

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DAUNOBLASTINA

20 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Prášok: 1 injekčná liekovka s práškom obsahuje 20 mg daunorubicínium-chloridu.

Rozpúšťadlo: 1 ampulka obsahuje 10 ml rozpúšťadla.

Po rekonštitúcii prášku v 10 ml rozpúšťadla je obsah daunorubicínium-chloridu vo vzniknutom roztoku 2 mg/ml.

Pomocná látka so známym účinkom

DAUNOBLASTINA obsahuje 35,45 mg sodíka v jednej 10 ml ampulke s rozpúšťadlom.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: červeno-oranžový lyofilizovaný prášok vo forme koláča alebo masy.

Rozpúšťadlo: číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Daunorubicín je antracyklín, cytostatikum používané ako štandardná súčasť rôznych režimov na liečbu leukémií.

Akútne leukémie

Daunorubicínium-chlorid je indikovaný na navodenie *remisie* v prípade:

- akútnej myeloblastovej (nelymfocytovej) leukémie (AML),
- akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL).

Tento liek sa môže použiť aj s inými cytostatikami v režimoch *konsolidácie a/alebo udržiavacej* liečby po navodení kompletnej remisie u pacientov s AML.

U pacientov s ALL, ktorých ochorenie recidivuje počas udržiavacej liečby, je možné opätovne navodiť kompletnú remisiu kombinovanou liečbou zahŕňajúcou daunorubicínium-chlorid.

Ostatné tumory

Positívne výsledky sa dosiahli pri použití DAUNOBLASTINY v prípade neuroblastómu a rabdomyosarkómu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

DAUNOBLASTINU majú podávať len lekári so skúsenosťami s cytostatickou liečbou.

Dávkovanie

Vzhľadom na riziko závažnej lokálnej tkanivovej nekrózy pri extravazácii lieku sa odporúča podať daunorubicínium-chlorid do hadičky s voľne tečúcou intravenóznou infúziou 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy. Infúzia môže trvať od 2 – 3 minút do 30 – 45 minút. Priama injekcia sa neodporúča pre riziko extravazácie, ku ktorej môže dôjsť aj v prítomnosti dostatočného návratu krvi po aspirácii ihlou (pozri časť 4.4).

Dávkovanie daunorubicínium-chloridu je zvyčajne založené na ploche povrchu tela pacienta (m^2), ale u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky (alebo s plochou povrchu tela menšou ako $0,5 m^2$) sa odporúča vypočítať dávkovanie radšej na základe telesnej hmotnosti (kg) ako na základe plochy povrchu tela.

Dávka daunorubicínium-chloridu podaná v rámci jedného cyklu závisí od mnohých faktorov, vrátane:

- terapeutického nastavenia (napr. navodenie remisie alebo udržiavanie),
- použitia v monoterapii alebo v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi alebo rádioterapiou,
- veku liečeného pacienta (pediatrickí pacienti, dospelí alebo starší pacienti),
- tolerancie pacienta.

Navodenie remisie u dospelých pacientov s AML/ALL

Odporúčaná denná dávka daunorubicínium-chloridu v monoterapii pre prvý cyklus navodenia remisie u dospelých pacientov s AML/ALL je $60 mg/m^2$ a opakuje sa počas troch po sebe nasledujúcich dní. Pre ďalšie cykly navodenia (podávajú sa každé 3 – 4 týždne v závislosti od stavu kostnej drene a počtu bielych krviniek) sa odporúča rovnaká denná dávka daunorubicínium-chloridu, ale len počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

Pri štandardnej kombinovanej liečbe je odporúčaná denná dávka daunorubicínium-chloridu $45 mg/m^2$ – podáva sa podľa schémy uvedenej vyššie.

U starších pacientov (vo veku > 65 rokov) môže byť potrebné znížiť dávku daunorubicínium-chloridu na $45 mg/m^2$ pri monoterapii a na $30 mg/m^2$ pri kombinovanej liečbe.

Navodenie remisie u pediatrických pacientov s AML/ALL

Daunorubicínium-chlorid sa pri kombinovanej liečbe podáva v dávkach v rozmedzí $0,5 - 1,5 mg/kg/deň$ ($25 - 45 mg/m^2/deň$) s frekvenciou podávania v závislosti od použitého režimu.

Ďalšie použitie

Vhodné dávky na konsolidáciu a/alebo udržiavaciu liečbu akútnych leukémií budú závisieť od konkrétneho použitého režimu. Pri konsolidácii a/alebo udržiavacej liečbe budú dávky daunorubicínium-chloridu pravdepodobne nižšie, ako sa používajú na navodenie remisie.

Úpravy dávky

Porucha funkcie pečene

Daunorubicínium-chlorid sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C [celkové skóre 10 – 15], pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda A [celkové skóre 5 – 6] a B [celkové skóre 7 – 9]) sa odporúča znížiť dávku na základe nasledovných hodnôt sérového bilirubínu:

- Bilirubín 1,2 až 3 mg/dl (21 – 51 mikromolov/l): 50 % odporúčanej úvodnej dávky.
- Bilirubín > 3 mg/dl (> 51 mikromolov/l): 25 % odporúčanej úvodnej dávky.

