

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAUNOSİN 20 mg liyofilize enjektabl flakon

Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakonda etkin madde olarak 20 mg daunorubisin hidroklorür bulunur. Çözündükten sonra her bir ml çözelti 2 mg daunorubisin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize enjektabl flakon.

Kırmızı renkli liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Daunorubisin lösemnin farklı tedavi rejimlerinde standart bileşen olarak kullanılan antiasiklin türevi bir antineoplastik üründür.

Akut lösemi- Daunorubisin:

- Akut Miyeloid (non-lenfositik) Lösemide (AML)
- Akut Lenfoblastik Lösemilerde (ALL) remisyon sağlamak amacıyla kullanılır. İlaç, bütün AML hastalarında tam remisyonun oluşturulmasından sonra uygulanan pekiştirici ve/veya idame tedavisi programlarında diğer antineoplastik ilaçlarla birlikte de kullanılabilir. İdame tedavisi sırasında hastalığı nüks eden ALL hastalarında, tam remisyon daunorubisini de içeren kombinasyon tedavileriyle yeniden sağlanabilir.
- Daunorubisin eritrolösemi tedavisinde diğer antineoplastik ilaçlarla kombine şekilde de kullanılabilir.

Kronik lösemiler – Daunorubisin: Tek ilaçla yapılan tedavinin artık etkili olmadığı, Kronik Miyeloid Lösemi'li (KML) hastaların blastik fazının tedavisinde kombine şekilde kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi kanser ilaçlarını uygulama konusunda tecrübeli bir hekim tarafından bir klinikte ya da bir klinikle işbirliği halinde gerçekleştirilmelidir.

Daunorubisin hidroklorürle remisyon indüksiyonu için çeşitli doz planlamaları mevcuttur. Doz, hastalık türüne ve klinik duruma göre ayarlanır.

Aşağıdaki mg/m² doz verileri, mg aktif içerik/m² vücut yüzeyi alanına dayanır.

Yetişkinler

Bireysel doz, yaklaşık 20 mg/m² ve 120 mg/m²'ye eşit olacak şekilde, 0,5 mg/kg IV ve 3 mg/kg IV arasında değişir.

0,5 – 1 mg/kg IV (yaklaşık 20 mg/m² ve 40 mg/m²) dozlar, bir veya birkaç günlük zaman aralığından sonra tekrarlanabilir; 2 mg/kg IV (yaklaşık 80 mg/m²) dozlar sadece 4 veya daha fazla günlük bir zaman aralığından sonra tekrardan uygulanmalıdır.

Nadir olarak kullanılan 2,5 mg – 3 mg/kg IV (yaklaşık 100 – 120 mg/m²) tekli dozlar, sadece 7 – 14 günlük bir zaman aralığından sonra tekrarlanabilir.

İnfüzyon sayısı vakadan vakaya değişiklik gösterir ve yanıt ve tolerasyona göre bireysel olarak belirlenmelidir. Kan sayımına, kemik iliğine ve bunlarla birlikte diğer sitostatiklerle kombinasyona özellikle dikkat edilmelidir.

Şiddetli kardiyak hasar tehlikesi nedeniyle, yetişkinlerde 550 mg/m² IV, kümülatif doz aşılmamalıdır.

Öncesinde veya eş zamanlı mediasten ışınlaması ya da diğer potansiyel kardiyotoksik maddelerin uygulanması durumunda, 400 mg/m² IV kümülatif doz aşılmamalıdır.

Öncesinde yoğun sitostatik tedavi alan hastalarda veya genel durumu kötü olanlarda doz azaltımı gerçekleştirilmelidir.

Diğer sitostatiklerle serbest kombinasyon halindeki aşağıdaki doz planlamaları, ne bu kombinasyonların klinik etkinliğinin ve terapötik uygunluğunun değerlendirmesine dair örnekler anlamına gelir ve bunu temsil eder, ne de diğer olası kombinasyon planlamalarını kapsam dışında bırakır.

Tekli ve günlük dozlarla doz ayarlama

Aksi reçetelendirilmedikçe, aşağıdaki doz önerilerinde bulunulur.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

1.	Vinkristin	1,5 mg/m ²	intravenöz	1, 8 ve 15. gün
	Daunorubisin	40 mg/m ²	intravenöz	1 + 2, 8 + 9 ve 15 + 16. gün
	Prednizon	60 mg/m ²	oral	1 ila 14. gün, ardından 21. güne kadar aşamalı azaltma

22. günde tekrar başlayarak tam remisyona kadar tekrar edin.

veya

2.	Vinkristin	1,5 mg/m ²	intravenöz	1, 8, 15 ve 22. gün
	Daunorubisin	24 mg/m ²	intravenöz	1, 8, 15 ve 22. gün
	Prednizon	60 mg/m ²	oral	1, 8, 15 ve 22. gün 1 ila 22. gün, ardından 28. güne kadar aşamalı azaltma
	L-asparaginaz	5000 IU/m ²	intravenöz	1 ila 14. gün

29. günde tekrar başlayarak tam remisyona kadar tekrar edin.

