

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Daunorubicin Hikma 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 5,34 mg daunorubicinhydroklorid motsvarande 5 mg daunorubicin.
Varje injektionsflaska med 4 ml innehåller 20 mg daunorubicin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, mörkröd lösning
pH: 4,0 – 5,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Hos vuxna är Daunorubicin Hikma indicerat som monoterapi eller som del av kombinationsbehandling av:

- akut lymfatisk leukemi
- akut icke-lymfatisk leukemi
- kronisk myeloisk leukemi vid blastkris

Pediatrisk population

Hos barn är Daunorubicin Hikma indicerat som en del av kombinationsbehandling av:

- akut lymfatisk leukemi
- akut myeloisk leukemi

4.2 Dosering och administreringsätt

Daunorubicin Hikma ska endast administreras under noggrann övervakning av läkare specialiserad på användning av onkolytiska läkemedel, helst på klinik med erfarenhet av denna typ av behandlingar.

Dosering

Dosen av Daunorubicin Hikma för vuxna och barn (över 2 år) beräknas vanligtvis utifrån på kroppsytan och bör justeras enligt kliniska data, behandlingssvar och patientens hematologiska tillstånd. Hos vuxna bör den kumulativa dosen inte överstiga 550 mg daunorubicin/m². Hos patienter som tidigare har fått eller samtidigt får strålbehandling eller potentiellt kardiotoxiska läkemedel är den maximala kumulativa dosen 400 mg daunorubicin/m².

Lämplig doseringsregim ska bestämmas i enlighet med gällande praxis och riktlinjer.

Monoterapi

Den vanligaste dosen är 30 - 60 mg daunorubicin/m² dagligen i 3 till 5 dagar. Dosen ska administreras långsamt intravenöst (under cirka 5 minuter) genom infusion med fysiologisk saltlösning eller glukoslösning.

Behandlingen kan upprepas efter 3 till 6 veckor.

Kombinationskemoterapi

När Daunorubicin Hikma används i kombination med andra cancerläkemedel som påverkar benmärgsfunktionen, bör dosen minskas till 25–50 mg daunorubicin/m² dagligen. Daunorubicin Hikma har använts i kombination med vinkristin och prednison eller prednisolon vid akut lymfatisk leukemi och i kombination med cytarabin och tioguanin vid akut icke-lymfatisk leukemi.

Pediatrisk population

För pediatriska patienter från 2 år och uppåt är den maximala kumulativa dosen 300 mg daunorubicin/m² kroppsytta.

För pediatriska patienter under 2 år (eller med en kroppsytta på mindre än 0,5 m²) är den maximala kumulativa dosen 10 mg daunorubicin/kg kroppsvikt. Behandlingen kan upprepas efter 3 till 6 veckor.

Dosering vid nedsatt leverfunktion

Eftersom eliminering huvudsakligen sker via levern bör dosen minskas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med serumbilirubinkoncentration mellan 12 - 30 µg/ml bör dosen minskas till hälften, och för patienter med serumbilirubinkoncentration på >30 µg/ml bör dosen minskas till en fjärdedel.

Administreringsätt

Läkemedlet ska administreras långsamt intravenöst (cirka 5 minuter) genom snabbfrisättande intravenös infusion med fysiologisk saltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Hos patienter med ökad risk för kardiotoxicitet kan administrering av daunorubicin genom kontinuerlig infusion under flera (3–5) dagar övervägas, eftersom kardiotoxicitet verkar vara mindre utbredd vid administrering på detta sätt, utan förlust av terapeutisk effekt. Administrering via en central venkateter är då nödvändig.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Daunorubicin Hikma är ett cytotoxiskt läkemedel. Följ särskilda hanterings- och destruktionsprocedurer och instruktioner. Det rekommenderas att använda handskar vid administrering av Daunorubicin Hikma. Om lösningen kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området omedelbart tvättas med fysiologisk saltlösning.

