кардіотоксичними препаратами, особливо тими, що мають довгий період напіввиведення, такими як трастузумаб (змінний період напіввиведення;

період вимивання — до 7 місяців), також потенційно мають підвищений ризик розвитку кардіотоксичності. Саме тому рекомендовано уникати терапії на основі антрациклінів, поки вплив попередньої терапії кардіотоксичними засобами не стане незначним. Якщо це не є можливим, рекомендується уважно стежити за серцевою функцією пацієнта. У такому випадку загальну кумулятивну дозу для дорослих  $400 \text{ мг/м}^2$  можна перевищувати лише з максимальною обережністю.

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  $400 \text{ мг/м}^2$ . У дітей та підлітків рекомендовано проводити довготривале спостереження серцевої функції у зв'язку з підвищеним ризиком ушкодження серця.

Декілька довгострокових досліджень за участі дітей показали, що після терапії антрациклінами можливий розвиток застійних кардіоміопатій із багаторічним латентним періодом та прогресуючим перебігом.

Порівняно з дорослими в дітей нижчі загальні кумулятивні дози ймовірно спричинюють клінічно значущі порушення функції серця. У публікації Steinhilber зі співавт. (JAMA, Sep 25, 1991 – Vol 266, no. 12) описані довгострокові кардіотоксичні побічні ефекти лікування доксорубіцином та даунорубіцином гідрохлоридом, зафіксовані у 201 дитини. Пацієнти отримували загальну кумулятивну дозу доксорубіцину та/або даунорубіцину гідрохлориду  $200\text{--}1275 \text{ мг/м}^2$  (медіана —  $450 \text{ мг/м}^2$ ), деякі з них також перенесли променеви терапію. Терапія проводилася 4–20 років тому (медіана — 7 років). За висновками дослідження кардіотоксичність доксорубіцину є подібною до кардіотоксичності даунорубіцину гідрохлориду. Порушення насосної функції серця спостерігалось, якщо фракція скорочення на ехокардіограмі складала  $< 29 \%$ , або фракція викиду на радіонуклідній вентрикулограмі становила  $< 50 \%$ , або зниження функції спостерігалось під час фізичного навантаження. Частота порушень функції серця становила  $11 \%$ , коли кумулятивна доза антрациклінів була нижче  $400 \text{ мг/м}^2$ ,  $28 \%$  — при дозі  $400\text{--}599 \text{ мг/м}^2$ ,  $47 \%$  — при дозі  $600\text{--}799 \text{ мг/м}^2$  і  $100 \%$  у 7 пацієнтів, які отримували дозу більше  $800 \text{ мг/м}^2$ . Супутня променеви терапія підвищувала частоту порушень серцевої функції на фоні застосування будь-якої дози препарату. Дев'ять із 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.

#### *Функції печінки та нирок*

Основним шляхом елімінації даунорубіцину гідрохлориду є печінка, а виведення відбувається через жовчовивідні шляхи. Для запобігання ускладненням перед початком лікування даунорубіцину гідрохлоридом рекомендується провести обстеження функції печінки. У цих пацієнтів із порушеннями функції печінки необхідно зменшувати дозу препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози») відповідно до рівня білірубіну в сироватці крові. Пацієнтам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня заборонено призначати даунорубіцин (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції нирок може підвищувати токсичність препарату. Перед початком лікування рекомендується провести обстеження функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

Унаслідок масової загибелі лейкозних клітин даунорубіцин може спричинити розвиток гіперурикемії та сечо кислотої нефропатії з ймовірним порушенням функції нирок, особливо якщо перед початком терапії в 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 запобігання ушкодженням каналців та ниркової недостатності. Також можливий розвиток нефротичного синдрому.

Після початкової фази лікування необхідно оцінити рівні сечової кислоти, калію, кальцію фосфату та креатиніну в крові. Гідратація організму, алкалізація сечі та профілактичне застосування алопуринолу для попередження гіперурикемії допоможуть мінімізувати потенційні ускладнення синдрому лізису пухлини.

*Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливість до інфекцій*

Введення живих або атенуйованих вакцин пацієнтам з ослабленим імунітетом унаслідок лікування хіміотерапевтичними препаратами, включно з даунорубіцину гідрохлоридом, може призвести до розвитку серйозних або летальних інфекцій. У пацієнтів, які отримують даунорубіцин гідрохлорид, слід уникати щеплень живими вакцинами. Допускається введення неживих або інактивованих вакцин, але в такому випадку ймовірна низька імунна відповідь.

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту*

Даунорубіцину гідрохлорид може спричинити нудоту й блювання. Тяжка нудота і блювання можуть викликати зневоднення організму. Нудоту та блювання можна попередити або полегшити за допомогою відповідної протиблювотної терапії.

У пацієнтів, які отримують даунорубіцину гідрохлорид, може спостерігатися мукозит (переважно стоматит, рідше — езофагіт). Мукозит/стоматит зазвичай виникають на ранньому етапі після введення препарату й у разі серйозного перебігу впродовж декількох днів прогресують у виразки слизових оболонок. У більшості пацієнтів перелічені побічні реакції зникають до початку третього тижня терапії.

*Загальні розлади та реакції в місці введення*

Паравазальне введення може спричинити місцеве подразнення та, залежно від кількості введеного препарату, флегмону тяжкого ступеня, болісні виразки та некроз тканин. У деяких випадках може знадобитися хірургічне втручання. Може розвинути незворотне ушкодження тканин. Може спостерігатися місцевий флебіт, тромбофлебіт та/або венозний склероз/ флебосклероз, особливо якщо даунорубіцин вводять у малу судину або повторно в одну й ту саму вену. Ризик флебіту/тромбофлебіту в місці ін'єкції можна звести до мінімуму, дотримуючись рекомендованого методу застосування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини*

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

*Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Даунорубіцину гідрохлорид може спричинити генотоксичність і мати негативну дію на фертильність. Може виникнути аменорея і азооспермія. Ступінь тяжкості залежить від дози. Можливі незворотні порушення фертильності. Під час лікування і протягом певного періоду часу після лікування даунорубіцином пацієнти чоловічої і жіночої статі повинні використовувати надійні засоби контрацепції. Пацієнти, які бажають мати дітей після завершення терапії, повинні звернутися до генетичної консультації, якщо це доречно та можливо (див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

*Розлади з боку нервової системи*

*Синдром задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ)*

Повідомлялося про випадки синдрому задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ) у разі застосування даунорубіцину в складі комбінованої хіміотерапії. СЗОЕ — це неврологічний розлад, до симптомів якого належать головний біль, судоми, сонливість, сплутаність свідомості, сліпота й інші порушення зору та неврологічні порушення. Можливе виникнення гіпертензії від легкого до тяжкого ступеня. Для підтвердження діагнозу СЗОЕ необхідно виконати магнітно-резонансну томографію. У пацієнтів із СЗОЕ слід розглянути питання про припинення лікування даунорубіцином.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність препарату. Як і більшість інших протиракових препаратів, даунорубіцин продемонстрував ембріотоксичний, тератогенний, мутагенний та канцерогенний потенціал у тварин. Дані про застосування даунорубіцину у вагітних жінок обмежені або відсутні, однак, декілька жінок,

які отримували даунорубіцин упродовж другого та третього триместрів вагітності, народили клінічно здорових дітей.

Згідно з експериментальними даними застосування препарату під час вагітності слід розглядати як потенційну причину патологій розвитку плода. Даунорубіцин не рекомендується застосовувати під час вагітності за виключенням випадків, коли стан пацієнтки потребує призначення препарату й потенційні переваги виправдовують потенційні ризики для плода. Жінок із дітородним потенціалом, які мають пройти терапію даунорубіцином, рекомендується поінформувати про потенційну небезпеку для плода та порадити уникати вагітності під час терапії. 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 плодам та новонародженим дітям тих матерів, які отримували даунорубіцин під час вагітності, рекомендується проводити кардіологічне обстеження та розгорнутий аналіз крові.

**Годування груддю.** Невідомо, чи проникає даунорубіцину гідрохлорид у грудне молоко. Оскільки багато лікарських препаратів, в тому числі інші антрацикліни, проникають у грудне молоко і у жінок, які годують груддю, немовлята можуть відчувати серйозні побічні ефекти від даунорубіцину, грудне вигодовування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно проінструктувати жінок, що під час лікування і протягом принаймні 6 днів після прийому останньої дози, грудне вигодовування протипоказане.