Akut miyeloid lösemi (AML)

1.	Tiyoguanin	100 mg/m ²	oral	1 - 5 ve 15 - 19. gün
	Daunorubisin	40 mg/m ²	intravenöz	1 ve 15. gün
	Sitarabin	100 mg/m ²	oral	1 - 5 ve 15 - 19. gün
	Prednizon	15 - 20 mg/m ²	intravenöz	1 - 5 ve 15 - 19. gün

veya

2.	Tiyoguanin	100 mg/m ²	oral	7 gün boyunca 12 saatte bir
	Sitarabin	100 mg/m ²	intravenöz	7 gün boyunca 30 dak. içinde
	Daunorubisin	60 mg/m ²	intravenöz	5 - 7. gün

veya

3.	Sitarabin	100 mg/m ²	İntravenöz	1 ve 2. günlerde 24 saat infüzyon olarak ardından
		100 mg/m ²	intravenöz	3 ila 8. günlerde 12 saatte bir 30 dak. infüzyon olarak
	Daunorubisin	60 mg/m ²	intravenöz	3,4,5. gün
	Tiyoguanin	100 mg/m ²	intravenöz	7 gün boyunca 3 - 10. günlerde 12 saatte bir

veya

4.	Daunorubisin	45 mg/m ²	İntravenöz	1 - 3. gün
	Sitarabin	100 mg/m ²	intravenöz	7 gün boyunca (1. döngü), ardından
	Daunorubisin	45 mg/m ²	intravenöz	1 ve 2. günde
	Sitarabin	100 mg/m ²	intravenöz	5 gün boyunca (sonraki tüm döngüler)

Uygulama şekli:

Daunorubisin hidroklorür sadece endikasyonun dikkatli olarak belirlenmesinden sonra, onkoloji ve hematoloji alanında eğitim almış bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır. Hastanın hospitalizasyonu, remisyonu sağlamak için indüksiyon tedavisi kapsamında gereklidir.

Döngüler, remisyon başarılı bir şekilde başlatılana kadar yanıt ve tolerasyona göre bireysel olarak tekrarlanmalıdır.

Hematolojik parametrelerin yakından izlenmesi gerekir. Miyelosüpresyon aşaması sırasında, hasta örn. enfekte kişilerle temas gibi, artmış bir enfeksiyon riskine maruz bırakılmamalıdır. Daunorubisin hidroklorürün enjeksiyonu kesin surette intravenöz olmalıdır.

Daunorubisin hidroklorürün paravenöz enjeksiyonu ciddi nekrozlara neden olabileceğinden, tıbbi ürünün infüzyona yönelik serbest şekilde akan 9 mg/ml (%0,9) intravenöz sodyum klorür çözeltisinin veya infüzyona yönelik 50 mg/ml (%5) glukoz çözeltisinin bir tüp içerisinde enjekte edilmesi önerilir. İnfüzyon süresi 2 -3 dakikadan 30 -45 dakikaya kadar farklılık gösterebilir. Ürünün seyreltilmesi ile ilgili bilgiler için lütfen bölüm 6.6'ya bakınız. Kullanım uyarılar ve önlemleri için bölüm 4.4'e bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Grade C [toplam skor 10-15] bakınız bölüm 4.3) kullanılmamalıdır.

Hafif veya orta şiddette hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Grade A [toplam skor 5-6] ve Grade B [toplam skor 7-9], daunorubisin dozajı serum bilirubin seviyesini temel alan aşağıdaki tabloya göre azaltılmalıdır:

Tablo 1	
Serum Bilirubin Seviyeleri	Önerilen Doz
1.2-3.0 mg/dL	Önerilen başlangıç dozunun %50'si
>3.0 mg/dL	Önerilen başlangıç dozunun %25'i

Böbrek yetmezliği:

Orta şiddette böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (glomerular filtrasyon hızı (GFH) 30-59 mL/dak) daunorubisin hidroklorür dozu yarıya düşürülmelidir (bakınız bölüm 4.3). Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Böbrek fonksiyonları bozulduğu takdirde (serum kreatinin değeri >3 mg/100 ml), daunorubisin hidroklorür dozu % 50 azaltılmalıdır.

Pediatric popülasyon:

Daunorubisin hidroklorür, birçok vakada 0,5 - 1,5 mg/kg/gün (25 - 45 mg/m²/gün) dozda kombinasyon tedavisi şeklinde verilir.

Daunorubisin hidroklorür dozu 2 yaş üstü çocuklarda vücut yüzey alanına göre hesaplanır ve her bir hastanın klinik cevapları ve hematolojik durumu baz alınarak ihtiyaçlarına göre ayarlanır. Gidişat 3-6 hafta sonra tekrarlanabilir.

Mevcut protokol ve kılavuzlar uygun tedavi rejimi için değerlendirilmelidir.

2 yaşın altındaki çocuklarda (veya vücut yüzey alanı 0.5 m²'nin altında olan çocuklarda) maksimum kümülatif doz 10 mg/kg'dır.

2 yaşın üstündeki çocuklarda maksimum kümülatif doz 300 mg/m²'dir.

Geriyatrik popülasyon:

Kemoterapinin tedavi riskleri (erken ölüm) doz bağımlı olarak arttığı için, 60 yaşın üstündeki hastalarda bir doz azaltımının gerçekleştirilmesinin gerekliliğinden söz edilmektedir.

Yukarıda verilen daunorubisin hidroklorür tam dozlarını almaması gereken ya da alamayan yaşlı hastalarda (60-65 yaştan itibaren), remisyon indüksiyonu için aşağıdaki azaltılmış dozlar kullanılabilir: 1- 7. günlerde günlük sürekli 100 mg/m² IV sitarabin infüzyonu ile kombinasyon halinde, 1 -3. günde 30 mg/m² IV daunorubisin hidroklorür.

