

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

DAUNOBLASTINA 2 mg/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 20 mg daunorubicinklorida.

Nakon rekonstitucije s 10 ml otapala jedna bočica sadrži 2 mg/ml daunorubicinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Daunoblastina sadrži 35,45 mg natrija u jednoj bočici od 10 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je porozni crvenonarančasti liofilizat.

Otapalo je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Akutna mijeloična leukemija: kao monoterapija ili u kombinaciji s ostalim antiblastičnim lijekovima Daunoblastina je indicirana za liječenje svih stadija ove bolesti. Daunoblastina se također može primjenjivati u liječenju određenih vrsta akutnih leukemija kao što je leukemija s promijelocitima.

Akutna limfoblastična leukemija: Daunoblastina je vrlo učinkovit lijek u induciranju remisije ove bolesti, ali zbog nuspojava i raspoloživosti ostalih oblika liječenja njegova je primjena uglavnom indicirana samo u slučajevima u kojima postoji otpornost na ostale lijekove.

Ipak je utvrđeno da je kombinirana primjena lijeka Daunoblastina, prednizona i vinkristina uspješna u liječenju početne faze širenja ove bolesti.

Ostali tumori: Uočeni su pozitivni rezultati primjene lijeka Daunoblastina u liječenju neuroblastoma i rbdomiosarkoma.

Daunorubicin je u kombiniranoj terapiji indiciran za liječenje akutne limfoblastične leukemije i akutne mijeloične leukemije kod djece.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Pojedinačna doza se može kretati od 0,5 do 3 mg/kg (što je ekvivalentno oko 20 mg/m² do 120 mg/m²).

Doze od 0,5-1 mg/kg (otprilike 20 mg/m² do 40 mg/m²) smiju se ponavljati u razmacima od 1 ili više dana; doze od 2 mg/kg (oko 80 mg/m²) moraju se primjenjivati u razmacima od 4 ili više dana; doze od 2,5-3 mg/kg (oko 100-120 mg/m²), iako se rijetko primjenjuju, trebale bi se

primjenjivati samo u razmacima od 7-14 dana.

Broj potrebnih injekcija varira od bolesnika do bolesnika te se mora propisati posebno za svaki pojedini slučaj, ovisno o pojedinačnoj reakciji i podnošljivosti, a uzimajući u obzir krvne nalaze i stanje koštane srži te bilo kakvu vezu s ostalim antiblastičnim lijekovima.

Oštećenje funkcije jetre

Daunoblastina se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C razred [ukupan broj bodova od 10-15]) ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3).

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A razred [ukupan broj bodova od 5- 6] i B razred [ukupan broj bodova od 7-9]), smanjenje doze preporučuje se na temelju sljedećih vrijednosti bilirubina u serumu:

Bilirubin od 1,2 do 3 mg/dl: $\frac{1}{2}$ preporučene početne doze

Bilirubin >3 mg/dl: $\frac{1}{4}$ preporučene početne doze

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, s brzinom glomerularne filtracije (GFR) između 30-59 ml/min, dozu daunorubicina je potrebno smanjiti na pola. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, daunorubicin je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

U prisutnosti oštećene funkcije bubrega (vrijednosti serumskog kreatinina iznad 3 mg/100mL), doza lijeka se mora smanjiti za pola.

Pedijatrijska populacija

Doziranje daunorubicina u pedijatrijskoj populaciji (iznad 2 godine starosti) se obično računa na temelju tjelesne površine te prilagođava individualnim potrebama svakog bolesnika, na temelju kliničkog odgovora i hematološkog statusa bolesnika. Ciklusi se mogu ponoviti nakon 3 do 6 tjedana. Za određivanje odgovarajućeg režima liječenja potrebno je konzultirati trenutno važeće protokole i smjernice. U pedijatrijskoj populaciji iznad 2 godine starosti, maksimalna kumulativna doza je 300 mg/m². U pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 2 godine (ili ispod 0,5 m² tjelesne površine), maksimalna kumulativna doza je 10 mg/kg.

Način primjene

Daunoblastina ne djeluje ako se primjenjuje peroralnim putem te se ne smije primjenjivati ni intramuskularnim niti intratekalnim putem.

Primjenjuje se samo u obliku intravenske injekcije; savjetuje se ubrizgati injekciju u infuzijski sustav kroz koji teče fiziološka otopina i koji se već nalazi na mjestu primjene, a nakon osiguravanja ispravnosti položaja igle u veni. Ova tehnika smanjuje opasnost od izlivanja lijeka i jamči ispiranje vene nakon primjene lijeka.