4.3 Kontraindikationer

- Uppenbar benmärgssuppression, t ex på grund av tidigare medicinering eller strålbehandling
- Hos patienter med hjärtsjukdomar och/eller befintlig hjärtsvikt, vid misstanke bör detta bedömas genom att mäta ejektionsfraktionen.
- Hos patienter med okontrollerad kranskärslssjukdom, inklusive patienter med komplikationer på grund av av markant nedsatt vänsterkammarfunktion.
- Tidigare behandling med maximal kumulativ dos av andra antracykliner som doxorubicin eller epirubicin
- Överkänslighet mot daunorubicin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Förekomst av allvarliga infektioner
- Allvarligt nedsatt lever- eller njurfunktion
- Nyligen har haft hjärtinfarkt
- Allvarliga arytmier
- Amning

Daunorubicin ska inte användas om den högsta kumulativa dosen (550 mg/m² hos vuxna, 300 mg/m² hos barn 2 år eller äldre, 10 mg/kg kroppsvikt hos barn under 2 år) eller om annan kardiotoxisk antracyklin redan har administrerats eftersom risken för livshotande hjärtpåverkan ökar signifikant.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Daunorubicin Hikma ska endast administreras under noggrann övervakning av en läkare specialiserad på användning av cytotoxiska medel, helst på kliniker med erfarenhet av sådan behandling.

Daunorubicin får inte administreras intramuskulärt eller subkutant.

För att undvika irritation av kärlväggen och omgivande vävnad är det mycket viktigt att administreringen endast sker intravenöst och att infusionen sker snabbt för att undvika lokal stas.

Vid hantering av daunorubicin ska all kontakt med hud och slemhinnor undvikas. Läkare och sjuksköterskor ska vidta särskilda försiktighetsåtgärder på grund av daunorubicins potentiellt mutagena och carcinogena effekter. Man bör även vara försiktig vid kontakt med patientens avföring och kräkningar eftersom de kan innehålla daunorubicin eller dess aktiva metabolit. Gravida kvinnor ska inte komma i kontakt med cytostatika.

Urin, svett eller tårar kan rödfärgas på grund av daunorubicins sammansättning. Detta varar i några dagar och återgår sedan till det normala.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Relativa kontraindikationer inkluderar svår pancytopeni eller isolerad leuko-/trombocytopeni. Andra relativa kontraindikationer är allvarliga hjärtarytmier särskilt ventrikeltakykardier eller arytmier med kliniskt relevanta hemodynamiska effekter och kliniskt uppenbar hjärtsvikt (samt även anamnes på detta), myokardiell infarkt, allvarliga njur- eller leverproblem, graviditet och en dålig allmänstatus hos patienten. Den behandlade läkaren bör bedöma fördelarna och riskerna för varje patient och sedan besluta om vilken behandling som ska ges.

Okontrollerade infektioner, särskilt virala sjukdomar (*herpes zoster*) kan utvecklas till livshotande försämringar efter att man gett daunorubicin på grund av dess immunosuppressiva effekt. Infektioner ska behandlas innan man påbörjar behandling med daunorubicin. Om en patient får feber under behandling med daunorubicin (oavsett antal neutrofiler) bör behandling med ett bredspektrumantibiotikum påbörjas.

Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare fått, får eller planeras att få strålbehandling. Dessa patienter har en ökad risk för lokala reaktioner i strålningsområdet ("recall phenomenon") under behandling med daunorubicin. Tidigare strålbehandling av mediastinum ökar daunorubicins kardiotoxicitet.

Patienterna bör ha återhämtat sig från akuta toxiska symtom av tidigare behandling med cytostatika (som stomatit, neutropeni, trombocytopeni och allmän infektion) innan behandling med daunorubicin påbörjas.

Försiktighet ska iakttas när daunorubicin används samtidigt med fenytoin på grund av interaktion mellan läkemedlen som kan påverka plasmakoncentrationen av både daunorubicin och fenytoin, vilket kan leda till epileptiska krampanfall (se avsnitt 4.5).

Hematopoetiska systemet

Efter administrering av en terapeutisk dos kommer myelosuppression att inträffa hos alla patienter. Reversibel benmärgsdepression är dosberoende och består främst av leukopeni, granulocytopeni (neutropeni) och trombocytopeni. Anemi inträffar mera sällan. Det lägsta värdet uppnås 8-10 dagar efter påbörjad behandling. Återhämtning sker vanligtvis 2-3 veckor efter sista injektionen.