Porucha funkcie obličiek

Daunorubicínium-chlorid sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 – 29 ml/min, pozri časť 4.3).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek s glomerulárnou filtráciou (GFR) v rozmedzí 30 – 59 ml/min alebo sérovým kreatinínom v rozmedzí 3,4 – 7,9 mg/dl (300,6 – 698,4 mikromolov/l) sa má dávka daunorubicínium-chloridu znížiť na polovicu.

Dávky 0,5 – 1 mg/kg sa môžu opakovať v intervaloch jeden a viac dní; dávky do 2 mg/kg v intervale 4 a viac dní; zriedkavo podávané dávky 2,5 – 3 mg/kg sa podávajú len v intervaloch 7 – 14 dní. U väčšiny dospelých a pediatrických pacientov sa odporúča, aby celková dávka neprekročila 20 mg/kg.

DAUNOBLASTINA sa nesmie miešať s heparínom, pretože tieto lieky sú navzájom chemicky inkompatibilné a došlo by k precipitácii.

Spôsob podávania

Daunorubicínium-chlorid sa má podávať pacientom s rakovinou len intravenózne (i.v.) (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, iné antracyklíny alebo antracéndióny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Perzistujúca myelosupresia.
- Prítomnosť závažných infekcií.
- Závažná porucha funkcie pečene (Child-Pugh trieda C [celkové skóre 10 – 15]).
- Závažná porucha funkcie obličiek (GFR 15 – 29 ml/min).
- Insuficiencia myokardu.
- Nedávny infarkt myokardu.
- Závažné arytmie.

Daunorubicínium-chlorid sa nesmie použiť, ak sa už predtým podala najvyššia kumulatívna dávka daunorubicínium-chloridu (500 – 600 mg/m² u dospelých, 300 mg/m² u pediatrických pacientov starších ako 2 roky, 10 mg/kg u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky) alebo iného kardiotoxického antracyklínu a/alebo antracéndiónu, pretože sa výrazne zvýši riziko život ohrozujúceho poškodenia srdca.

Ženy počas liečby nesmú dojčiť.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri manipulácii s daunorubicínium-chloridom je potrebné vyhnúť sa kontaktu s kožou a sliznicami. Ak roztok príde do kontaktu s kožou alebo sliznicou, treba takto postihnuté miesto ihneď dôkladne očistiť. V dôsledku potenciálneho mutagénneho a karcinogénneho pôsobenia daunorubicínium-chloridu sú potrebné zvýšené bezpečnostné opatrenia u lekárov a zdravotných sestier. Osobitné opatrenia sa odporúčajú aj v prípade kontaktu s exkrementami a zvratkami pacientov, ktoré môžu obsahovať daunorubicínium-chlorid alebo aktívny metabolit. Gravidné pracovníčky nesmú prísť do kontaktu s cytostatikami.

Počas fázy navodzovania remisie DAUNOBLASTINOU pri akútnej leukémii je dôležité často a pravidelne sledovať pacienta, preto sa odporúča jeho hospitalizácia.

DAUNOBLASTINA môže vyvolať rapidnú lýzu leukemických buniek, čo znamená zvýšenie hladiny kyseliny močovej a močoviny v krvi, preto sa odporúča tieto hodnoty sledovať najmenej 3 – 4-krát počas prvého týždňa liečby.

Relatívne kontraindikácie sú pancytopenia vysokého stupňa alebo izolovaná leuko-/trombocytopenia.

Ďalšie relatívne kontraindikácie sú závažné srdcové arytmie, najmä ventrikulárne tachykardie alebo arytmie s klinicky relevantnými hemodynamickými účinkami a s klinicky evidentným zlyhávaním srdca – aj v anamnéze, infarkt myokardu, závažné poruchy funkcie obličiek a pečene, tehotenstvo a celkovo zlý stav pacienta. Ošetrujúci lekár v každom individuálnom prípade zváži prínosy oproti rizikám a rozhodne o liečbe.

Osobitná pozornosť sa má venovať pacientom s predchádzajúcou, súbežnou alebo plánovanou rádioterapiou. U týchto pacientov je počas liečby daunorubicíniom-chloridom zvýšené riziko lokálnych reakcií v mieste ožarovania (tzv. *recall* fenomén). Predchádzajúce ožarovanie mediastína zvyšuje kardiotoxicitu daunorubicíniom-chloridu.

Pred začatím liečby daunorubicíniom-chloridom sa majú pacienti zotaviť z akútnych toxicít predchádzajúcej cytotoxickej liečby (ako stomatitída, neutropénia, trombocytopenia a generalizované infekcie).

Hematopoetický systém

Po podaní terapeutickej dávky sa u všetkých pacientov vyskytne myelosupresia. Reverzibilná myelosupresia kostnej drene sa vyvíja v závislosti od dávky a skladá sa prevažne z leukopénie, granulocytopenie (neutropénie) a trombocytopenie. Anémia sa vyskytuje menej často. Najnižšia hodnota (nadir) sa dosiahne 8 až 10 dní od začiatku liečby. K obnove optimálneho fungovania kostnej drene zvyčajne dochádza 2 až 3 týždne po poslednej injekcii.