Daunoblastina se ne smije miješati s heparinom s obzirom na to da su ovi lijekovi kemijski inkompatibilni te, u određenoj mjeri, stvaraju talog.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1)
- preosjetljivost na antracikline
- nedavno preboljele ili postojeće bolesti kao vodene kozice ili herpes zoster
- perzistentna mijelosupresija
- teške postojeće infekcije
- teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C razred [ukupan broj bodova 10-15]) ili teško oštećenje funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) 15-29 ml/min)
- srčana insuficijencija

- nedavni infarkt miokarda
- teška aritmija

Daunorubicinklorid se ne smije koristiti ako je prethodno već primijenjena njegova maksimalna kumulativna doza (500 – 600 mg/m² u odraslih bolesnika, 300 mg/m² u pedijatrijskoj populaciji starosti od dvije godine, 10 mg/kg tjelesne težine u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od dvije godine) ili neki drugi kardiotoksični antraciklin jer se u suprotnom bitno povećava opasnost od oštećenja srca.

Žene ne smiju dobiti tijekom liječenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Tijekom rukovanja daunorubicinkloridom treba izbjegavati dodir s kožom i sluznicama. Liječnici i medicinsko osoblje moraju primjenjivati povećane mjere opreza zbog mogućeg mutagenog i kancerogenog djelovanja daunorubicinklorida. Preporučuje se osobit oprez u slučaju kontakta s bolesnikovim izlučevinama i povraćenim sadržajem jer mogu sadržavati daunorubicin ili neki njegov aktivan metabolit. Trudno osoblje ne smije dolaziti u dodir s citostatskim lijekovima.

Mjere opreza pri upotrebi

Relativne kontraindikacije obuhvaćaju tešku pancitopeniju te izoliranu leukocitopeniju ili trombocitopeniju.

Ostale relativne kontraindikacije obuhvaćaju teške srčane aritmije, osobito ventrikularne tahikardije ili aritmije s klinički značajnim hemodinamičkim učincima, klinički manifestnu srčanu insuficijenciju (uključujući i onu u anamnezi), infarkt miokarda, teške poremećaje funkcije bubrega ili jetre, trudnoću i loše opće zdravstveno stanje bolesnika. Liječnik koji provodi liječenje mora procijeniti rizike i prednosti te odrediti liječenje na pojedinačnoj osnovi.

Zbog njegova imunosupresivnog učinka nakon liječenja daunorubicinkloridom mogu se razviti nekontrolirane infekcije, osobito virusne bolesti (herpes zoster), koje mogu pogoršati bolesnikovu kliničku sliku, pa čak mu i ugroziti život.

Osobitu pažnju treba posvetiti bolesnicima koji su liječeni zračenjem ili za koje je zračenje u tijeku ili se planira. U tih bolesnika tijekom liječenja daunorubicinkloridom postoji povećani rizik od lokaliziranih reakcija u ozračenom području (tzv. povratne reakcije zračenja). Ranije zračenje medijastinuma povećava kardiotoksičnost daunorubicinklorida.

Prije početka liječenja daunorubicinom bolesnici se moraju oporaviti od akutne toksičnosti prouzročene prethodnim citotoksičnim liječenjem (primjerice stomatitisa, neutropenije, trombocitopenije, generaliziranih infekcija).

Hematopoetski sustav

U svih se bolesnika nakon primjene terapijske doze pojavljuje mijelosupresija. Reverzibilna supresija koštane srži razvija se u skladu s primijenjenom dozom lijeka, a manifestira se uglavnom kao leukopenija, granulocitopenija (neutropenija) i trombocitopenija. Rjeđe se manifestira anemija. Najniža razina dostiže se osam do deset dana nakon početka liječenja. Do oporavka obično dolazi dva do tri tjedna nakon posljednje injekcije. Da bi se izbjegle mijelotoksične komplikacije, potrebno je pažljivo pratiti krvnu sliku prije i tijekom liječenja, pri čemu osobitu pozornost treba posvetiti broju eritrocita, granulocita, trombocita i eritrocita. Kao posljedica mijelosupresije mogu se pojaviti vrućica, infekcije, sepsa, septički šok, krvarenje i hipoksija tkiva koji mogu rezultirati čak i smrću. Potrebno je zajamčiti mogućnost brzog i djelotvornog liječenja teških infekcija i/ili krvarenja. Mijelosupresija može zahtijevati liječenje u jedinici intenzivnog liječenja.

Sekundarna leukemija: u bolesnika liječenih antraciklinima (uključujući daunorubicin) prijavljeni su slučajevi sekundarne leukemije (s predleukemijskom fazom ili bez nje). Sekundarna leukemija češća je u slučajevima primjene lijeka u kombinaciji s antineoplastičnim agensima koji oštećuju DNK, u kombinaciji sa zračenjem, u slučaju prethodnog intenzivnog liječenja citotoksičnim lijekovima te u slučaju povećanja doze antraciklina. U slučaju takvih leukemija moguće je razdoblje latencije koje varira od jedne do tri godine.