4.3. Kontrendikasyonlar

Daunorubisine veya ürünün 6.1'de bahsi geçen diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık,

Ayrıca,

- Persistan miyelosüpresyon
 - Ciddi enfeksiyonların varlığı
 - Şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh Grade C [toplam skor 10-15])
 - Şiddetli renal fonksiyon bozukluğu (GFH 15-29 mL/dak)
 - Miyokard yetmezliği
 - Yakın zamanda miyokard enfarktüsü
 - Ciddi aritmiler
 - Emzirme
- durumunda kontrendikedir.

En yüksek kümülatif daunorubisin hidroklorür dozu (yetişkinlerde 500 - 600 mg/m², 2 yaşındaki veya 2 yaşın üstündeki çocuklarda 300 mg/m², 2 yaşın altındaki çocuklarda 10 mg/kg vücut ağırlığı) veya diğer kardiyotoksik antrasiklinler halihazırda daha önce uygulanmışsa, yaşamı tehdit eden kardiyak hasar riski belirgin bir şekilde arttığı için daunorubisin hidroklorür kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Daunorubisin hidroklorür kullanımı için hazırlanırken tüm cilt ve muköz membranlarla temastan kaçınılmalıdır. Daunorubisin hidroklorürün potansiyel mutajenik ve karsinojenik etkisi nedeniyle, hekimler ve hasta bakım personeli için artmış güvenlik önlemlerine dikkat edilmelidir. Ayrıca, daunorubisin hidroklorür veya aktif bir metabolitini içerebileceklerinden, hastanın gaytası ve kusmuğu ile temas edilirken özel dikkat gösterilmesi önerilir. Hamile personelin, sitostatik ajanlarla temas etmesine izin verilmemelidir.

İlgili kontrendikasyonlar, yüksek dereceli pansitopeni veya izole löko-/trombo-sitopenidir.

İlgili diğer kontrendikasyonlar, özellikle klinik olarak ilgili hemodinamik etkileri olan ve klinik olarak kalp yetmezliği belirtisi ortaya koyan ventriküler taşikardiler veya aritmiler olmak üzere ciddi kardiyak aritmiler – geçişte olsa bile, miyokard enfarktüsü, böbreklerin ve karaciğerin ciddi bozuklukları, gebelik ve hastanın genel durumun kötü olması şeklindedir. Tedaviyi gerçekleştiren hekim, faydaları ve riskleri düşünüp tartar ve tedaviyle ilgili olarak bireysel her bir vaka için karar verir.

İmmünsüpresif etkisi nedeniyle daunorubisin hidroklorür uygulandıktan sonra, özellikle viral hastalıklar (Herpes zoster) olmak üzere kontrol edilmeyen enfeksiyonlar, yaşamı tehdit eden ataklar haline gelebilir.

Önceki, eş zamanlı veya planlanmış radyoterapi alan hastalara özel önem verilmelidir. Bu hastalarda, daunorubisin hidroklorür ile tedavi sırasında radyasyon alanında artmış lokal reaksiyon riski (recall olayı) söz konusudur. Daha önceki mediasten ışınlanması, daunorubisin hidroklorürün kardiyotoksitesitesini artırır. Daunorubisin hidroklorür ile tedaviye başlamadan önce, hastalar önceki sitotoksik tedavinin akut toksisitesini (stomatit, nötropeni, trombositopeni ve generalize enfeksiyonlar gibi) atlatmış olmalıdır.

Hematopoietik sistem

Terapötik dozun uygulanmasından sonra, tüm hastalarda miyelosüpresyon meydana gelecektir. Doz bağımlı olarak geriye dönüşümlü kemik iliği süpresyonu gelişir ve başlıca lökopeni, granülositopeni (nötropeni) ve trombositopeniden oluşur. Anemi daha nadir olarak gerçekleşir. En düşük nokta, tedavi başladıktan 8 ila 10 gün sonra görülür. Düzelmeye genellikle son enjeksiyondan 2 ila 3 hafta sonra meydana gelir.

Miyelotoksik komplikasyonları önlemek için, lökositlere, granülositlere, trombositlere ve eritrositlere özellikle dikkat edilerek, tedavi öncesinde ve sırasında kan sayımının dikkatli izlenmesi gerekir. Miyelosüpresyon sekeli olarak ölüme bile yol açabilecek ateş, enfeksiyonlar, sepsis, septik şok, hemorajiler ve doku hipoksisi meydana gelebilir. Ciddi bir enfeksiyonun ve/veya kanama olayının hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi garanti altına alınmalıdır. Miyelosüpresyon, yoğun destek tedavisi gerektirebilir.

Sekonder Lösemi: Sekonder lösemi, lösemi öncesi aşama ile birlikte veya bu aşama olmaksızın, daunorubisin hidroklorür dahil, antrasiklinlerle tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Bu tür ilaçlar DNA'ya hasar veren antineoplastik ajanlarla kombinasyon halinde verildiğinde, radyoterapi ile kombinasyon halinde verildiğinde, hastalar sitotoksik ilaçlarla yoğun bir şekilde tedavi edildiğinde ya da antrasiklin dozları arttırıldığında sekonder lösemi daha yaygın görülür. Bu lösemilerin 1 ila 3 yıl latent dönemi olabilir.