Je nutné starostlivé sledovanie krvného obrazu pred liečbou a počas nej s osobitným dôrazom na leukocyty, granulocyty, trombocyty a erytrocyty, aby sa predišlo myelotoxickým komplikáciám. Horúčka, infekcie, sepsa, septický šok, hemorágie a tkanivová hypoxia sa môžu objaviť ako dôsledok myelosupresie a môžu viesť k úmrtiu. Je potrebné zabezpečiť, aby sa závažná infekcia a/alebo krvácajúca epizóda liečila rýchlo a efektívne. Myelosupresia si môže vyžadovať intenzívnu podpornú liečbu.

Sekundárna leukémia

U pacientov liečených antracyklínmi vrátane daunorubicíniom-chloridu sa zaznamenala sekundárna leukémia s preleukemickou fázou alebo bez nej. Sekundárna leukémia je častejšia, ak sa tieto liečivá podávajú v kombinácii s cytostatikami poškodzujúcimi DNA, v kombinácii s rádioterapiou, ak boli predtým pacienti intenzívne liečení cytotoxickými liekmi alebo ak sa zvýšili dávky antracyklínov. Tieto leukémie môžu mať latentné obdobie 1 – 3 roky.

Kardiotoxicita

Poškodenie myokardu je jedným z hlavných rizík liečby daunorubicíniom-chloridom. Toxické poškodenie myokardu daunorubicíniom-chloridom sa môže vyskytnúť v dvoch formách. Od dávky závislý *akútny typ* sa prejavuje supraventrikulárnymi arytmiami (sínusová tachykardia, predčasné ventrikulárne kontrakcie, AV-blok) a/alebo nešpecifickými EKG abnormalitami (zmeny ST-T vln, QRS komplex a T vlny s malou amplitúdou). Zaznamenala sa tiež angina pectoris, infarkt myokardu, endomyokardiálna fibróza, perikarditída/myokarditída. V prípade *oneskoreného typu* sa môže vyvinúť kongestívna kardiomyopatia, najmä po vysokých kumulatívnych dávkach daunorubicíniom-chloridu. Niekedy sa objaví počas liečby, ale často aj niekoľko mesiacov až rokov po ukončení liečby a klinicky sa prejavuje celkovým zlyhávaním srdca, ktoré občas vedie k úmrtiu na akútne zlyhávanie srdca. Závažnosť a frekvencia týchto vedľajších účinkov závisí od kumulatívnej dávky daunorubicíniom-chloridu.

Preto sa odporúča starostlivo sledovať funkciu srdca pred liečbou, počas liečby a po liečbe, aby sa čo najskôr zistilo riziko srdcových komplikácií. Na rutinné sledovanie je najvhodnejšie EKG a stanovenie ejekčnej frakcie ľavej komory (echokardiografia, MUGA sken).

Prahová dávka pre dospelých je 550 mg/m², pre pediatrických pacientov starších ako 2 roky približne 300 mg/m² a pre pediatrických pacientov mladších ako 2 roky 10 mg/kg.

Rizikovými faktormi pre kardiotoxicitu sú aktívne alebo latentné kardiovaskulárne ochorenia, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia oblasti mediastína/perikardiálnej oblasti, predchádzajúca liečba inými antracyklínmi alebo antracéndiónmi a súbežné použitie liekov so schopnosťou potláčať kontraktilitu srdca; alebo kardiotoxické liečivá (napr. trastuzumab). Antracyklíny vrátane daunorubicínium-chloridu sa nemajú podávať v kombinácii s inými kardiotoxickými látkami, pokiaľ sa u pacienta starostlivo nesleduje funkcia srdca. U pacientov, ktorí sa liečia antracyklínmi po ukončení liečby inými kardiotoxickými látkami, najmä takými, čo majú dlhý polčas, napr. trastuzumab (s variabilným biologickým polčasom; doba zotrvania liečiva v cirkulácii (washout period) po dobu 7 mesiacov), môže byť tiež zvýšené riziko rozvoja kardiotoxicity. Preto sa odporúča vyhnúť sa liečbe na báze antracyklínov, pokiaľ nie je expozícia predchádzajúcimi kardiotoxickými liečivami zanedbateľná. Ak to nie je možné, u pacienta sa má starostlivo monitorovať funkcia srdca. Za týchto podmienok sa má celková kumulatívna dávka u dospelých 400 mg/m² prekročiť len s extrémnou opatrnosťou.

Zvýšené riziko je u starších pacientov; pacientov, ktorí majú v anamnéze ochorenie srdca, manifestnú arteriálnu hypertenziu, rádioterapiu hrudníka; a u detí. Za týchto podmienok sa nemá prekročiť u dospelých celková kumulatívna dávka 400 mg/m². Vzhľadom na zvýšené riziko poškodenia myokardu u detí a dospievajúcich sa v týchto prípadoch odporúča dlhodobé kardiologické sledovanie.

Niekoľko dlhodobých štúdií u detí tiež naznačuje, že po liečbe antracyklínmi sa môžu objaviť kongestívne kardiomyopatie s latenciou niekoľkých rokov a progredujúcim priebehom.