Kardiotoksičnost

Oštećenje miokarda jedan je od najvećih rizika u liječenju daunorubicinkloridom.

Oštećenje miokarda prouzročeno daunorubicinkloridom može se dogoditi u dva oblika. Akutni oblik ne ovisi o dozi, a manifestira se supraventrikularnim aritmijama (sinusna tahikardija, preuranjene ventrikularne kontrakcije, atrioventrikularni blok) i/ili nespecifičnim promjenama u EKG-u (promjene ST-spojnice, rijetki QRS kompleksi, T valovi). Prijavljeni su angina pektoris, infarkt miokarda, fibroza endomiokarda, perikarditis/miokarditis. Odgođeni oblik može se manifestirati kongestivnom kardiomiopatijom, osobito nakon primjene visokih kumulativnih doza daunorubicinklorida. Do toga ponekad dolazi tijekom liječenja, no često tek više mjeseci ili godina nakon završetka liječenja. Klinički se manifestira kao opća srčana insuficijencija, koja ponekad dovodi do smrti zbog akutne srčane insuficijencije. Ozbiljnost i učestalost tih nuspojava ovise o kumulativnoj dozi daunorubicinklorida.

Preporučuje se pažljivo praćenje srčane funkcije prije, tijekom i nakon liječenja radi što ranijeg utvrđivanja rizika od srčanih komplikacija. Za rutinsku kontrolu najprikladniji su EKG i utvrđivanje ejske frakcije lijeve klijetke (UZV srca, MUGA pregled). Maksimalna doza koju podnose odrasle osobe iznosi otprilike 550 mg/m², pedijatrijska populacija starija od dvije godine otprilike 300 mg/m², a pedijatrijska populacija mlađa od dvije godine otprilike 10 mg/kg tjelesne težine.

Čimbenici rizika za kardiotoksičnost obuhvaćaju i aktivne i latentne kardiovaskularne bolesti, prethodno ili istodobno zračenje medijastinuma/područja perikarda, prethodno liječenje drugim antraciklinima ili antracenedionima te istodobno korištenje lijekova koji smanjuju srčanu kontraktilnost ili su kardiotoksični (npr. trastuzumaba). Antraciklini, uključujući daunorubicin, ne smiju se primjenjivati u kombinaciji s drugim kardiotoksičnim agensima ako se bolesnikova srčana funkcija pažljivo ne prati.

U bolesnika koji se liječe antraciklinima nakon prekida liječenja drugim kardiotoksičnim lijekovima, osobito onima s dugim poluzivotom kao što je trastuzumab (promjenjiv poluzivot; razdoblje ispiranja do 7 mjeseci), može se povećati rizik od razvoja kardiotoksičnosti. Zbog toga se preporučuje izbjegavati terapiju na bazi antraciklina dok izloženost prethodno primijenjenim kardiotoksičnim lijekovima ne bude zanemariva. Ako to nije moguće, potrebno je pažljivo nadzirati srčanu funkciju bolesnika. Stoga se ukupna kumulativna doza od 400 mg/m² u odraslih bolesnika smije prekoračiti samo uz izniman oprez.

Rizik je izraženiji u starijih bolesnika, u bolesnika s anamnezom srčanih bolesti i povišenog krvnog tlaka, u bolesnika koji su liječeni zračenjem prsišta te u djece. U takvim slučajevima ukupna kumulativna doza od 400 mg/m² u odraslih bolesnika ne smije se prekoračiti. Zbog povećanog rizika od oštećenja miokarda u djece i adolescenata preporučuje se dugoročno praćenje kardiološkog stanja.

Razna dugoročna ispitivanja provedena na djeci pokazuju da se nakon liječenja antraciklinima može razviti progresivna kongestivna kardiomiopatija s dugogodišnjom latencijom te progresivnim pogoršanjem.

Primjena nižih ukupnih kumulativnih doza u djece u odnosu na odrasle bolesnike vjerojatno će dovesti do klinički relevantnih poremećaja srčane funkcije. U članku koji su objavili Steinherz i suradnici (JAMA, 25. rujna 1991. – volumen 266, br. 12) opisuju se dugoročne kardiotoksične nuspojave primjene doksorubicina i daunorubicinklorida u 201 liječenog djeteta. Bolesnici su primili ukupnu kumulativnu dozu doksorubicina i/ili daunorubicinklorida

između 200 mg/m² i 1275 mg/m² (u prosjeku 450 mg/m²), a dijelom su liječeni i zračenjem medijastinuma. Liječenje je provedeno prije četiri do dvadeset godina (u prosjeku prije sedam godina). Pretpostavljeno je da se kardiotoksičnost doksorubicina može usporediti s kardiotoksičnošću daunorubicinklorida.