**Фертильність.** Клінічні дані відсутні. Доклінічні дослідження фертильності не проводилися, однак у дослідженні на собаках були зафіксовані побічні реакції з боку яєчок.

**Контрацепція в чоловіків і жінок.** Даунорубіцин може спричинити хромосомні порушення в сперматозоїдах людини. Перед початком лікування пацієнтам-чоловікам рекомендується отримати консультацію з приводу консервування сперми у зв'язку з ризиком незворотного безпліддя. Чоловіки, які отримують даунорубіцин, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і впродовж 14 тижнів після його завершення.

Жінки з дітородним потенціалом мають використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії даунорубіцину гідрохлоридом та протягом щонайменше 27 тижнів після її завершення.

Жінкам, які планують вагітність після завершення лікування даунорубіцину гідрохлоридом, перед лікуванням також рекомендоване генетичне консультування та консультування щодо збереження фертильності.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Даунорубіцину гідрохлорид може спричинити епізоди нудоти і блювання, які в деяких випадках можуть впливати на швидкість реакції в разі керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Лікування даунорубіцину гідрохлоридом повинно відбуватися в клініці або за підтримки клінічного персоналу лише під керівництвом лікаря з досвідом проведення протипухлинної терапії.

Для індукції ремісії із застосуванням даунорубіцину гідрохлориду є різні схеми дозування. Доза залежить, зокрема, від типу захворювання та клінічної картини.

Наведені нижче дози в мг/м<sup>2</sup> означають кількість мг діючої речовини на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

#### *Дорослі*

Індивідуальна доза коливається в діапазоні 0,5–3 мг/кг в/в, що еквівалентно приблизно 20–120 мг/м<sup>2</sup>.

Дози 0,5–1 мг/кг в/в (приблизно 20–40 мг/м<sup>2</sup>) можна вводити повторно через 1 або кілька днів. Дози 2 мг/кг в/в (приблизно 80 мг/м<sup>2</sup>) слід вводити повторно лише через 4 або більше днів.



Разові дози 2,5–3 мг/кг в/в (приблизно 100–120 мг/м<sup>2</sup>), що застосовуються в рідкісних випадках, можна вводити повторно лише через 7–14 днів.

Кількість інфузій визначається індивідуально в кожному окремому випадку залежно від відповіді на терапію та переносимості. Особливу увагу необхідно звернути на результати аналізу крові та стан кісткового мозку, а також на комбінацію з іншими цитостатичними препаратами.

Враховуючи ризик тяжкого ураження серця, не слід перевищувати кумулятивну дозу 550 мг/м<sup>2</sup> в/в для дорослих.

У разі попередньої або супутньої променевої терапії в ділянці середостіння або введення інших потенційно кардіотоксичних речовин доза препарату не повинна перевищувати кумулятивну дозу 400 мг/м<sup>2</sup> в/в.

Схеми дозування у вільній комбінації з іншими цитостатиками нижче наведені для прикладу й не є оцінкою клінічної ефективності та терапевтичної доцільності цих комбінацій, а також не виключають будь-які інші потенційні комбінації.

Таблиця 1. Одноразові й добові дози

Якщо не передбачено інше, застосовуються такі рекомендації з дозування.