Myelosuppression kan leda till feber, infektioner, sepsis, septisk chock, blödningar och vävnadshypoxi, som kan vara livshotande. För att undvika myelotoxiska komplikationer är en noggrann övervakning av blodstatus främst vad gäller leukocyter, granulocyter, blodplättar och erythrocyter, före och under behandling nödvändig. Svår infektion och/eller blödning ska behandlas snabbt och effektivt. Myelosuppression kan kräva intensivvårdsbehandling. Daunorubicin ska administreras med försiktighet när neutrofilantalet är $<1500/\text{mm}^3$.

Sekundära maligniteter: Sekundära maligniteter (inklusive leukemi): har rapporterats när daunorubicin gavs i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att inducera sekundära maligniteter (se avsnitt 4.8). Sekundär leukemi är mer vanligt när läkemedlet ges i kombination med DNA-skadande cancerläkemedel, i kombination med strålbehandling, när patienter har blivit kraftigt förbehandlade med cancerläkemedel eller efter ökade doser av antracykliner. Sekundära maligniteter kan uppträda under behandling med daunorubicin eller flera månader eller år efter avslutad behandling. Patienter ska övervakas med avseende på sekundära maligniteter.

Hos patienter med befintlig benmärgsdepression bör risken med behandlingen noggrant övervägas. Med tanke på den kraftiga hämningen av benmärgsaktiviteten, som kan fortsätta även efter avslutad behandling, är det viktigt att regelbundet övervaka blodstatus och benmärgs-, lever- och njurfunktioner före, under och efter behandlingen. Detta kan kräva behandlingsavbrott, dosjustering eller förlängning av det behandlingsfria intervallet. Under remissionsinduktionsfasen kan patienten uppleva flera perioder av relativ benmärgsaplasi; det är därför viktigt att effektiva stödfunktioner finns tillgängliga (t.ex. som en infektionsförebyggande åtgärd).

Kardiotoxicitet

Skada på hjärtmuskulaturen är en av de stora riskerna med behandlingen med daunorubicin. Toxisk myokardskada av daunorubicin kan förekomma i två former. Den dosoberoende, "akuta typen", manifesteras sig som supraventrikulära arytmier (sinustakykardi, prematura ventrikulära kontraktioner, AV-block) och / eller opecifika EKG-avvikelser (ST-T vågsförändring, low voltage QRS-komplex (låga QRS-amplituder), T-vågor). Akut hjärttoxicitet kan uppträda inom en vecka eller mer efter administrering av daunorubicin. Angina pectoris, hjärtinfarkt, endomyokardiell fibros, perikardit/myokardit har också rapporterats. I den "fördröjda typen" av hjärttoxicitet, kan kronisk kardiomyopati utvecklas, särskilt efter höga kumulativa doser av daunorubicin. Ibland inträffar detta under behandlingen, men oftast efter månader till år efter avslutad behandling och manifesteras kliniskt med hjärtsvikt, som kan leda till dödsfall på grund av akut hjärtsvikt. Svårighetsgraden och frekvensen av dessa biverkningar beror på den kumulativa daunorubicindosen.

Risken kan minskas genom regelbunden övervakning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) under behandlingen. Initiering av hjärtskyddande läkemedel kan övervägas för att begränsa risken för kardiomyopati, men behandlingen ska avbrytas vid första tecken på kardiomyopati. En hjärtutvärdering vid baslinjen med ett EKG och antingen en MUGA-skanning ("multi-gated" radionuklid angiografi) eller ett EKO (ekokardiografi) rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet.

Den lämpliga kvantitativa metoden för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) inkluderar MUGA eller EKO. EKG-förändringar kan indikera antracyklininducerad kardiomyopati, men EKG är inte en känslig eller specifik metod för att följa antracyklinrelaterad hjärttoxicitet. Maximal kumulativ dos för vuxna är ca $550 \text{ mg daunorubicin}/\text{m}^2$, för barn äldre än två år ca $300 \text{ mg daunorubicin}/\text{m}^2$ och för barn under 2 år ca $10 \text{ mg daunorubicin}/\text{kg kroppsvikt}$.

Risken att utveckla kardiomyopati ökar generellt med den kumulativa dosen daunorubicin som ges och beror även på förekomsten av riskfaktorer, såsom ålder (< 15 år eller > 70 år), befintlig hjärt-kärlsjukdom, mediastinal bestrålning, tidigare eller samtidig behandling med relaterade antracykliner eller andra kardiotoxiska produkter, såsom mitomycin-C, dakarbazin, daktinomycin och cyklofosamid. Noggrann övervakning under behandlingen är därför nödvändig. I allmänhet är dock risken för kliniskt manifesterad kardiomyopati acceptabelt liten vid en kumulativ dos på mindre än $550 \text{ mg}/\text{m}^2$, även om den ökar brant vid en högre dos (se även "Biverkningar"). $550 \text{ mg}/\text{m}^2$ kan därför accepteras som en relativt säker övre gräns.