Insuficijencija srčanog izbačaja utvrđena je u slučajevima kada se frakcija skraćivanja ehokardiograma (ultrazvuka) fiksirala na manje od 29%, kada je ejekcijska frakcija utvrđena ventrikulografijom radionuklida bila manja od 50% ili kada je uočeno njeno smanjenje nakon tjelesnog napora. Učestalost narušene srčane funkcije bila je 11% kada je kumulativna doza antraciklina iznosila manje od 400 mg/m², 28% kada je doza bila između 400 mg/m² i 599 mg/m², 47% kada je doza bila između 600 mg/m² i 799 mg/m² te 100% u sedam bolesnika koji su primili dozu veću od 800 mg/m².

Kasnija zračenja povećala su učestalost poremećaja srčane funkcije pri svim dozama. Uz to, u devet bolesnika od njih 201 uočeni su simptomi kao što su srčana insuficijencija, poremećaji u cirkulaciji i aritmija. U četvero od tih devet bolesnika simptomi su se prvi put pojavili 12 do 18 godina nakon dovršetka kemoterapije.

Oštećenje jetre

Daunorubicinklorid se uglavnom metabolizira u jetri te se izlučuje putem žuči. Da bi se izbjegle komplikacije, preporučuje se praćenje funkcije jetre prije početka liječenja daunorubicinkloridom. Narušavanje funkcije jetre zahtijeva smanjenje doze. Ta se odluka temelji na razini bilirubina u serumu (vidjeti dio 4.2).

Bolesnicima s teškim oštećenjima jetre daunorubicin se ne smije davati (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrega

Bubrežna insuficijencija može prouzročiti i povećanje toksičnosti. Stoga funkciju bubrega treba pratiti prije početka liječenja (vidjeti dio 4.2. i 4.3).

Mogu se pojaviti hiperuricemija i nefropatija uzrokovana mokraćnom kiselinom kao posljedica masivnog odumiranja leukemijskih stanica, uz moguće promjene u funkciji bubrega, osobito u slučaju povećanog broja bijelih krvnih zrnaca prije početka liječenja. Stupanj ovisi o ukupnoj tumorskoj masi. Profilaktičko liječenje alopurinolom neophodno je za liječenje akutne leukemije (prvi ciklus) da bi se izbjeglo tubularno oštećenje i posljedična bubrežna insuficijencija. Može se inducirati razvoj nefrotskog sindroma. Nakon početnog liječenja potrebno je analizirati razinu mokraćne kiseline u krvi, kalija, kalcijevog fosfata i kreatinina. Hidratacija, alkalizacija urina i profilaksa alopurinolom radi sprječavanja hiperuricemije mogu smanjiti moguće komplikacije sindroma lize tumora.

Imunosupresivni učinci / povećana osjetljivost na infekcije

Korištenje živog ili živog atenuiranog cjepiva u bolesnika s oslabljenim imunitetom uslijed kemoterapijskih agenasa, uključujući daunorubicin, može prouzročiti teške ili smrtonosne infekcije. U bolesnika koji uzimaju daunorubicin treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivima. Mrtva ili inaktivirana cjepiva smiju se koristiti, no odgovor na takva cjepiva može biti slabiji.

Poremećaji probavnog sustava

Daunorubicin može izazvati mučninu i povraćanje. Teška mučnina i povraćanje mogu izazvati dehidraciju. Mučnina i povraćanje mogu se spriječiti ili ublažiti primjenom odgovarajućih antiemetika. U bolesnika koji se liječe daunorubicinom može se pojaviti mukozitis (uglavnom stomatitis, rjeđe ezofagitis). Mukozitis/stomatitis obično se pojavljuju odmah nakon početka liječenja te se u težim slučajevima u nekoliko dana mogu razviti ulceracije sluznice. Od takvih se nuspojava većina bolesnika oporavi do trećeg tjedna liječenja.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nakon paravazalne primjene može se pojaviti iritacija te, ovisno o količini, teški celulitis, bolne ulceracije i nekroza tkiva. U nekim slučajevima može biti potreban kirurški zahvat. Može doći i do nepovratnog oštećenja tkiva. Mogu se pojaviti i lokalni flebitis, tromboflebitis i/ili sklerozacija vena/flebosklerozna, osobito ako se daunorubicinklorid ubrizgava u male

krvne žile ili više puta u istu venu. Rizik od flebitisa/tromboflebitisa može se smanjiti praćenjem uputa za preporučeni način primjene (vidjeti dio 4.2.).