Kardiyotoksisite

Daunorubisin hidroklorür ile tedavinin başlıca risklerinden biri miyokard hasarıdır. Daunorubisin hidroklorür ile toksik miyokard hasarı iki şekilde gerçekleşebilir. Doz bağımlı “akut tip” olan toksik miyokard hasarı, supraventriküler aritmiler (sinüs taşikardisi, prematür ventriküler kontraksiyonlar, AV blok) ve/veya spesifik olmayan EKG anormallikleri (ST-T dalgası değişiklikleri, düşük voltajlı QRS kompleksi, T dalgaları) ile belirti verir. Ayrıca anjina pectoris, miyokard enfarktüsü, endomiyokardiyal fibrozis, perikardit/miyokardit de bildirilmiştir. “Gecikmiş tipte” olan toksik miyokard hasarında ise, özellikle yüksek kümülatif daunorubisin hidroklorür dozlarından sonra konjestif kardiyomiyopati gelişebilir. Bazen bu durum tedavi sırasında meydana gelebilir ancak çoğu kez tedavinin tamamlanmasından sadece aylar ila yıllar sonra da gerçekleşebilir ve genel kalp yetmezliği zaman zaman da ölüme neden olan akut kalp yetmezliği ile klinik olarak ortaya çıkar. Bu yan etkilerin şiddeti ve sıklığı, kümülatif daunorubisin hidroklorür dozuna bağlıdır.

Bu nedenle, kardiyak komplikasyonların riskini mümkün olan en erken sürede tanımlamak amacıyla tedavi öncesi, sırasında ve sonrasında kardiyak fonksiyonun dikkatli izlenmesi önerilir. Rutin izleme için, en uygun araçlar EKG ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (UKG, MUGA taraması) belirlenmesidir. Yetişkinler için eşik doz değeri yaklaşık 550 mg/m², 2 yaşın üstündeki çocuklar için yaklaşık 300 mg/m² ve 2 yaşın altındaki çocuklar için yaklaşık 10 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir.

Kardiyak toksisite için risk faktörleri, aktif veya aktif olmayan kardiyovasküler hastalık, mediastinal/perikardiyal bölgede önceki veya eş zamanlı radyoterapi, diğer antrasiklinler veya antrasendionlarla önceki tedavi ve kardiyak kontraktiliteyi baskılayabilen ilaçların; veya kardiyotoksik ilaçların (örn. trastuzumab) eş zamanlı kullanımını içerir. Daunorubisin hidroklorür dahil antrasiklinler, hastanın kardiyak işlevi yakın bir şekilde takip edilmedikçe diğer kardiyotoksik ajanlarla kombinasyon halinde uygulanmamalıdır. Özellikle trastuzumab gibi uzun yarı ömürlü olanlar olmak üzere diğer kardiyotoksik ajanlarla olan tedavi sonlandırıldıktan sonra antrasiklinler alan hastalar, aynı zamanda kardiyotoksisite gelişmesi açısından artmış risk altında olabilir. Bu koşullar altında, 400 mg/m² toplam kümülatif doz yalnızca son derece dikkat gösterilerek aşılmalıdır.

Yaşlı hastalar, kardiyak hastalık geçmişi olan veya arteriyel hipertansiyon ve torasik ışınlama bildiren hastalar, aynı zamanda çocuklarda da olduğu gibi, daha yüksek bir tehlike altındadır. Bu koşullar altında, yetişkinlerde toplam 400 mg/m² kümülatif doz aşılmalıdır. Çocuklarda ve gençlerde artmış miyokard hasar riski nedeniyle, bu vakalarda uzun dönem kardiyolojik takip gözetimi önerilir.

Ayrıca çocuklarda birkaç uzun dönemli çalışma, antrasiklin tedavisinden sonra, uzun yıllar bir latent dönemi olan konjestif kardiyomiyopatilerin ve ilerleyici bir sürecin gerçekleşebileceğini öne sürmektedir.

Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, daha düşük kümülatif dozların belirti veren kardiyak disfonksiyona yol açması olasıdır. Steinherz ve ark.'nın bir yayını (JAMA, Sep 25, 1991 – Vol 266, no. 12), tedavi edilen 201 çocukta doksorubisin ve daunorubisin hidroklorürün uzun dönem kardiyotoksik yan etkilerini tanımlamaktadır. Hastalar 200 ve 1275 mg/m² (ortalama 450 mg/m²) toplam doksorubisin ve/veya daunorubisin hidroklorür kümülatif dozu, ayrıca kısmen mediastinal radyasyon almıştır. Tedaviler 4 ila 20 yıl önce gerçekleştirilmiştir (medyan 7 yıl). Doksorubisinin kardiyotoksisitesi, daunorubisin hidroklorürün

kardiyotoksitesitesi ile karşılaştırılabilir olarak kabul edilmiştir. Ekokardiyogramda fraksiyonun < %29 kısalmış olduğu veya radyonüklid ventrikülogramında ejeksiyon fraksiyonunun < %50 olduğu belirlenir ya da fizik muayene ile bir azalma gözlenirse, bozulmuş kardiyak pompalama fonksiyonu görülmüştür. Kümülatif antrasiklin dozu 400 mg/m²'nin altında olduğunda, bozulmuş kardiyak fonksiyon insidansı %11, 400 mg ve 599 mg/m² arasındaki bir dozda %28 ve 600 ve 799 mg/m² arasındaki bir dozda %47 ve 800 mg/m² dozdan fazla alan yedi hastada %100'dü. Ek radyasyon, her doz aşamasında kardiyak disfonksiyon insidansını artırmıştır. Muayene edilen 201 hastadan 9'u ayrıca kardiyak yetmezlik, iletim bozuklukları ve aritmiler şeklinde kardiyak semptomlarla karşılaşmıştır. Etkilenen 9 hastadan 4'ünde, semptomlar kemoterapinin tamamlanmasından 12 ila 18 yıl sonra ilk kez meydana gelmiştir.