Kardiomyopati orsakad av antracykliner åtföljs av en permanent minskning av QRS-spänningen, en förlängning bortom de normala gränserna för det systoliska tidsintervallet (PEP/LVET) och minskad ejektionsfraktion.

Vid kliniska tecken på hjärtdekomensation rekommenderas konventionell behandling

Risikfaktorer för hjärttoxicitet innefattar aktiv eller latent kardiovaskulär sjukdom, hypertoni, tidigare eller samtidig strålbehandling mot mediastinum/perikardiellt område, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner och samtidig användning av läkemedel med förmåga att hämma hjärtkontraktilitet, eller kardiotoxiska läkemedel (t ex trastuzumab). Antracykliner inklusive daunorubicin ska inte ges i kombination med andra kardiotoxiska läkemedel såvida inte patientens hjärtfunktion övervakas noga. Patienter som får antracykliner efter behandling med andra kardiotoxiska läkemedel, särskilt sådana med lång halveringstid såsom trastuzumab (variabel halveringstid; washout-period på upp till 7 månader), kan också ha en ökad risk att utveckla hjärttoxicitet. Under dessa förhållanden bör en total kumulativ dos på 400 mg/m² hos vuxna endast överskridas med extrem försiktighet.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med hypokalemi eftersom detta kan öka risken för akut kardiotoxicitet från daunorubicin. Det finns också en risk för hyperkalemi på grund av tumörlys efter påbörjad behandling med daunorubicin.

Äldre patienter, barn och patienter med anamnes på hjärtsjukdom eller manifest arteriell hypertension och bestrålad bröstorg är utsatta för en högre risk.

Under dessa betingelser ska en total kumulativ dos på 400 mg daunorubicin/m² inte överskridas hos vuxna. Risken för hjärtsvikt ökar betydligt när den totala kumulativa dosen överstiger 300 mg daunorubicin/m² hos barn över 2 år eller 10 mg daunorubicin/kg kroppsvikt hos barn under 2 år (se avsnitt 4.8). Dosen bör justeras om patienten tidigare fått eller får kardiotoxiska läkemedel. På grund av en ökad risk för myokardiella skador hos barn och ungdomar rekommenderas en långsiktig kardiologisk uppföljning i dessa fall.

Flera långtidsstudier på barn tyder också på att kronisk progressiv kardiomyopati med en latens på många år kan inträffa efter antracyklin behandling.

Jämfört med vuxna, kan även lägre kumulativa totaldoser förmodligen leda till kliniskt relevant hjärtsvikt hos barn. En publikation av Steinherz et al. (JAMA, 25 Sep, 1991 -Vol 266, nr 12) beskriver de långsiktiga kardiotoxiska biverkningar av doxorubicin och daunorubicin hos 201 behandlade barn. Patienterna fick en kumulativ total dos av doxorubicin och/eller daunorubicin på mellan 200 och 1275 mg/m² (median 450 mg/m²), vissa patienter genomgick också strålbehandling av mediastinum. Behandling skedde för från 4 till 20 år sedan (median 7 år). Kardiotoxiciteten hos doxorubicin antogs vara jämförbar med den hos daunorubicin. En nedsatt pumpfunktion ansågs föreligga om förkortningsfraktionen ("shortening fraction") var <29 %, ejektionsfraktionen i radionuklidventrikulogrammet var <50 % eller en minskning observerades vid fysisk träning. Incidensen av nedsatt hjärtfunktion var 11 % när den kumulativa dosen antracyklin var mindre än 400 mg/m², 28 % om dosen var mellan 400 och 599 mg/m², 47 % om dosen var mellan 600 och 799 mg/m² och 100 % hos sju patienter som fick mer än 800 mg/m². Ytterligare strålbehandling ökade incidensen av hjärtdysfunktion vid varje dossteg. 9 av de 201 undersökta patienterna led dessutom av hjärtsymtom i form av hjärtsvikt, ledningsstörningar och arytmier. Hos 4 av de 9 drabbade patienterna uppträdde dessa symtom för första gången 12 till 18 år efter avslutad kemoterapi.