Ako se tijekom intravenske primjene daunorubicina pojave znakovi ili simptomi ekstrapilacije, treba odmah prekinuti ubrizgavanje lijeka.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Potpuna alopecija pojavljuje se gotovo uvijek kada se primjenjuje čitava doza daunorubicina, a zahvaća bradu, kosu, pazuhe i prepone. Ova nuspojava može u bolesnika izazvati tjeskobu, no obično je reverzibilna. Ponovni rast obično započinje dva do tri mjeseca nakon prekida liječenja.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Daunorubicinklorid može uzrokovati genotoksičnost i ometati plodnost. Može se pojaviti amenoreja i azospermija. Ozbiljnost poremećaja ovisi o dozi. Mogući su nepovratni poremećaji plodnosti. Potrebna je učinkovita metoda kontracepcije kako za muške, tako i za ženske bolesnike, tijekom i neko vrijeme nakon liječenja daunorubicinom. Bolesnicima koji žele imati djecu nakon završetka terapije treba preporučiti genetsko savjetovanje, ako je prikladno i dostupno (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES):

Prijavljeni su slučajevi PRES-a kod primjene daunorubicina u kombiniranoj kemoterapiji. PRES je neurološki poremećaj koji se manifestira glavoboljom, napadajima, letargijom, konfuzijom, sljepoćom i drugim poremećajima vida i neurološkim poremećajima. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je obaviti snimanje magnetskom rezonancijom. U bolesnika s PRES-om, potrebno je razmotriti prekid liječenja daunorubicinom.

Daunoblastina sadrži natrij

Daunoblastina sadrži 35,45 mg natrija po jednoj bočici od 10 ml, što odgovara 1,78% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da se daunorubicinklorid često koristi u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima, ukupna toksičnost se može povećati, naročito kada se radi o mijelosupresiji i gastrointestinalnoj toksičnosti. Istodobna primjena daunorubicinklorida i drugih kardiotoksičnih proizvoda ili zračenja sredopsrja povećava kardiotoksičnost daunorubicinklorida. Stoga je potrebno osobito pažljivo praćenje, kao i u slučaju istodobne primjene drugih kardioaktivnih lijekova (primjerice blokatora kalcijjskih kanala). Ako su bolesnici prethodno liječeni ili se upravo liječe lijekovima koji utječu na funkciju koštane srži (npr. citostaticima, sulfonamidima, kloramfenikolom, fenitoinom, derivatima amidopirina, antiretrovirusnim agensima), treba imati na umu mogućnost izraženih hematopoetskih poremećaja. Dozu daunorubicinklorida po potrebi treba prilagoditi. Ako je primjena udružena s citostatskim lijekovima (primjerice citarabinom i ciklofosfamidom), toksični učinci liječenja daunorubicinkloridom mogu se povećati.

Daunorubicinklorid se uglavnom metabolizira u jetri, pa istodobna primjena lijekova koji utječu na funkciju jetre može utjecati i na metabolizam ili farmakokinetiku daunorubicinklorida, a time i na njegovu djelotvornost i/ili toksičnost. Kombinacija daunorubicinklorida i potencijalno hepatotoksičnih lijekova (primjerice metotreksata) može povećati njihovu toksičnost narušavanjem metabolizma jetre i/ili prouzročiti izlučivanje daunorubicinklorida putem žuči. To može dovesti do pogoršanja nuspojava. Nakon istodobne primjene s drugim citostaticima povećava se rizik od pojave neželjenih gastrointestinalnih nuspojava. Lijekovi koji uzrokuju sporo izlučivanje mokraćne kiseline (primjerice sulfonamidi, neki diuretici) mogu nakon istodobne primjene s daunorubicinkloridom prouzročiti tešku hiperuricemiju.

Treba imati na umu da oralni i gastrointestinalni mukozitis, koji se često manifestira u vezi s intenzivnom kemoterapijom na osnovi daunorubicinklorida, može znatno utjecati na unos i apsorpciju oralnih lijekova koji se koriste istodobno s kemoterapijom.

U liječenju bolesnika s trombocitopenijom treba predvidjeti povećanu sklonost krvarenju povezanu s istodobnim unosom tvari koje inhibiraju agregaciju trombocita (npr. acetilsalicilne kiseline).