V porovnaní s dospelými, nižšia celková kumulatívna dávka už pravdepodobne viedla ku klinicky významnej dysfunkcii srdca. Publikácia Steinherz a kol. (JAMA, Sep 25, 1991 – Vol 266, no. 12) popisuje kardiotoxické dlhodobé nežiaduce účinky doxorubicínu a daunorubicínium-chloridu u 201 liečených detí. Pacienti dostávali celkovú kumulatívnu dávku doxorubicínu a/alebo daunorubicínium-chloridu v rozmedzí 200 – 1 275 mg/m² (medián 450 mg/m²), niektorí absolvovali aj ožiarenie mediastína. Liečení boli pred 4 až 20 rokmi (medián 7 rokov). Predpokladalo sa, že kardiotoxicita doxorubicínu je porovnateľná s toxicitou daunorubicínium-chloridu. Pozorovala sa zhoršená pumpovacia funkcia srdca, ak sa stanovilo zníženie ejekčnej frakcie na echokardiograme na < 29 % alebo ejekčná frakcia v rádionuklidovom ventrikulograme na < 50 % alebo sa zaznamenal pokles po fyzickom cvičení. Výskyt zhoršenej funkcie srdca bol 11 %, keď kumulatívna dávka antracyklínov bola nižšia ako 400 mg/m², 28 % pri dávke v rozmedzí 400 – 599 mg/m², 47 % pri dávke v rozmedzí 600 – 799 mg/m² a 100 % u siedmich pacientov, ktorí dostali viac ako 800 mg/m². Ožarovanie dodatočne zvýšilo výskyt dysfunkcie srdca v každom dávkovom rozmedzí. Navyše u 9 z 201 vyšetrených pacientov sa vyskytli srdcové symptómy vo forme srdcovej insuficiencie, porúch vodivosti a arytmií. U 4 z 9 postihnutých pacientov sa príznaky po prvýkrát objavili 12 až 18 rokov po ukončení chemoterapie.

Funkcia pečene a obličiek

Daunorubicínium-chlorid sa metabolizuje prevažne v pečeni a vylučuje sa žlčou. Aby sa zabránilo komplikáciám, pred začiatkom liečby daunorubicínium-chloridom sa odporúča sledovať funkciu pečene. Porucha funkcie pečene vyžaduje zníženie dávky, ktoré je založené na hladine bilirubínu v sére (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek môže zvýšiť toxicitu daunorubicínium-chloridu. Preto je potrebné pred začiatkom liečby sledovať funkciu obličiek.

Syndróm z rozpadu nádoru

K hyperurikémii a nefropatii spôsobenej kyselinou močovou môže dôjsť v dôsledku masívneho rozpadu leukemických buniek s možnou poruchou funkcie obličiek, najmä ak bol pred liečbou zvýšený počet leukocytov. Rozsah závisí od celkovej nádorovej masy. Pri liečbe akútnej leukémie je potrebné profylakticky podať alopurinol (prvý cyklus), aby sa zabránilo poškodeniu tubulov so zlyhávaním obličiek z vyššie uvedených dôvodov. Môže to spôsobiť rozvoj nefrotického syndrómu.

Po začatí liečby sa majú v krvi skontrolovať hladiny kyseliny močovej, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu. Možné komplikácie syndrómu z rozpadu nádoru možno minimalizovať hydratáciou, alkalizáciou moču a profylaktickým podaním alopurinolu ako prevencie hyperurikémie.

Imunosupresívne účinky/zvýšená náchylnosť na infekcie

Podanie živých alebo živých atenuovaných vakcín pacientom, ktorí majú imunitný systém oslabený chemoterapiou vrátane daunorubicínium-chloridu, môže spôsobiť závažné alebo smrteľné infekcie. U pacientov liečených daunorubicínium-chloridom je potrebné vyhnúť sa očkovaniu živými vakcínami. Neživé alebo inaktivované vakcíny sa môžu podať, ale odpoveď na tieto vakcíny môže byť oslabená.

Po podaní daunorubicínium-chloridu sa môžu nekontrolované infekcie, najmä vírusové ochorenia (Herpes zoster), vyvinúť do život ohrozujúcich exacerbácií pre jeho imunosupresívny účinok.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Daunorubicínium-chlorid môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie. Závažná nevoľnosť a vracanie môže spôsobiť dehydratáciu. Podaním vhodnej antiemetickej terapie sa dá nevoľnosti a vracaniu zabrániť alebo ich zmierniť.

U pacientov liečených daunorubicínium-chloridom môže dôjsť k mukozitíde (hlavne stomatitíde, menej často ezofagitíde). Mukozitída/stomatitída sa zvyčajne objaví čoskoro po podaní a ak je závažná, môže počas niekoľkých dní prejsť až k ulceráciám sliznice. Väčšina pacientov sa z tohto nežiaduceho účinku zotaví do tretieho týždňa liečby.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Po paravazálnom podaní sa môže vyskytnúť lokálne podráždenie a v závislosti od použitého množstva aj závažná celulitída, bolestivá ulcerácia a nekróza tkaniva. Za určitých okolností si môžu vyžadovať chirurgický zákrok. Je možné nevratné poškodenie tkaniva. Môže tiež dôjsť k lokálnej flebitíde, tromboflebitíde a/alebo fleboskleróze, najmä ak sa daunorubicínium-chlorid injekčne podáva do malých ciev alebo opakovane do tej istej žily. Riziko flebitídy/tromboflebitídy možno minimalizovať postupmi odporúčanými v časti 4.2.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Alopécia. Úplná alopécia postihujúca rast fúzov a vlasov na temene hlavy, axilárneho a pubického ochlpenia, sa vyskytuje takmer vždy pri plných dávkach daunorubicínium-chloridu. Tento vedľajší účinok môže pôsobiť nepríjemne na pacientov, obvykle je však reverzibilný s obnovením rastu vlasov, ku ktorému dochádza v priebehu dvoch až troch mesiacov od ukončenia liečby.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Daunorubicínium-chlorid môže spôsobovať genotoxicitu a inhibovať fertilitu. Môže sa vyskytnúť amenorea a azoospermia. Závažnosť závisí od dávky. Sú možné nevratné poruchy fertility. Pacienti aj pacientky musia počas liečby daunorubicínom a určitú dobu po jej ukončení používať účinný spôsob antikoncepcie. Pacientom, ktorí po ukončení liečby plánujú mať deti, sa má odporučiť genetické poradenstvo, ak je to potrebné a dostupné (pozri časti 4.6 a 5.3).