Lever och njurfunktion

Daunorubicin metaboliseras huvudsakligen i levern och utsöndras via gallan. För att undvika komplikationer, rekommenderas att leverfunktionen kontrolleras före behandling med daunorubicin. Vid nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras baserat på serumbilirubinnäver, eftersom de toxiska effekterna av läkemedlet kan förvärras i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion kan också medföra en ökning av toxicitet. Njurfunktionen bör därför undersökas innan behandling påbörjas.

Hyperurikemi och urinsyranefropati kan uppstå som en följd av massiv död av leukemiceller (tumörlyssyndrom) vilket kan försämra njurfunktionen, särskilt om antalet vita blodkroppar är förhöjt före behandling. Svårighetsgraden av detta är beroende av den totala tumörmassan. Profylaktisk administrering av allopurinol är nödvändig vid behandling av akut leukemi (första cykeln) för att undvika tubuliskador med njursvikt av ovan nämnda skäl. Nefrotiskt syndrom kan förekomma. Blodnivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin bör utvärderas efter den inledande behandlingen. Risken för hyperurikemi kan minskas genom säkerställning av riklig vätsketillförsel och genom att ge allopurinol. Hydrering, alkalisering av urin, och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumörlyssyndrom.

Immunosuppressiva effekter/Ökad känslighet för infektioner

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter vars immunsystem är nedsatt av kemoterapeutiska medel inklusive daunorubicin, kan leda till allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får daunorubicin, som t.ex. vaccin mot gula febern. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras, dock kan responsen på sådana vacciner vara försämrat.

Nervsystemet

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) även känt som reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom (RPLS). Fall av PRES har rapporterats då daunorubicin använts i kombinationskemoterapi. PRES är en neurologisk störning som kan orsaka symtom som huvudvärk, epileptiska krampanfall, slöhet, förvirring, blindhet och andra synrubbingar och neurologiska störningar. Mild till svår hypertoni kan förekomma. Magnetisk resonanstomografi är nödvändig för att bekräfta diagnosen PRES. Hos patienter med PRES bör avbrytande av behandlingen med daunorubicin övervägas. (Se avsnitt 4.8).

Gastrointestinal påverkan

Illamående, kräkningar och mukositis är ofta särskilt allvarliga och kan orsaka uttorkning. Illamående och kräkningar kan förebyggas eller lindras genom administrering av lämplig antiemetisk behandling. Mukositis (främst stomatit, mindre ofta esofagit) kan uppträda hos patienter som genomgår behandling med daunorubicin. Mukositis/stomatit uppträder vanligen tidigt efter administrering av läkemedel och, om den är svår, kan den utvecklas på några dagar till ulceration av slemhinnor. De flesta patienter tillfrisknar från denna biverkning under tredje behandlingsveckan. Fall av kolit, enterokolit och neutropen enterokolit (tyflit) har observerats hos patienter som behandlas med daunorubicin. Avbrytande av behandlingen och omedelbart insättande av lämpliga medicinska åtgärder rekommenderas.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället/extravasering

Efter extravasering kan lokal irritation och, beroende på den administrerade dosen, allvarlig cellulit, smärtsamma sår och vävnadsnekros inträffa. Paravenös administrering har inträffat om patienten har en brännande känsla runt infusionskanylen. Under vissa omständigheter kan det krävas kirurgiskt ingrepp. Irreversibel vävnadsskada är möjlig. Lokal flebit, tromboflebit och/eller venös skleros/phleboskleros kan också inträffa, särskilt om daunorubicin injiceras i små kärl eller upprepade gånger i samma ven. Risken för flebit/tromboflebit kan minimeras genom att följa de procedurer som rekommenderas i avsnitt 4.2. Användning av katetrar eller implanterade portar minskar risken för extravasering.

Om extravasering inträffar måste administreringen omedelbart avbrytas. Nålen bör inledningsvis vara kvar på plats och sedan tas bort efter kort aspiration. Det rekommenderas att dimetylsulfoxid 99% (DMSO 99%) appliceras lokalt på ett område dubbelt så stort som det område som påverkats (4 droppar för 10 cm² hudyta) och att detta bör upprepas tre gånger dagligen under en period på minst 14 dagar. Om nödvändigt bör debridering också övervägas. På grund av motsatta mekanismer (vasokonstriktion kontra vasodilatation) bör kylning av området för att minska smärta, alterneras med DMSO behandling. Värdet av andra åtgärder som anges i litteraturen är omtvistade och inte entydiga.