Karaciğer ve renal fonksiyon

Daunorubisin hidroklorür büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir ve safra ile atılır. Komplikasyonları önlemek için, daunorubisin hidroklorür ile tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyonunun izlenmesi önerilir. Karaciğer fonksiyonunun bozulması, serum bilirubin seviyesine göre bir doz azaltımı gerektirir (bakınız bölüm 4.2). Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalar daunorubisin almamalıdır (bakınız bölüm 4.3).

Bozulmuş renal fonksiyon aynı zamanda toksisitede bir artışı da indükler. Bu nedenle renal fonksiyon tedaviye başlamadan önce izlenmelidir (bakınız bölüm 4.2 & 4.3).

Özellikle tedaviden önce beyaz kan hücrelerinde görülen yükselmenin varlığında muhtemel böbrek fonksiyonlarının bozulması ile birlikte lösemik hücrelerin masif ölümünün bir sonucu olarak hiperürisemi ve ürik asit nefropatisi meydana gelebilir. Kapsamı toplam tümör kitlesine bağlıdır. Yukarıdaki nedenlerden ötürü, renal yetmezliğin olduğu tübül hasarını önlemek için akut lösemi tedavisinde (ilk döngü) profilaktik allopürinol uygulaması gereklidir. Nefrotik sendrom gelişimi indüklenebilir.

Kan ürik asit düzeyleri, potasyum, kalsiyum fosfat ve kreatinin, ilk tedaviden sonra değerlendirilmelidir. Hiperürisemiyi önlemek için hidrasyon, idrarın alkalileştirilmesi ve allopürinol ile profilaksi, potansiyel tümör-lizis sendromu komplikasyonlarını en aza indirebilir.

İmmünsüpresan etkiler/enfeksiyonlara artmış duyarlılık

Daunorubisin hidroklorür dahil kemoterapötik ajanlarla immünitesi baskılanmış hastalarda canlı veya cansız aşılarda uygulanması, şiddetli veya ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir. Daunorubisin hidroklorür alan hastaların canlı bir aşı ile aşılmasından kaçınılmalıdır. Öldürülmüş veya inaktive edilmiş aşılarda uygulanabilir; ancak bu tür aşılara karşı yanıt azalabilir.

Gastrointestinal bozukluklar

Daunorubisin hidroklorür bulantı ve kusmaya neden olabilir. Aşırı bulantı ve kusma dehidratasyona neden olabilir. Bulantı ve kusma, uygun antiemetik tedavinin uygulanması ile önlenir veya hafifletilebilir.

Daunorubisin hidroklorür tedavisi gören hastalarda mukozit (başlıca stomatit, daha az sıklıkta özofajit) meydana gelebilir. Mukozit/stomatit genellikle ilaç uygulamasından sonra görülür ve

şiddetli ise, birkaç gün içinde mukozal ülserasyonlar gelişebilir. Birçok hastada, tedavinin üçüncü haftasında bu advers olay son bulur.

Genel bozukluklar ve uygulama alanı koşulları

Paravazal uygulamadan sonra, lokal irritasyon ve uygulanan miktara bağlı olarak, ciddi selülit, ağrılı ülserasyon ve doku nekrozu meydana gelir. Bazı koşullar altında, bu tür durumlar cerrahi müdahale gerektirebilir. Geri dönüşümsüz doku hasarı olasıdır. Ayrıca, özellikle daunorubisin hidroklorür küçük damarlara veya aynı damara tekrarlayan şekilde enjekte edilirse, lokal flebit, tromboflebit ve/veya venöz skleroz/fleboskleroz da oluşabilir. Flebit/tromboflebit riski, bölüm 4.2'de önerilen aşağıdaki prosedürlere göre en aza indirilebilir.

Deri ve subkutan doku bozuklukları

Tam daunorubisin hidroklorür dozları ile hemen hemen her zaman sakal uzaması ve saçlı deri, aksiller ve pubik kıllar dahil tam alopesi meydana gelir. Bu yan etki hastalara sıkıntı verir ancak genellikle tedavinin sonlandırılmasından itibaren iki ila üç ay içinde gerçekleşen saçın yeniden uzaması ile çoğu zaman geri dönüşümlüdür.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Daunorubisin hidroklorür fertilitiyi inhibe eder. Amenore ve azospermi meydana gelebilir. Şiddeti doza bağlıdır. Geri dönüşümsüz fertilitite bozuklukları olasıdır (bkz. bölüm 4.6).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Daunorubisin hidroklorür birçok vakada diğer sitostatik ajanlarla kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığı için, toplam toksisite oranı, özellikle miyelosüpresyon ve gastrointestinal toksisite ile ilgili olarak artabilir. Daunorubisin hidroklorürün ve diğer kardiyotoksik maddelerin eş zamanlı kullanımı veya mediasteninin radyasyon tedavisi, daunorubisin hidroklorürün kardiyotoksitesini artırır. Bu nedenle, diğer kardiyotoksik maddelerin (örn. kalsiyum antagonistleri) eş zamanlı kullanımında olduğu gibi, tüm tedavi boyunca özellikle kardiyak fonksiyonların dikkatli gözetimi gerekir. Hastaların kemik iliği fonksiyonunu etkileyen tıbbi ürünlerle (örn. sitostatik ajanlar, sülfonamidler, kloramfenikol, difenilhidantoin, amidopiridin türevleri, antiretroviral ajanlar) (ön)tedavisi gerçekleştirilmişse/gerçekleştirilirse, belirgin hematopoez bozukluğu göz önünde bulundurulmalıdır. Gerekirse, daunorubisin hidroklorür dozu değiştirilmelidir. Diğer sitostatik ajanlarla (örn. sitarabin, siklofosfamid) kombine edilmişse, daunorubisin hidroklorür tedavisinin toksik etkileri artabilir.