Neurologické poruchy

syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES):

V súvislosti s používaním kombinovanej chemoterapie obsahujúcej daunorubicín boli hlásené prípady PRES. PRES je neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať bolesťou hlavy, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou, slepotou a inými zrakovými a neurologickými poruchami. Môže byť prítomná mierna až závažná hypertenzia. Na potvrdenie diagnózy PRES je potrebná magnetická rezonancia. U pacientov s PRES je potrebné zvážiť prerušenie liečby daunorubicínom.

Informácia o pomocnej látke

DAUNOBLASTINA obsahuje 35,45 mg sodíka v každej 10 ml ampulke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 1,78 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Daunorubicínium-chlorid sa vo väčšine prípadov používa ako súčasť kombinovanej liečby s inými cytostatikami, preto sa môže celková toxicita zosilniť – najmä myelosupresia a gastrointestinálna toxicita.

Súbežné používanie daunorubicínium-chloridu a iných kardiotoxických látok alebo rádioterapie mediastína zvyšuje kardiotoxicitu daunorubicínium-chloridu. Preto sa počas podávania daunorubicínium-chloridu súbežne s inými kardiotoxickými látkami (napr. blokátormi vápnikových kanálov) vyžaduje špeciálna dôkladná kontrola funkcie srdca počas celej liečby.

Ak sa pacient liečil/lieči liekmi ovplyvňujúcimi funkciu kostnej drene (napr. cytostatiká, sulfónamidy, chloramfenikol, fenytoín, deriváty aminofenazónu, antiretrovírusové látky), treba mať na pamäti možnosť výraznej poruchy krvotvorby. Ak je to potrebné, dávka daunorubicínium-chloridu sa má upraviť. Toxické účinky liečby daunorubicínium-chloridom môžu byť zosilnené v prípade kombinácie s inými cytostatikami (napr. cytarabín, cyklofosfamid).

Daunorubicínium-chlorid sa metabolizuje predovšetkým v pečeni; každý ďalší liek ovplyvňujúci funkciu pečene môže tiež ovplyvniť metabolizmus alebo farmakokinetiku daunorubicínium-chloridu a v dôsledku toho ovplyvniť jeho účinnosť a/alebo toxicitu. Kombinácia daunorubicínium-chloridu s potenciálne hepatotoxickými liekmi (napr. metotrexátom) môže po poruche metabolizmu v pečeni a/alebo poruche biliárnej exkrécie daunorubicínium-chloridu viesť k zvýšeniu toxicity látky. To môže mať za následok zosilnenie vedľajších účinkov.

Pri súbežnom podávaní iných cytostatík sa zvyšuje riziko výskytu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov.

Pri súbežnom podávaní iných liekov spôsobujúcich oneskorenú exkréciu kyseliny močovej (napr. sulfónamidy, niektoré diuretiká) môže dôjsť k zosilneniu hyperurikémie.

Vo všeobecnosti je potrebné vziať do úvahy, že príjem a absorpcia súbežne podávaných perorálnych liekov môžu byť značne ovplyvnené orálnymi a gastrointestinálnymi mukozitídami, ktoré sa často vyskytujú v súvislosti s intenzívnou chemoterapiou daunorubicínium-chloridom.

V súvislosti so súbežným podávaním látok inhibujúcich agregáciu trombocytov (napr. kyselina acetylsalicylová) sa u trombocytopenických pacientov musí predpokladať zvýšený sklon ku krvácaniu.

Počas liečby daunorubicínium-chloridom sa nemá očkovať živými patogénmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita a antikoncepcné opatrenia

Daunorubicínium-chlorid môže vyvolať poškodenie chromozómov ľudských spermii. Muži sa majú poradiť o konzervácii spermii pred začiatkom liečby daunorubicínium-chloridom z dôvodu ireverzibilnej neplodnosti. Muži, podstupujúci liečbu daunorubicínium-chloridom, majú používať účinnú antikoncepcnú metódu počas liečby a ešte najmenej 14 týždňov po poslednej dávke.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby daunorubicínium-chloridom používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte najmenej 27 týždňov po poslednej dávke. Pre ženy, ktoré chcú po ukončení liečby daunorubicínium-chloridom otehotnieť, sa pred liečbou tiež odporúča aj genetické poradenstvo a poradenstvo ohľadom zachovania plodnosti.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tak ako väčšina ostatných liekov proti rakovine, aj daunorubicínium-chlorid preukázal embryotoxický, teratogénny, mutagénny a karcinogénny účinok u zvierat. Údaje nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití daunorubicínium-chloridu u gravidných žien, aj keď niekoľko žien liečených daunorubicínium-chloridom počas druhého a tretieho trimestra gravidity porodilo zjavne zdravé deti.

