

Do stosowania wyłącznie przez fachowy personel medyczny, szpitale lub laboratoria.

DAUNORUBICYNĄ DO WSTRZYKIWAŃ I.P. (Liofilizowana)

**Dauneon®**

**SKŁAD**

Każda fiolka zawiera:

Chlorowodorek daunorubicyny I.P. równoważny 20 mg daunorubicyny

Mannitol I.P. q.s.

## **OPIS**

Produkt Dauneon to chlorowodorek daunorubicyny, sól antracyklinowego antybiotyku cytotoksycznego wyizolowanego z hodowli *Streptomyces coeruleorubidus*. Jest to środek niewpływający na żadną konkretną fazę cyklu komórkowego, ale jego działania cytotoksyczne są najsilniejsze w komórkach będących w fazie S.

## **MECHANIZM DZIAŁANIA:**

Daunorubicyna wywiera działanie antymitotyczne i cytotoksyczne w szeregu proponowanych mechanizmów. Tworzy stabilne kompleksy z DNA poprzez wstawianie części antracyklinowej, chelację jonów metali lub wytwarzanie wolnych rodników i związane z tym uszkodzenie DNA. Wykazano także, że daunorubicyna hamuje polimerazy DNA i wpływa na regulację ekspresji genów. Działanie cytotoksyczne jest niezależne od fazy cyklu komórkowego. Daunorubicyna posiada także właściwości immunosupresyjne i przeciwbakteryjne.

## **FARMAKOKINETYKA:**

Po wstrzyknięciu dożylnym stężenie daunorubicyny w osoczu krwi szybko spada, wskazując na szybki wychwyt tkankowy i zagęszczanie w tkankach. Następnie stężenie leku w osoczu spada powoli; okres półtrwania w pierwszej fazie wynosi 45 minut, a w fazie końcowej 18,5 godziny. Objętość dystrybucji ( $V_d$ ) jest równa 20-39,2 l/kg.

Daunorubicyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie i innych tkankach, głównie przez cytoplazmatyczne aldo-keto reduktazy, w wyniku czego powstaje daunorubicynol, główny metabolit, który posiada właściwości przeciwnowotworowe. 25% z podanej dawki daunorubicyny jest eliminowane z moczem, a szacunkowo 40% z żółcią. Podawany okres połowicznej eliminacji daunorubicyny i jej głównego metabolitu wynosi odpowiednio 18,5 i 26,7 godziny.

Wydaje się, że daunorubicyna nie przenika przez barierę krew-mózg, ale przenika przez łożysko.

## **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:**

Daunorubicyna w połączeniu z innymi zarejestrowanymi lekami przeciwnowotworowymi jest wskazana do indukcji remisji w ostrej białaczce nielinfocytowej u dorosłych i w celu indukcji remisji w ostrej białaczce limfocytowej u dzieci i dorosłych.

## **PRZECIWWSKAZANIA:**

Daunorubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z nadwrażliwością na daunorubicynę lub

którykolwiek ze składników produktu leczniczego.

### **OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI:**

Daunorubicyna jest silnym środkiem hamującym czynność szpiku kostnego. Hamowanie czynności szpiku kostnego występuje u wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę leczniczą daunorubicyny. Dlatego u osób z polekowym zahamowaniem czynności szpiku w wywiadzie nie należy stosować daunorubicyny, o ile korzyści z leczenia nie są większe od zagrożeń związanych ze stosowaniem daunorubicyny. Szczególną ostrożność należy zachować w świetle działań kardi toksycznych daunorubicyny, głównie u niemowląt i dzieci. Czynnikiem ryzyka kardi toksyczności daunorubicyny są występująca choroba serca i leczenie doksorubicyną w wywiadzie; u takich pacjentów należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do zagrożeń leczenia daunorubicyną przed rozpoczęciem takiej terapii.

U dorosłych, po podaniu całkowitych dawek skumulowanych przekraczających  $550 \text{ mg/m}^2$ , występuje zwiększona częstość polekowej zastoinowej niewydolności serca. Na podstawie wcześniejszego doświadczenia klinicznego z doksorubicyną wydaje się, że ta wartość graniczna jest niższa, tj., równa  $400 \text{ mg/m}^2$ , u pacjentów, którzy otrzymywali radioterapię obejmującą serce.

Wydaje się, że niemowlęta i dzieci bardziej niż osoby dorosłe są wrażliwe na kardi toksyczność wywołaną przez antracykliny. Ten efekt jest zależny od dawki. U takich pacjentów należy wykonywać okresową ocenę czynności serca przez długi czas.

I tak przed podaniem każdego kursu daunorubicyny należy wykonać elektrokardiogram i/lub oznaczyć frakcję wyrzutową lewej komory. Leczenie daunorubicyną wymaga także skrupulatnej obserwacji pacjenta i częstych oznaczeń morfologii krwi. Przed podaniem każdego kursu leczenia należy ocenić czynność serca, nerek i wątroby.

Wynaczynienie daunorubicyny w miejscu jej dożylnego podania może powodować poważną miejscową martwicę tkanek, która może występować po upływie dni lub tygodni po podaniu leku. Należy obserwować pacjentów w kierunku opóźnionych reakcji i uważnie oglądać miejsca wcześniejszych wstrzyknięć leku.