Tijekom liječenja daunorubicinkloridom ne smiju se provoditi cijepljenja živim cjepivima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Poremećaji plodnosti i kontracepcija

Daunoblastina može prouzročiti oštećenja kromosoma u ljudskim spermatozoidima. S obzirom na rizik od moguće nepovratne neplodnosti, muškarce prije početka liječenja daunorubicinom treba savjetovati o mogućnosti pohranjivanja sperme. Muškarci koji se liječe daunorubicinom moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom najmanje 14 tjedana od posljednje primljene doze lijeka.

Tijekom liječenja daunorubicinom, i tijekom najmanje 27 tjedana od posljednje primljene doze lijeka, žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju. Prije liječenja se za žene koje nakon završetka liječenja daunorubicinom žele zatrudnjeti savjetuje genetsko savjetovanje i savjetovanje o očuvanju plodnosti.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3) Kao i većina antitumorskih lijekova, daunorubicin se u životinja pokazao potencijalno embriotoksičnim, teratogenim, mutagenim i kancerogenim.

Podaci o primjeni daunorubicina u trudnica nisu dostupni ili su ograničeni, iako su neke žene koje su uzimale daunorubicin tijekom drugog i trećeg tromjesečja rodile zdravu djecu.

Na temelju eksperimentalnih podataka taj lijek treba smatrati potencijalnim uzrokom malformacija fetusa kada se daje trudnicama. Daunorubicin se ne smije uzimati u trudnoći, osim ako je kliničko stanje bolesnice takvo da je liječenje daunorubicinom nužno te opravdava potencijalni rizik za fetus. Žene reproduktivne dobi koje se moraju podvrgnuti liječenju daunorubicinom treba informirati o potencijalnom riziku za fetus te im treba preporučiti da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja. Ako se lijek koristi u trudnoći ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja lijeka, treba je informirati o potencijalnom riziku za fetus. Treba obaviti i genetsko savjetovanje. U svakom slučaju, preporučuje se obaviti kardiološki pregled te napraviti krvnu sliku fetusa i novorođenčadi majki koje su tijekom trudnoće bile podvrgnute liječenju daunorubicinom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se daunorubicin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano jer se mnogi lijekovi, uključujući druge antracikline, izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava u dojenčadi kod primjene daunorubicina (vidjeti dio 4.3). Potrebno je savjetovati dojilje da ne doje tijekom liječenja daunorubicinom i najmanje 6 dana nakon zadnje doze.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Daunorubicinklorid može izazvati napade mučnine i povraćanja, što može ugroziti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su razvrstane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može definirati na temelju dostupnih podataka).

Organski sustavi	Učestalost	Nuspojave
Infekcije* i infestacije	Vrlo često	Infekcije*
	Vrlo često	Sepsa/septikemija*
	Nepoznato	Septički šok*
Dobročudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Manje često	Akutna mijeloična leukemija
	Nepoznato	Mijelodisplastički sindrom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija
	Vrlo često	Granulocitopenija (neutropenija)
	Vrlo često	Leukopenija
	Vrlo često	Insuficijencija koštane srži
	Vrlo često	Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Anafilaksija/anafilaktoidne reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Dehidracija
	Nepoznato	Akutna hiperuricemija (s mogućim poremećajem funkcije bubrega, osobito u slučaju povećanog broja bijelih krvnih zrnaca prije početka liječenja)
Srčani poremećaji	Vrlo često	Kardiomiopatija (klinički se manifestira kao dispneja, cijanoza, periferni edem, ascites, pleuralni izljev i izražena kongestivna srčana insuficijencija)
	Manje često	Infarkt miokarda
	Nepoznato	Endomiokardijalna fibroza
	Nepoznato	Ishemija miokarda (angina)
	Nepoznato	Perikarditis/miokarditis
	Nepoznato	Supraventrikularne tahiaritmije (kao što su sinusna tahikardija, ventrikularne ekstrasistole, atrioventrikularni blok)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Krvarenje
	Nepoznato	Navale vrućine
	Nepoznato	Šok
	Nepoznato	Tromboflebitis
	Nepoznato	Venska skleroza
	Nepoznato	Fleboskleroza (venska skleroza može biti posljedica injekcije lijeka u malu krvnu žilu ili ponovljene injekcije u istu krvnu žilu).
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Nepoznato	Hipoksija tkiva
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev
	Vrlo često	Ezofagitis