Podľa experimentálnych údajov sa liek musí považovať za potenciálnu príčinu poškodenia plodu, keď sa podá gravidnej žene. Daunorubicínium-chlorid sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu daunorubicínium-chloridom a pokiaľ nie je odôvodnením potenciálneho rizika pre plod. Ženy vo fertilnom veku, ktoré podstúpia liečbu daunorubicínium-chloridom, majú byť informované o možnom riziku pre plod a treba im odporučiť, aby neotehotneli počas liečby. Ak sa liek podáva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas liečby, treba ju informovať o potenciálnom riziku pre plod. Je potrebné využiť aj možnosť genetického poradenstva. V každom prípade sa odporúča kardiologické vyšetrenie a vyšetrenie krvného obrazu plodu a novorodenca, ktoré sa narodili matkám liečeným daunorubicínium-chloridom počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa daunorubicínium-chlorid/metabolity vylučujú do materského mlieka. Vzhľadom na to, že mnohé lieky, vrátane iných antracyklínov, sa vylučujú do materského mlieka, a vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí spôsobených daunorubicínom je dojčenie kontraindikované (pozri časť 4.3). Dojčiace ženy upozornite, aby nedojčili počas liečby daunorubicínom a najmenej 6 dní po poslednej dávke.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Daunorubicínium-chlorid spôsobuje nevoľnosť a vracanie, čo môže niekedy viesť k zhoršeniu schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce príhody sú skombinované do jednej tabuľky a potom zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA použitím nasledovných kategórií frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov) (pozri časť 4.4).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	veľmi časté	infekcia*, sepsa/septikémia*
	neznáme	septický šok*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	menej časté	akútna myeloblastová leukémia
	neznáme	myelodysplastický syndróm
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia, granulocytopénia (neutropénia), leukopénia, zlyhávanie kostnej drene, trombocytopénia, pancytopénia
Poruchy imunitného systému	neznáme	anafylaktická/anafylaktoidná reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	dehydratácia, akútna hyperurikémia ^a
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	kardiomyopatia (klinicky sa prejavuje dýchavičnosťou, cyanózou, dependentným edémom, hepatomegáliou, ascitom, pleurálnou efúziou a zreteľným kongestívnym zlyhávaním srdca)
	menej časté	infarkt myokardu
	neznáme	endomyokardiálna fibróza, ischemia myokardu (angina pectoris), perikarditída/myokarditída, supraventrikulárne tachyarytmie (napr. sínusová tachykardia, ventrikulárne extrasystoly, atrioventrikulárny blok)
Poruchy ciev	veľmi časté	krvácanie
	neznáme	sčervenanie, tromboflebitída, fleboskleróza ^b , šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme	hypoxia tkaniva
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, ezofagitída, mukozitída/stomatitída ^c nevoľnosť/vracanie
	časté	bolesť brucha
	neznáme	kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	hepatitída, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia, erytém, kožná vyrážka
	neznáme	kontaktná dermatitída, hypersenzitivita na ožiarenej koži (<i>recall</i> fenomén), pruritus, hyperpigmentácia kože a pigmentácie nechťov, urtikária
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	chromatúria ^d
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	amenorea, azoospermia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	horúčka, bolesť
	časté	lokálna flebitída
	neznáme	zimnica, úmrtie, hyperpyrexia, extravazácia, tromboflebitída, fleboskleróza ^b
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšenie bilirubínu v sére, zvýšenie AST, zvýšenie alkalickej fosfatázy
	časté	abnormality na EKG (zmeny ST segmentu a T vlny, abnormálny QRS komplex, abnormálna T-vlna)

* Ktorá môže byť fatálna.

^a S možnou poruchou funkcie obličiek v prítomnosti zvýšeného počtu leukocytov pred liečbou.

- ^b Fleboskleróza môže byť následkom podania injekcie do malej cievy alebo z opakovaného podania injekcie do tej istej žily.
- ^c Bolesť alebo pocit pálenia, erytém, vred, hemoragická infekcia.
- ^d Červené sfarbenie moču počas 1 – 2 dní po podaní.
- ^e Bolesť/pálenie v mieste podania infúzie, celulitída, kožné vredy, nekróza.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie a intoxikácia

Veľmi vysoké jednotlivé dávky daunorubicínium-chloridu (do 90 mg/m²) môžu spôsobiť akútnu degeneráciu myokardu v priebehu 24 hodín a závažnú myelosupresiu v priebehu 10 – 14 dní. Pri antracyklínoch sa zaznamenal výskyt poškodenia srdca až niekoľko mesiacov po predávkovaní.

Liečba intoxikácie

Nie je známe špecifické antidotum daunorubicínium-chloridu. V prípade myokardiálnej slabosti je potrebná konzultácia s kardiológom a liečbu daunorubicínium-chloridom treba ukončiť. Ak je prítomná výrazná myelosupresia, má sa začať podporná liečba v závislosti od toho, ktorý myelopoetický systém je najviac postihnutý, napr. preloženie pacienta na aseptickú izbu alebo transfúzia chýbajúcich bunkových zložiek.