Daunorubisin hidroklorür başlıca karaciğerde metabolize edilir; karaciğer fonksiyonunu etkileyen eşlik eden ilaç tedavisi, aynı zamanda daunorubisin hidroklorürün metabolizmasını veya farmakokinetiğini ve sonuç olarak etkinliği ve/veya toksisiteyi de etkileyebilir. Daunorubisin hidroklorürün potansiyel olarak hepatotoksik tıbbi ürünlerle (örn. metotreksat) kombinasyonu, daunorubisin hidroklorürün hepatik metabolizmasının ve/veya safrayla atılımının bozulması ile, maddenin toksisitesinde bir artışa neden olabilir. Bu durum, yan etkilerin potansiyalizasyonuna neden olabilir. Diğer sitostatik ajanların eş zamanlı uygulanması ile, gastrointestinal yan etkilerin insidans riski artabilir. Ürik asidin geç atılmasına yol açan tıbbi ürünler (örn. sülfonamidler, belirli diüretikler), daunorubisin hidroklorürün eş zamanlı kullanımı ile potansiyalize edilmiş hiperürisemiye neden olabilir.

Eşlik eden oral tıbbi ürünlerin alımının ve emiliminin, sıklıkla yoğun daunorubisin hidroklorür içeren kemoterapi ile ilişkili olarak meydana gelen oral ve gastrointestinal mukozitten büyük ölçüde etkilenebileceği genellikle göz önünde bulundurulmalıdır.

Trombosit agregasyonunu inhibe eden maddelerin (örn. asetilsalisilik asit) eş zamanlı alımıyla ilişkili olarak, trombositopenik hastalarda ayrıca artmış bir kanama eğilimi öngörülmelidir.

Daunorubisin hidroklorür tedavisi sırasında canlı patojenlerle herhangi bir aşılama gerçekleştirilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim bilgisi mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Daunorubisin hidroklorür insan spermatozoasında kromozomal hasara yol açabilir. Erkekler geri dönüşümsüz infertilite riski sebebiyle daunorubisin ile tedaviye başlamadan önce sperm koruması için danışmanlık almalıdır. Daunorubisin ile tedavi alan erkek hastalar tedavi sırasında veya sonrasında 6 aya kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, daunorubisin hidroklorür ile tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır. Daunorubisin hidroklorür ile tedaviden sonra hamile kalmak isteyen kadınlar için ayrıca genetik danışmanlık önerilir.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bakınız bölüm 5.3). diğer birçok antikanser ilaçlarında olduğu gibi daunorubisin hidroklorür embriyotoksik, teratojenik, mutajenik ve karsinojenik potansiyel göstermiştir. Hamile kadınlarda daunorubisin hidroklorür kullanımı ile ilgili sınırlı veri olmasına rağmen hamileliğin 2. ve 3. trimesterinde daunorubisin hidroklorür kullanan birkaç kadın normal bebekler dünyaya getirmişlerdir.

DeneySEL verilere göre daunorubisin hidroklorürün hamile kadınlarda kullanımının fetüste malformasyon oluşumunun potansiyel sebebi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Daunorubisin hidroklorür hamilelik sırasında ilacın anneye potansiyel yararı ve fetüse vereceği potansiyel risk değerlendirilerek kullanılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar eğer daunorubisin hidroklorür kullanmak zorundalar ise fetüse potansiyel zarar konusunda bilgilendirilmeli ve hamile kalmamaları tavsiye edilmelidir. Eğer ilacın kullanımı sırasında hasta hamile kalırsa fetus üzerindeki potansiyel risk konusunda bilgilendirilmeli ve genetik danışmanlık imkanı kullanılmalıdır. Annenin hamileliği sırasında daunorubisin hidroklorür kullandığı durumlarda fetüs ve yenidoğanlarda her durumda kardiyolojik muayene ve kan sayımı önerilir.

Laktasyon dönemi

Daunorubisin hidroklorürün anne sütünde ortaya çıkmasıyla ilgili veriler yoktur. Diğer antrosiklinler anne sütünde ortaya çıkar. Emzirme kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Hiçbir klinik veri mevcut değildir. Klinik olmayan fertilite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir, ancak köpeklerdeki bir çalışmada testis üzerinde istenmeyen etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Daunorubisin hidroklorür, bazı durumlarda araba ve makine kullanabilmenin bozulmasına yol açabilen bulantı ve kusma epizotlarına neden olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Daunorubisin tedavisi miyelosüpresyon, sekonder lösemi, kardiyotoksisite, enfeksiyonlar, ciddi mide bulantısı ve kusma sebebiyle dehidrasyon, mukozit, tümör lizis sendromu, doku nekrozu veya enjeksiyon yerinde tromboflebit gibi potansiyel ciddi toksisiteler ile ilişkilidir (bakınız bölüm 4.4).