Po podaniu daunorubicyna może przejściowo zabarwiać mocz na czerwono; należy powiedzieć o tym pacjentom, aby spodziewali się takiego efektu.

Produkty lecznicze podawane pozajelitowo powinny, w miarę możliwości, być oglądane przed podaniem w kierunku zawartości cząstek stałych i przebarwienia.

### **CIAŻA:**

Daunorubicyna podawana kobietom w ciąży może prowadzić do uszkodzenia płodu. Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. W przypadku zastosowania tego leku w trakcie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem, należy ją poinformować o możliwych zagrożeniach dla płodu. Należy zalecić kobietom zdolnym do posiadania potomstwa, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia tym produktem leczniczym.

### **LAKTACJA:**

Nie wiadomo, czy ten lek jest wydzielany do mleka kobiet. Ponieważ wiele leków jest wydzielanych do mleka kobiet i ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań

niepożądanych daunorubicyny u karmionych dzieci, należy zalecić matkom, aby przerwały karmienie piersią w trakcie leczenia daunorubicyną.

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:**

Działania toksyczne ograniczające dawkę leku obejmują hamowanie czynności szpiku kostnego i kardi toksyczność. Inne działania obejmują:

Skórne – u większości pacjentów występuje odwracalne łysienie. Rzadko występuje wysypka, kontaktowe zapalenie skóry i pokrzywka.

Przewód pokarmowy – występują ostre nudności i wymioty, ale zazwyczaj mają łagodne nasilenie. Zapalenie błon śluzowych może wystąpić 3-7 dni po podaniu produktu leczniczego. Sporadycznie stwierdzano biegunkę i ból brzucha.

Miejscowe – w przypadku wystąpienia wynaczynienia leku w trakcie jego podawania, może dojść do ciężkiej miejscowej martwicy tkanek, ciężkiego zapalenia tkanki łącznej, zakrzepowego zapalenia żył lub bolesnego stwardnienia.

Ostre reakcje – w rzadkich przypadkach może wystąpić reakcja rzekomo anafilaktyczna, gorączka i dreszcze. Może dojść do wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi, szczególnie u pacjentów z białaczką, w związku z czym należy kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy.

### **DAWKOWANIE I PODAWANIE**

#### **Ostra białaczka limfocytowa i ostra białaczka szpikowa u dorosłych**

W schematach leczenia skojarzonego 30-45 mg/m<sup>2</sup>/dobę, dożylnie, przez 3 dni. Kursy leczenia można powtarzać do 3-6 tygodni.

#### **Ostra białaczka limfocytowa u dzieci i młodzieży**

25 mg/m<sup>2</sup>/dobę, dożylnie, raz w tygodniu w skojarzeniu z winkrystyną i prednizolonem lub prednizolonem.

U dzieci poniżej 2. roku życia lub mających powierzchnię ciała poniżej 0,5 m<sup>2</sup>, zaleca się obliczanie dawki daunorubicyny w oparciu o masę ciała (1 mg/kg), a nie powierzchnię ciała.

U osób dorosłych całkowita dawka skumulowana leku nie powinna przekraczać 550 mg/m<sup>2</sup>; u pacjentów, którzy otrzymywali radioterapię obejmującą klatkę piersiową, wskazane jest ograniczenie całkowitej dawki do około 400 do 450 mg/m<sup>2</sup>. U dzieci zaleca się nieprzekraczanie całkowitej skumulowanej dawki 300 mg/m<sup>2</sup>, a u dzieci poniżej 2 lat całkowitej skumulowanej dawki 10 mg/kg masy ciała. Zaleca się zmniejszenie dawki daunorubicyny w przypadkach zaburzeń czynności wątroby i nerek.

Zawartość fiołki należy rozpuścić w 10 ml chlorku sodu do wstrzykiwań i delikatnie wstrząsać do czasu całkowitego rozpuszczenia leku. Jałowa fiołka zawiera 20 mg daunorubicyny, po rozpuszczeniu 2 mg daunorubicyny na ml. Pożądaną dawkę należy nabrać do strzykawki, a następnie wstrzyknąć do drenu lub bocznej linii szybkiego wlewu dożylnego 5% dekstrozy do wstrzykiwań lub 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań. Daunorubicyny nie należy przy podawaniu mieszać z innymi lekami ani heparyną.

W trakcie leczenia należy często oznaczać morfologię krwi, gdyż Daunorubicyna wywiera silny wpływ na czynność szpiku kostnego. Należy systematycznie wykonywać elektrokardiogramy,

aby wykryć ewentualne oznaki kardi toksyczności.

### **INTERAKCJE LEKOWE**

Nie stwierdzono istotnych interakcji lekowych.

### **PRZECHOWYWANIE**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić przed światłem.

### **POSTAĆ**

**Dauneon®** (Daunorubicyna do wstrzykiwań I.P.) występuje w fiolkach zawierających chlorowodorek daunorubicyny I.P. równoważny 20 mg daunorubicyny.

Wyprodukowany w Indiach przez:

NEON LABORATORIES LTD.

28, Mahal Ind. Estate, M. Caves Road,

Andheri (East), Mumbai – 400 093.

P 496