<i>Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ)</i>				
1.	Вінкристин Даунорубіцин Преднізон	1,5 мг/м <sup>2</sup> 40 мг/м <sup>2</sup> 60 мг/м <sup>2</sup>	внутрішньовенно внутрішньовенно перорально	День 1, 8 та 15 День 1 + 2, 8 + 9 та 15 + 16 День 1–14, потім поступове зменшення дози до Дня 21
Повторення до повної ремісії, поновлення застосування в День 22. або				
2.	Вінкристин Даунорубіцин Преднізон L-аспарагіназа	1,5 мг/м <sup>2</sup> 24 мг/м <sup>2</sup> 60 мг/м <sup>2</sup> 5000 МО/м <sup>2</sup>	внутрішньовенно внутрішньовенно перорально внутрішньовенно	День 1, 8, 15 та 22 День 1, 8, 15 та 22 День 1–22, потім поступове зменшення дози до Дня 28 День 1–14
Повторення до повної ремісії, поновлення застосування в День 29.				
<i>Гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ)</i>				
1.	Тіогуанін Даунорубіцин Цитарабін Преднізон	100 мг/м <sup>2</sup> 40 мг/м <sup>2</sup> 100 мг/м <sup>2</sup> 15–20 мг/м <sup>2</sup>	перорально внутрішньовенно внутрішньовенно перорально	День 1–5 та 15–19 День 1, 15 День 1–5 та 15–19 День 1–5 та 15–19
або				
2.	Тіогуанін Цитарабін Даунорубіцин	100 мг/м <sup>2</sup> 100 мг/м <sup>2</sup> 60 мг/м <sup>2</sup>	перорально внутрішньовенно внутрішньовенно	Кожні 12 год протягом 7 днів Через 30 хв протягом 7 днів День 5–7
або				
3.	Цитарабін  Цитарабін  Даунорубіцин Тіогуанін	100 мг/м <sup>2</sup>  100 мг/м <sup>2</sup>  60 мг/м <sup>2</sup> 100 мг/м <sup>2</sup>	внутрішньовенно  внутрішньовенно  внутрішньовенно перорально	У вигляді інфузії тривалістю 24 години в День 1 і 2 а потім У вигляді інфузії тривалістю 30 хвилин кожні 12 год у День 3–8 День 3, 4, 5 Кожні 12 год у День 3–10 протягом 7 днів
або				
4.	Даунорубіцин Цитарабін  Даунорубіцин	45 мг/м <sup>2</sup> 100 мг/м <sup>2</sup>  45 мг/м <sup>2</sup>	внутрішньовенно внутрішньовенно  внутрішньовенно	День 1–3 Протягом 7 днів (1-й курс), а потім У День 1 та 2



	Цитарабін	100 мг/м <sup>2</sup>	внутрішньовенно	Протягом 5 днів (усі подальші курси)
--	-----------	-----------------------	-----------------	--------------------------------------

*Особливі інструкції щодо дозування.* Для пацієнтів, які отримували попередню інтенсивну терапію цитостатиками, або для пацієнтів із поганим загальним станом здоров'я дозу слід зменшити.

*Порушення функції печінки.* Даунорубіцин протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда–П'ю [загальний бал 10–15] — див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня (клас А [загальний бал 5–6] та клас В [загальний бал 7–9] за шкалою Чайлда–П'ю) рекомендується зменшувати дозу препарату таким чином відповідно до показників сироваткового білірубіну:

- рівень білірубіну 1,2–3,0 мг/100 мл: половина рекомендованої початкової дози;
- рівень білірубіну > 3 мг/100 мл: одна четверта частина рекомендованої початкової дози.

*Порушення функції нирок.* У пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) 30–59 мл/хв) дозу даунорубіцину слід зменшити вдвічі (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня даунорубіцин протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

За наявності порушення функції нирок (рівень сироваткового креатиніну > 3 мг/100 мл) дозу даунорубіцину гідрохлориду необхідно зменшити на 50 %.

*Пацієнти літнього віку.* Наразі точаться дискусії щодо зменшення дози для пацієнтів віком від 60 років, оскільки ризики хіміотерапії (рання смерть) мають дозозалежний характер.

Для індукції ремісії в пацієнтів літнього віку (від 60 до 65 років), які не повинні або не можуть отримувати зазначені вище повні дози даунорубіцину гідрохлориду, можна призначати такі знижені дози:

30 мг/м<sup>2</sup> даунорубіцину гідрохлориду в/в у День 1–3 у комбінації з безперервною в/в інфузією 100 мг/м<sup>2</sup> цитарабіну щодня в День 1–7.

*Діти та підлітки.* Даунорубіцину гідрохлорид у більшості випадків призначають у складі комбінованої терапії в дозі 0,5–1,5 мг/кг/добу (25–45 мг/м<sup>2</sup>/добу).

Дозу препарату для дітей та підлітків (віком від 2 років) зазвичай розраховують на основі площі поверхні тіла й 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 чинних спеціалізованих протоколів та керівництв.