Extravazácia

Paravenózna injekcia vedie k lokálnej nekróze a tromboflebitíde. Ak sa objaví pocit pálenia v oblasti podania infúznej ihly, naznačuje to paravenózne podanie.

Liečba extravazácie

Ak dôjde k extravazácii, intravenózne podávanie sa má okamžite prerušiť. Ihla sa má najprv ponechať na mieste, vybrať sa má po krátkej aspirácii. Odporúča sa lokálne aplikovať 99 % dimetylsulfoxid (99 % DMSO) na dvakrát tak veľkú oblasť ako je postihnutá oblasť (4 kvapky na 10 cm² povrchu kože) a opakovať trikrát denne, minimálne počas 14 dní. V prípade potreby sa môže zvážiť chirurgické odstránenie odumretého tkaniva. Vzhľadom na protikladný mechanizmus sa má sekvenčne s podaním DMSO (vazokonstrikcia vs. vazodilatácia) postihnutá oblasť ochladzovať, napr. aby sa zmiernila bolesť. Ďalšie opatrenia uvedené v literatúre sú sporné a nemajú jednoznačný význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antracyklíny a podobné liečivá, ATC kód: L01DB02.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Mechanizmus účinku

Daunorubicínium-chlorid je cytostatikum, ktoré vykazuje svoje cytotoxické/antiproliferatívne účinky prostredníctvom interferencie s radom biochemických a biologických funkcií v cieľových bunkách. Hoci presný mechanizmus (mechanizmy) účinku nie je úplne objasnený, zdá sa, že liečivo inhibuje predovšetkým DNA a DNA-dependentnú RNA syntézu tvorbou komplexu s DNA prostredníctvom interkalácie medzi páry báz nukleotidov a rozpojenia závitnice. Daunorubicínium-chlorid tiež môže

interferovať s aktivitou polymerázy a topoizomerázy II, s reguláciou génovej expície a oxidačno-redukčnými reakciami (so vznikom vysoko reaktívnych alebo vysoko toxických voľných radikálov). Uvažovalo sa tiež o priamej interakcii medzi daunorubicíniom-chloridom a bunkovou membránou, čím dochádza k zmenám v dvojitej vrstve na povrchu buniek. Daunorubicíniom-chlorid je maximálne cytotoxický v S-fáze, ale nie je cyklovo alebo fázovo špecifické liečivo. U daunorubicíniom-chloridu boli popísané aj antibakteriálne a imunosupresívne vlastnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Daunorubicíniom-chlorid sa neabsorbuje z gastrointestinálneho traktu. Podáva sa výhradne intravenózne, pretože silne dráždi tkanivá. Za týchto podmienok je jeho absorpcia kompletná (t. j. ak nedôjde k extravazácii).

Distribúcia

Daunorubicíniom-chlorid sa značne distribuuje do tkanív tela, maximálne hladiny sa dosahujú v slezine, obličkách, pľúcach a srdci. Liečivo prestupuje do buniek a viaže sa na bunkové zložky, hlavne na nukleové kyseliny. Neexistuje žiaden dôkaz o tom, že by daunorubicíniom-chlorid prechádzal hematoencefalickou bariérou, ale určite prestupuje placentou.

Biotransformácia

Daunorubicíniom-chlorid podlieha rýchlemu a extenzívnemu metabolizmu v pečeni a ostatných tkanivách, predovšetkým cytoplazmatickými aldo-keto reductázami. Hodinu po podaní liečiva sa v plazme nachádza hlavne aktívny metabolit daunorubicinol (13-OH daunorubicín). Ďalším metabolizmom prostredníctvom redukčného štiepenia glykozidovej väzby vznikajú aglykóny s malým alebo žiadnym cytotoxickým účinkom, ktoré sú mikrozomálnymi enzýmami demetylované a konjugované na sulfát a glukuronid.

Eliminácia

Po rýchlej intravenózne aplikácii celkové plazmatické koncentrácie daunorubicíniom-chloridu a jeho metabolitov klesajú trojfázovo, zatiaľ čo plazmatické koncentrácie nezmeneného daunorubicíniom-chloridu klesajú dvojfázovo. Priemerný biologický polčas iniciálnej fázy je 45 minút a terminálnej fázy 18,5 hodín. Biologický polčas daunorubicinolu presahuje 24 hodín. Daunorubicíniom-chlorid a jeho metabolity sa vylučujú močom a žľou (približne 40 % podanej dávky). Eliminácia lieku a jeho metabolitov močom predstavuje približne 14 – 23 % podanej dávky, väčšina podanej dávky sa vylúči močom počas prvých 3 dní. Po prvých 24 hodinách sa liek vylučuje močom prevažne vo forme daunorubicinolu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hodnota LD₅₀ daunorubicíniom-chloridu je 17,3 – 20 mg/kg u myši, resp. 13 – 15 mg/kg u potkanov a približne 5 mg/kg u psov. Hlavné cieľové orgány po jednorazovej dávke sú hemolymfopoetický systém a zvlášť u psov gastrointestinálny trakt.