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); nadir ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); çok nadir ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Daunorubisin hidroklorür tedavisi ile ilişkili olarak aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Sepsis/septisemi, enfeksiyon

Bilinmiyor: Septik şok

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar

Yaygın olmayan: Akut miyeloid lösemi

Bilinmiyor: Miyelodisplastik sendrom

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği yetmezliği, pansitopeni, lökopeni, anemi, granülositopeni (nötropeni), trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaksi / Anafilaktoid reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Dehidratasyon, Akut hiperürisemi (özellikle yükselmiş beyaz kan hücresi sayıları ile ön tedavi varlığında olası renal fonksiyon bozukluğu ile birlikte)

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Kardiyomiyopati (dispne, siyanoz, bağımlı ödem [periferik, kardiyak], hepatomegali, asit, plevral efüzyon ve konjestif kardiyak yetmezlik)

Yaygın: Miyokard enfarktüsü

Bilinmiyor: Endomiyokardiyal fibrozis, Miyokard iskemisi (anjina pektoris), Perikardit / miyokardit, Supraventriküler taşiaritmiler (sinüs taşikardisi, ventriküler ekstrasistol, atrioventriküler blok gibi)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hemoraji

Bilinmiyor: Ateş basmaları, şok, tromboflebit, fleboskleroz (venöz skleroz enjeksiyonun küçük damarlara veya aynı damara sürekli enjeksiyon durumundan oluşabilir.)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Hipoksi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı/Kusma, diyare, özofajit, mukozit / stomatit (ağrı veya yanma hissi, eritem, erozyonlar-ülserasyonlar, kanama, enfeksiyonlar)

Yaygın: Abdominal ağrı

Bilinmiyor: Kolit

Hepatobilyer hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit, hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi (geri dönüşümlü), eritem, deri döküntüsü

Bilinmiyor: Kontakt dermatit, ıslanmış cilt aşırı duyarlılığı ('radyasyon-recall reaksiyonu'), Pruritus, Deri ve tırnak hiperpigmentasyonu, ürtiker

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Kromatüri (uygulamadan sonra 1 - 2 süreyle kırmızı renkli idrar)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Amenore, Azospermi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş, ağrı

Yaygın: İnfüzyon bölgesinde flebit

Bilinmiyor: Ölüm, hiperpireksi, infüzyon bölgesi ektravazasyonu (hızlı lokal ağrı/yanma hissi, ciddi selülit, ağrılı ülserasyon ve doku nekrozu), üşüme

Araştırmalar

Çok yaygın: Kandaki bilirubin seviyesinde artış, aspartat aminotransferaz artışı, kan alkalın fosfotaz artışı

Yaygın: ECG anormallikleri (spesifik olmayan ST-T dalgası değişiklikleri, düşük voltajlı QRS kompleksi, T dalgaları gibi)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ve intoksikasyon

Çok yüksek daunorubisin hidroklorür tekli dozları, 24 saat içinde akut miyokard dejenerasyonuna ve 10 - 14 gün içinde şiddetli miyelosüpresyona neden olabilir.

Antrasiklinler için, doz aşımı sonrası birkaç aya kadar kardiyak hasar varlığı bildirilmiştir.

İntoksikasyon tedavisi

Daunorubisin hidroklorüre yönelik belirli bir antidot bilinmemektedir. Miyokardiyal güçsüzlük durumunda bir kardiyoğa danışılmalı ve daunorubisin hidroklorürle tedaviden vazgeçilmelidir. Belirgin miyelosüpresyon varlığında, en çok etkilenen miyelopoietik sisteme bağlı olarak uygun destek tedavisi başlatılmalıdır, örn. hastanın aseptik bir odaya transferi veya eksik hücre elemanlarının transfüzyonu.

Ekstravazasyon

Paravenöz enjeksiyon lokal nekrozlara ve tromboflebite neden olur. İnfüzyon iğnesi bölgesinde bir yanma hissi meydana gelirse, bu durum paravenöz uygulamaya işaret eder.

Ekstravazasyon tedavisi

Ekstravazasyon gerçekleşirse, infüzyon veya enjeksiyon derhal durdurulmalıdır. İğne ilk olarak yerinde tutulmalı ve ardından kısa aspirasyon sonrası çıkarılmalıdır. Etkilenen alan kadar (10 cm² cilt yüzeyi için 4 damla) geniş bir alana iki kez %99 dimetil sülfoksit (DMSO %99) uygulanması ve bunun en az 14 günlük bir süre boyunca günde üç kez tekrarlanması önerilir. Gerekirse, debridman da değerlendirilmelidir. Karşıt mekanizma nedeniyle, örn. ağrıyı azaltmak için, DMSO uygulaması ile sırasıyla alanın soğutulması gerçekleştirilmelidir (vazokonstrüksiyona karşı vazodilatasyon). Literatürde verilen diğer önlemler tartışmalıdır ve anlaşılır bir değeri yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, Antrasiklinler ve ilgili maddeler

ATC kodu : L01DB02

Etki mekanizması

Daunorubisin hidroklorür, antineoplastik özellikleri olan *Streptomyces peuceticus* ve *Streptomyces coeruleorubidus*'tan izole edilen bir antibiyotiktir. Doğrudan aktiftir ve glikozid bağının yıkılması ile inaktive edilir.