Враховуючи ризик тяжкого ураження серця, не слід перевищувати рекомендовану кумулятивну дозу для дітей та підлітків.

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

Для дітей та підлітків віком від 2 років максимальна кумулятивна доза становить 300 мг/м<sup>2</sup>.

#### *Спосіб застосування*

Даунорубіцину гідрохлорид можна застосовувати лише після ретельного визначення показань та під наглядом онколога-гематолога. Для досягнення ремісії під час індукційної терапії пацієнта необхідно госпіталізувати.

Кількість циклів призначають індивідуально залежно від відповіді організму та переносимості до досягнення ремісії.

Слід ретельно контролювати гематологічний статус пацієнтів. Під час міелосупресії пацієнт не повинен зазнавати підвищеного ризику інфікування, наприклад контактувати з інфікованими особами. Даунорубіцину гідрохлорид необхідно вводити виключно внутрішньовенно.

Паравенозне введення даунорубіцину гідрохлориду може спричинити тяжкі некрози. Тому рекомендовано вводити лікарський засіб у трубку, через яку виконується внутрішньовенна

інфузія 9 мг/мл (0,9 %) натрію хлориду, розчину для інфузій, або 50 мг/мл (5 %) глюкози, розчину для інфузій. Інфузія може тривати від 2–3 хвилин до 30–45 хвилин.

*Інструкція щодо поводження з лікарським засобом.*

Будь-який невикористаний продукт та відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Даунорубіцину гідрохлорид, порошок для концентрату для розчину для інфузій, 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.

Відновлений розчин для інфузій не підлягає зберіганню. Лікарський засіб зберігає хімічну та фізичну стабільність під час використання протягом 24 годин за температури 30 °С і протягом 48 годин за температури 2–8 °С. Для зниження ризику мікробіологічного забруднення готовий до застосування препарат слід використовувати відразу після відновлення. Якщо препарат не використовується негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання препарату після відкриття бере на себе користувач. У такому випадку тривалість зберігання зазвичай не повинна перевищувати 24 години за температури 2–8 °С, якщо тільки розведення/відновлення не відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

### ***Передозування.***

*Передозування та інтоксикація.* Дуже високі разові дози даунорубіцину гідрохлориду можуть спричинити гостру дистрофію міокарда протягом 24 годин і мієлосупресію тяжкого ступеня протягом 10–14 днів після застосування.

Повідомлялося про виникнення серцевих ушкоджень протягом кількох місяців після передозування антрациклінами.

*Лікування інтоксикації.* Специфічного антидота для даунорубіцину гідрохлориду немає. У разі виникнення міокардіальної слабкості слід звернутися до кардіолога і припинити лікування даунорубіцину гідрохлоридом. У разі наявності вираженої мієлосупресії слід розпочати належне підтримувальне лікування залежно від мієлопоетичної системи, що зазнала найбільшого впливу, наприклад, переведення пацієнта до асептичної кімнати або переливання клітинних елементів крові, яких бракує.

*Екстравазація.* Паравенозне введення препарату призводить до локальних некрозів і тромбофлебіту. На паравенозне введення вказує виникнення печіння в місці введення голки для інфузії.

*Лікування екстравазації.* У разі екстравазації потрібно негайно припинити інфузію або ін'єкцію. Голку слід спочатку залишити в місці введення, а потім видалити після короткої аспірації. Рекомендоване місцеве застосування диметилсульфоксиду 99 % (ДМСО 99 %) на ділянку у два рази більшу, ніж площа ураження (4 краплі на 10 см<sup>2</sup> поверхні шкіри), застосовувати тричі на день протягом принаймні 14 днів. Слід також розглянути необхідність хірургічної обробки рани. Через суперечливий механізм дії необхідно проводити охолодження ураженої ділянки, наприклад, щоб зменшити біль, послідовно із застосуванням ДМСО (звуження й розширення судин). Інші методи, що описані в літературних джерелах, є суперечливими й не мають доведеної ефективності.