Toxický účinok po opakovaných dávkach sa skúmal u králikov, psov a u opíc. Hlavné cieľové orgány daunorubicíniom-chloridu u týchto druhov boli hemolymfopoetický systém, gastrointestinálny trakt, obličky, pečeň a reprodukčné orgány. Štúdie subakútnej toxicity a kardiotoxicity potvrdili, že daunorubicíniom-chlorid je kardiotoxický u všetkých skúmaných laboratórnych zvierat.

Daunorubicíniom-chlorid sa preukázal ako genotoxický vo väčšine *in vitro* aj *in vivo* skúšok, toxický na reprodukčné orgány, embryotoxický u potkanov a králikov a teratogénny u potkanov. Nie sú k dispozícii údaje o podávaní daunorubicíniom-chloridu zvieratám počas perinatálneho a postnatálneho vývoja a takisto o prechode lieku do materského mlieka. Daunorubicíniom-chlorid,

podobne ako ostatné antracyklíny a iné cytotoxické lieky, je karcinogénny u potkanov. Štúdie toxicity dokázali, že extravazácia lieku spôsobuje nekrózu tkaniva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok: manitol

Rozpúšťadlo: chlorid sodný, voda na injekcie (0,9 % injekčný roztok chloridu sodného [9 mg/ml]), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

DAUNOBLASTINA sa nesmie miešať s heparínom, pretože tieto lieky sú navzájom chemicky inkompatibilné a došlo by k precipitácii; taktiež sa nesmie miešať s hliníkom. Zaznamenali sa aj inkompatibility pri zmiešaní daunorubicínium-chloridu s roztokom dinátriumdexametazónfosfátu, aztreonamu, sodnej soli alopurinolu, fludarabínu, piperacilínu/tazobaktámu a aminofylínu. Daunorubicínium-chlorid sa môže používať v kombinácii s inými cytostatikami, ale neodporúča sa miešať ho s inými liečivami v tej istej injekčnej striekačke.

6.3 Čas použiteľnosti

prášok: 24 mesiacov

rozpúšťadlo: 60 mesiacov

Rekonštituovaný roztok: je chemicky a fyzikálne stabilný počas 24 hodín pri teplote $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ alebo 48 hodín pri teplote $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za dobu a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok: Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým vyklápacím polypropylénovým uzáverom.

Rozpúšťadlo: Ampulka z bezfarebného skla typu I. s uzatvoreným koncom a so systémom otvorenia v jednom bode (OPC – “One Point Cut“).

Obsah balenia

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom (20 mg daunorubicínium-chloridu) a 1 ampulku s rozpúšťadlom (10 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava roztoku použitím rozpúšťadla

Prášok na injekčný roztok rekonštituuje v 10 ml rozpúšťadla (0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného [9 mg/ml]). Pripravený roztok má koncentráciu 2 mg/ml. Príprava injekčného roztoku sa má vykonávať na špeciálnych sterilných plochách.

Na maximálne zníženie tvorby aerosólu počas prípravy je v liekovke podtlak: pri prepichovaní zátky ihlou je potrebná osobitná opatnosť. Počas prípravy je nutné vyhnúť sa akejkoľvek inhalácii aerosólu. Injekčná liekovka sa jemne potrasie, až kým sa liečivo úplne nerozpustí.

Prášok sa môže rekonštituovať aj s vodou na injekcie, ale odporúča sa použiť pribalené rozpúšťadlo.

Intravenózne podávanie

Roztok sa musí podávať výhradne intravenóznou injekciou; najlepšie je liek podávať do hadičky s voľne tečúcou intravenóznou infúziou 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy – najprv však treba skontrolovať, či je ihla správne zavedená do žily. Takýmto postupom sa zníži riziko extravazácie a zabezpečí sa prepláchnutie žily po podaní lieku.

Vzhľadom na toxicitu liečiva sa musia dodržať nasledovné bezpečnostné opatrenia

- Personál musí byť poučený o správnych postupoch pri príprave cytostatík a zaobchádzaní s cytostatikami.
- Gravidné ženy nesmú zaobchádzať s týmto liekom.
- Pri zaobchádzaní s týmto liekom musí personál používať ochranné pomôcky: okuliare, plášť, masku a jednorazové rukavice.
- Rekonštitúcia sa musí vykonávať v priestore vyhradenom na tento účel (najlepšie v laminárnom boxe). Pracovná plocha musí byť pokrytá jednorazovým absorpčným papierom s plastovou spodnou stranou.
- Všetky pomôcky použité pri rekonštitúcii, podávaní lieku alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia umiestniť do kontajnera pre vysokorizikový odpadový materiál.
- Rozliaty alebo vytekajúci roztok sa má neutralizovať zriedeným roztokom chlórnanu sodného (1 % aktívneho chlóru), a potom umyť vodou.
- Všetky materiály použité na čistenie sa majú zlikvidovať podľa pokynov uvedených vyššie.
- Ak sa liek náhodou dostane do kontaktu s kožou alebo očami, musí sa postihnuté miesto okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody, mydlom a vodou alebo roztokom hydrogenuhličitanu sodného a je nutné vyhľadať lekára.
- Po vyzlečení rukavíc si vždy umyte ruky.

Liečivo sa môže použiť do 24 hodín od prvého prepichnutia gumovej zátky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0321/91-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE:

Dátum prvej registrácie: 11. novembra 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. októbra 2002

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023