Etki mekanizması, daunorubisin hidroklorürün DNA'ya eklenmesi aracılığıyla DNA ve RNA sentezinin inhibisyonunu, topoizomeraz II aktivitesinin inhibisyonunu ve serbest radikallerin oluşumunu kapsar. Reaktif radikallerin oluşumu muhtemelen daunorubisin hidroklorürün sitotoksik etkisiyle ilgilidir. Aynı zamanda bu durumun, kardiyotoksik özellikleriyle de ilişkili

olduğu düşünölmektedir. Hücre döngüsünün S fazındaki hücreleri en duyarlı olarak daunorubisin hidroklorürle reaksiyona girer. Dinlenme fazındaki hücreler (GO-fazı) daha az duyarlıdır. Daunorubisine dirençli hücreler, intraselüler daunorubisin hidroklorürün dışarıya doğru hızlı transportuna neden olan, membrana bağılı bir transport proteinini daha yüksek derecede eksprese eder.

Pediyatrik popölasyon
Kontrollü pediyatrik çalışmalar yapılmamıştır.

Literatürler pediyatrik yaş gruplarında ALL ve AML tedavisi rejiminde daunorubisin kullanıldığından bahsetmektedir. Fakat etkililiğın kazanımı veya korunması ve toksisitede düşüş ile ilgili devam eden çalışmalara göre AML ve ALL alt gruplarında risk sınıflarına ve spesifik alt gruplara bağılı olarak daunorubisinin kullanımı klinik uygulamalarda değışiklik göstermektedir. Yayınlanan çalışmalarda güvenlilik açısından pediyatrik hastalar ile yetişkin hastalar arasında bir fark yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Geçerli değıldir.

Dağılım:

IV uygulamadan sonra, daunorubisin hidroklorür vücutta hızlı bir şekilde dağılır. En yüksek konsantrasyonlar böbrekler, karaciğer, dalak, akciğerler, kalp ve ince bağırsaklarda bulunur. Daunorubisin hidroklorür esasen kan-beyin bariyerini geçemez.

Biyotransformasyon:

Daunorubisin hidroklorürün metabolizması, eşit ölçüde sitotoksik daunorubisinole yol açan, yan zincirdeki (C-13'te) okso-fonksiyonun redüksiyonu ile gerçekleşir. Daha ileri dönüşümler inaktif metabolitlere neden olur.

Eliminasyon:

IV uygulamadan sonra daunorubisin hidroklorürün farmakokinetiğı, 45 dakika ve 55 saat yarı ömürleri olan bifazik bir süreç ortaya koyar. Atılım büyük oranda safra (yaklaşık %40) ve daha az miktarda böbreklerle (yaklaşık %13 - 25) ile gerçekleşir. Böbrekler ve karaciğer fonksiyonunun bozulması atılımı geciktirir ve kümülatif toksisite riskini artırır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Geçerli değıldir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kronik toksisite

Uzun dönem çalışmalarda, daunorubisin hidroklorür başlıca hematopoietik sistem, gastrointestinal yol, karaciğer, böbrekler, kalp ve testislere zarar verir. Kronik toksisite, malign neoplazilerin kemoterapisi için kullanılan diğere maddelerin klinik tablosuyla

uyumludur. Geri dönüşümsüz belirli kardiyotoksik etkisi nedeniyle (erken klinik belirti ve yanı sıra kardiyomiyopati), daunorubisin hidroklorür yine de diğer sitotoksik maddelerden farklılık gösterir.

Mutajenik ve tümorojenik potansiyel

Daunorubisin hidroklorür *in vitro* ve *in vivo* mutajeniktir. Daunorubisin hidroklorür ile sıçanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda, artmış bir meme tümörü insidansı meydana gelmiştir.

Üreme toksisitesi

Daunorubisin hidroklorür sıçanlarda ve tavşanlarda embriyotoksik, sıçanlarda teratojeniktir.

Fertilite

Daunorubisin hidroklorürün fertilite üzerine etkilerini değerlendirmeye yönelik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Ancak daunorubisin hidroklorür, günde 0,25 mg/kg uygulanan erkek köpeklerde testiküler atrofiye ve seminifer tübüllerde spermatositlerin total aplazisine neden olmuştur (mg/m² bazında önerilen insan dozunun yaklaşık sekiz katı).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

6.2. Geçimsizlikler

Daunorubisin hidroklorür, kimyasal uyumsuzluğu nedeniyle heparinle karıştırılmamalıdır. Benzer şekilde, aynı infüzyon içinde diğer sitostatik ajanlarla ve tıbbi ürünlerle karıştırılmasından kaçınılmalıdır. Deksametazon, aztreonam, allopürinol, fludarabin ve piperasillin/tazobaktam ile karıştırmayla ilgili de uyumsuzluklar mevcuttur. Daunorubisin hidroklorür alüminyumla temas etmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

DAUNOSİN, 25°C altında ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Ürün %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile sulandırıldıktan sonra 2-8°C'de 24 saat süre ile saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, liyofilize tıpa ve flip-off kapaklı 20 mL'lik Tip I şeffaf cam flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmayan herhangi bir ürün veya atık malzeme, yerel düzenlemelere göre atılmalıdır.

İnfüzyon veya enjeksiyona yönelik çözelti hazırlamak için flakon içindeki toz 10 ml %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile çözülür.

Enjeksiyona yönelik solüsyonların hazırlanması, özel güvenlik tezgahları üzerinde gerçekleştirilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. Kuğu Sok. No:18
Bağcılar / İstanbul
Tel. : 0212 410 39 50
Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/607

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