	Vrlo često	Mukozitis/stomatitis
	Vrlo često	Mučnina/povraćanje
	Često	Bol u trbuhu
	Nepoznato	Kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	Hepatitis
	Nepoznato	Insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
	Vrlo često	Eritem
	Vrlo često	Osip
	Nepoznato	Kontaktni dermatitis
	Nepoznato	Preosjetljivost ozračene kože („povratna reakcija zračenja“)
	Nepoznato	Svrbež
	Nepoznato	Hiperpigmentacija kože i noktiju
	Nepoznato	Urtikarija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato	Kromaturija (crvena boja mokraće tijekom 1 do 2 dana nakon primjene lijeka) Nefrotski sindrom, nefropatija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	Amenoreja
	Nepoznato	Azospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Vrućica
	Vrlo često	Bol
	Često	Lokalizirani flebitis
	Nepoznato	Smrt
	Nepoznato	Fulminantna hiperpireksija
	Nepoznato	Ekstravazacija na mjestu infuzije (osjećaj boli/pečenja na mjestu infuzije, celulitis, ulceracija kože, nekroza).
	Nepoznato	Zimica
Dijagnostičke pretrage	Vrlo često	Prolazno povećanje koncentracije bilirubina u serumu
	Vrlo često	Prolazno povećanje aspartat-aminotransferaze
	Vrlo često	Prolazno povećanje alkalne fosfataze
	Često	Anomalije u EKG-u (nespecifične promjene ST-T vala, niskovoltazni QRS kompleks, T valovi)

*koje ponekad mogu biti smrtonosne

Prijava sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. **Predoziranje**

Predoziranje i trovanje

Izrazito povećane pojedinačne doze daunorubicinklorida mogu prouzročiti akutnu degeneraciju miokarda u roku od 24 sata i tešku mijelosupresiju u roku od 10 do 14 dana.

Prijavljeni su slučajevi srčanih oštećenja i do nekoliko mjeseci nakon predoziranja antraciklinom.

Liječenje trovanja

Nije poznato postoji li specifičan antidot za daunorubicinklorid. U slučaju slabljenja miokarda treba se posavjetovati s kardiologom te prekinuti liječenje daunorubicinom. U slučaju izražene mijelosupresije treba započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje, ovisno o tome koji je mijelopoetski sustav najviše zahvaćen. Može se, primjerice, premjestiti bolesnika u sterilnu sobu ili obaviti transfuzija stanica koje nedostaju.

Ekstravazacija

Paravenska injekcija uzrokuje lokalnu nekrozu i tromboflebitis. Ako se na mjestu ubrizgavanja pojavi osjećaj žarenja, to je znak paravenske primjene.

Liječenje u slučaju ekstravazacije

U slučaju ekstravazacije treba odmah prekinuti infuziju ili injekciju. Iglu isprva treba ostaviti na mjestu ubrizgavanja te je ukloniti nakon kratke aspiracije. Preporučuje se lokalna primjena 99-postotnog dimetilsulfoksida (DMSO 99%) na površini dva puta većoj od zahvaćenog područja (četiri kapljice na 10 cm² površine kože) tri puta dnevno tijekom najmanje četrnaest dana. Po potrebi treba razmotriti i debridman tkiva. Zbog kontroverznog mehanizma djelovanja, hlađenje zahvaćenog područja, primjerice radi smanjenja boli, treba provoditi nakon primjene DMSO-a (odnos vazokonstrukcije i vazodilatacije). Ostale mjere opisane u literaturi kontroverzne su i njihova djelotvornost nije opće prihvaćena.

5. **FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

5.1. **Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, Antraciklini i povezane tvari
ATK oznaka: L01DB02

Poznato je da antraciklini mogu ometati različite biokemijske i biološke funkcije eukariotskih stanica, ali točan mehanizam citotoksičnih i/ili antiproliferativnih svojstava daunorubicina još nije u potpunosti razjašnjen. Čini se da lijek inhibira sintezu DNK i RNK koja ovisi o DNK kroz stvaranje molekularnog kompleksa s istom DNK ili kroz interkalaciju planarnih prstenova lijeka između parova nukleotidnih baza, uz odmotavanje heliksa i sprječavanje glavnih aktivnosti DNK. Daunoblastina može također ometati aktivnost polimeraze, mijenjajući regulaciju genetske ekspresije te uključujući reakcije oksidacije i redukcije, uz stvaranje visoko reaktivnih ili toksičnih slobodnih radikala. Antiproliferativno i citotoksično djelovanje daunorubicina moglo bi biti rezultat jednog ili više gore navedenih mehanizama; a moguće je da postoje i drugi. Daunorubicin ima najveću citotoksičnost u S fazi, ali to nije lijek koji je specifičan za određeni ciklus ili fazu.

Pedijatrijska populacija

S pedijatrijskom populacijom nisu provedena kontrolirana ispitivanja.