### ***Побічні реакції.***

*Резюме профілю безпечності.* Терапія даунорубіцином пов'язана з потенційно тяжкими проявами токсичності, включно з мієлосупресією, вторинним лейкозом, кардіотоксичністю, інфекціями, зневодненням через сильну нудоту та блюванням, мукозитом, синдром лізису пухлини та некрозом тканин або тромбофлебітом у місці введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота виникнення побічних реакцій класифікується за таким принципом: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

*Інфекційні та паразитарні захворювання.*

Дуже часто: сепсис/септицемія\*, інфекції\*.

Частота невідома: септичний шок\*.

*Доброякісні, злякисні та неуточнені новоутворення (включно з кістами та поліпами).*

Нечасто: гострий мієлобластний лейкоз.

Частота невідома: мієлодиспластичний синдром.

*Розлади з боку крові та лімфатичної системи.*

Дуже часто: недостатність кісткового мозку, панцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія (нейтропенія), тромбоцитопенія, анемія.

*Розлади з боку імунної системи.*

Частота невідома: анафілаксія/анафілактоїдні реакції.

*Розлади з боку метаболізму та харчування.*

Частота невідома: зневоднення, гостра гіперурикемія (з можливим порушенням функції нирок, особливо за наявності підвищеної кількості лейкоцитів до початку терапії).

*Розлади з боку серця.*

Дуже часто: кардіоміопатія (клінічно проявляється як задишка, ціаноз, набряк (периферичний, серцевий), гепатомегалія, асцит, плевральний випіт і застійна серцева недостатність).

Нечасто: інфаркт міокарда.

Частота невідома: ішемія міокарда (стенокардія), ендоміокардіальний фіброз, перикардит/міокардит, суправентрикулярні тахіаритмії (наприклад синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, атріовентрикулярна блокада).

*Розлади з боку судин.*

Дуже часто: кровотеча.

Частота невідома: припливи, шок, тромбофлебіт, флебосклероз (флебосклероз може виникнути в результаті введення препарату в малу судину або повторних введеннь у ту саму вену).

*Розлади з боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння.*

Частота невідома: гіпоксія.

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.*

Дуже часто: нудота/блювання, діарея, езофагіт, мукозит/стоматит (біль або відчуття печіння, еритема, ерозії, виразки, кровотеча, інфекції).

Часто: біль у животі.

Частота невідома: коліт.

*Розлади з боку гепатобіліарної системи.*

Частота невідома: гепатит, печінкова недостатність.

*Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Дуже часто: алопеція (зворотня), еритема, шкірний висип.

Частота невідома: контактний дерматит, гіперчутливість до опроміненої шкіри («рецидив побічних ефектів променевої терапії»), свербіж, гіперпигментація шкіри та нігтів, кропив'янка.

*Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів.*

Частота невідома: хроматурія (червоне забарвлення сечі протягом 1–2 днів після застосування).

*Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.*

Частота невідома: аменорея, азооспермія.

*Загальні розлади та реакції в місці введення.*

Дуже часто: лихоманка, біль.

Часто: флебіт у місці введення.

Частота невідома: смерть, гіперпірексія, екстравазація в місці інфузії (миттєвий місцевий біль/відчуття печіння, флегмона, болісні виразки та некроз тканин), флебосклероз, озноб.

*Лабораторні та інструментальні дані.*

Дуже часто: підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня аспаратамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази в крові.

Часто: відхилення на ЕКГ (неспецифічні зміни сегменту ST та зубця T, низький вольтаж комплексу QRS, зубців T).

\*що іноді можуть бути летальними.

*Звітування про підозрювані побічні реакції.*

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Даунорубіцину гідрохлорид не можна змішувати з гепарином через хімічну несумісність цих речовин. Так само не рекомендується змішувати лікарський засіб з іншими цитостатичними препаратами та лікарськими засобами в одній інфузії. Також повідомлялося про несумісність, коли даунорубіцину гідрохлорид змішують із дексаметазоном, азтреонамом, алопуринолом, флударабіном та піперациліном/тазобактамом. Необхідно уникати контакту даунорубіцину гідрохлориду з алюмінієм.

**Упаковка.** По 1 флакону в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Корден Фарма Латіна С.п.А.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Via Murialdo, 7, Сермонета (ЛТ), 04013, Італія.

**Дата останнього перегляду.**