U literaturi se spominju podaci o primjeni daunorubicina u sklopu režima liječenja akutne limfoblastične leukemije i akutne mijeloične leukemije, uključujući pedijatrijske dobne skupine. Međutim, zbog potrage koja je u tijeku za uravnoteženim postizanjem ili održavanjem djelotvornosti i smanjivanjem toksičnosti, klinička praksa primjene daunorubicina u liječenju pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije i akutne mijeloične

leukemije je podložna promjenama te uglavnom ovisi o stratifikaciji rizika i specifičnim podskupinama. Objavljene studije ne upućuju na razlike u sigurnosnom profilu između pedijatrijskih bolesnika i odraslih.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Daunorubicin se ne apsorbira putem gastrointestinalnog trakta. S obzirom na to da ima jako nadražujući učinak na tkiva, potrebno ga je primijeniti intravenskim putem. U takvim se uvjetima postiže potpuna apsorpcija.

Distribucija

Intravenskom primjenom daunorubicin se u velikoj mjeri raspodjeljuje u tkiva, dostižući najviše razine u slezeni, bubrezima, jetri, plućima i srcu.

Čini se da daunorubicin ne prelazi krvnomoždanu barijeru; no čini se da prolazi kroz placentu.

Metabolizam

Daunorubicin se potpuno metabolizira u jetri i ostalim tkivima preko djelovanja citoplazmatske aldo-keto reduktaze. Jedan sat nakon primjene, u plazmi dominira aktivni metabolit daunorubicinol (13-OH daunorubicin). Daljnji metabolički procesi za reduktivno cijepanje glikozidnih veza proizvode različite aglikone s malim ili nikakvim citotoksičnim djelovanjem, koji, s druge strane, podliježu demetilaciji i konjugaciji sa sulfatom i glukuronatom kroz djelovanje mikrosomalnih enzima.

Eliminacija

Nakon primjene brzom intravenskom injekcijom, koncentracije daunorubicina i njegovih metabolita u plazmi se smanjuju u tri faze, a koncentracije nepromijenjenog daunorubicina na bifazični način. Prosječno vrijeme poluizlučivanja daunorubicina u plazmi iznosi 45 minuta za početnu fazu i 18 sati za završnu fazu. Terminalno vrijeme poluizlučivanja daunorubicinola iznosi više od 24 sata. Daunorubicin i njegovi metaboliti izlučuju se putem urina i žuči. 40% doze eliminira se putem žuči. Izlučivanje lijeka i njegovih metabolita u mokraći varira od 14 do 23% primijenjene doze, veći dio tijekom prva tri dana. Nakon prva 24 sata lijek se izlučuje u mokraći, i to uglavnom u obliku daunorubicinola.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uočeno je da je LD₅₀ daunorubicina 17,3-20,0 mg/kg kod miševa te 13,0-15,0 mg/kg kod štakora; otprilike 5,0 mg/kg kod pasa. Glavni organi koji su pogođeni pojedinačnim dozama su hematolimfopoetički sustav i (naročito kod pasa) gastrointestinalni sustav. Ispitani su toksični učinci ponovljenih doza kod kunića, pasa i majmuna. Kod ovih životinjskih vrsta glavni ciljni organi lijeka bili su hematoolimfopoetički sustav, gastrointestinalni sustav, bubrezi, jetra te muški i ženski reproduktivni organi. Što se tiče srca, studije subakutne i kardijalne toksičnosti ukazuju na to da je daunorubicin kardiotoksičan kod svih ispitanih vrsta. U gotovo svim testovima koji su provedeni *in vitro* i *in vivo* utvrđeno je da je daunorubicin genotoksičan; lijek se pokazao toksičan za reproduktivne organe, embriotoksičan kod štakora i kunića te teratogen kod štakora. Nema podataka o primjeni daunorubicina kod životinja u perinatalom i postnatalnom razdoblju; niti je poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko. Kao i ostali antraciklinski spojevi i citotoksični lijekovi, daunorubicin se pokazao kancerogenim kod štakora. U studijama toksičnosti utvrđeno je da perivenska ekstravazacija lijeka uzrokuje nekrozu tkiva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:
manitol

Otapalo:
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Daunoblastina se ne smije miješati s heparinom zbog kemijske inkompatibilnosti koja, u određenoj mjeri, može dovesti do stvaranja taloga.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Pripravljena otopina fizikalno-kemijski je stabilna 24 sata na temperaturi 25°C zaštićena od svjetlosti te 48 sati u hladnjaku (2°-8° C).

S mikrobiološkog stajališta pripremljena otopina se mora primijeniti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u upotrebi su odgovornost korisnika, i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata uz čuvanje pri 2°C-8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon pripreme lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak za otopinu za injekciju u staklenoj bočici i 10 ml otapala u staklenoj ampuli.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije otopina je bistra i crvena.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI)ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-350055974

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. lipnja 2024.