Hud och subkutan vävnad

Alopeci. Komplet alopeci med förlust av skägg- och hårbotten-, armhåle- och könshår ses nästan alltid vid maximal dos av daunorubicin. Denna biverkning kan orsaka lidande för patienterna men är vanligen reversibel, med återväxt av hår. Detta sker vanligtvis inom två till tre månader efter avslutad behandling.

Fertilitet

Daunorubicin hämmar fertiliteten. Amenorré och azoospermi kan förekomma. Svårighetsgraden är dosberoende. Både män och kvinnor ska använda preventivmedel under och efter behandlingen (se avsnitt 4.6). För manliga eller kvinnliga patienter som har för avsikt att skaffa barn efter avslutad behandling rekommenderas genetisk rådgivning. Manliga patienter ska informeras om möjligheten att spara sin sperma innan behandling med daunorubicin påbörjas på grund av risken för irreversibel infertilitet.

Detta läkemedel innehåller: natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Daunorubicin används i de flesta fall som en del av en kombinationsbehandling med andra cytostatika. Samtidig användning av daunorubicin och andra kardiotoxiska ämnen eller strålbehandling av mediastinum ökar kardiotoxiciteten av daunorubicin.

Därför kan den övergripande kardiotoxiciteten, särskilt med avseende på myelosuppression och gastrointestinal toxicitet, förstärkas p g a tidigare bestrålning av mediastinumområdet eller användning av andra kardiotoxiska cytostatika, som mitomycin-C, dakarbazin, daktinomycin och cyklofosfamid. Därför krävs, vid samtidig administrering av andra hjärtläkemedel (t ex kalciumantagonister), en särskilt noggrann övervakning av hjärtfunktionen under hela behandlingen. Om patienterna var/är (för)behandlade med läkemedel som påverkar benmärgens funktion (t ex cytostatika, sulfonamider, kloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrin derivat, antiretrovirala medel) ska risken för en påtaglig störning i blodbildningen hållas i åtanke. Dosen av daunorubicin bör justeras om det behövs. I kombination med andra cytostatika (t ex cytarabin, cyklofosfamid), kan de toxiska effekterna av daunorubicinbehandling förstärkas (se avsnitt 4.4).

Immunosuppressiva medel: immunsuppressiv effekt av daunorubicin kan vara mer uttalad när daunorubicin administreras samtidigt med andra immunsuppressiva medel.

Daunorubicin metaboliseras huvudsakligen i levern. Samtidig medicinering som påverkar leverfunktionen kan också påverka metabolismen eller farmakokinetiken av daunorubicin och som en konsekvens av det påverka effekt och/eller toxicitet. Kombinationen av daunorubicin med potentiellt hepatotoxiska läkemedel (t ex metotrexat) kan vid försämring av hepatisk metabolism och/eller utsöndring via gallan av daunorubicin leda till en ökad toxicitet av substansen. Detta kan resultera i en potentiering av biverkningar. Kombination av daunorubicin med fenytoin (och genom extrapolering fosfenytoin) kan medföra risk för epileptiska krampanfall eftersom daunorubicin minskar gastrointestinala absorption av fenytoin. Det kan också leda till risk för ökad toxicitet eller minskad effekt av daunorubicin eftersom både fenytoin och fosfenytoin ökar levermetabolismen, (se avsnitt 4.4). Vid samtidig administrering av andra cytostatika, ökar risken för förekomsten av gastrointestinala biverkningar. Läkemedel som leder till en fördröjd utsöndring av urinsyra (t ex sulfonamider, vissa diuretika) kan orsaka potentiell hyperurikemi vid samtidig användning av daunorubicin.

Det bör generellt beaktas att intag och absorption av orala kompletterande läkemedel väsentligt kan påverkas av en oral och gastrointestinal mukosit som är vanligt förekommande i samband med en intensiv daunorubicinkemoterapi.

Ytterligare ökad blödningstendens bör beaktas vid samtidigt intag av trombocyttaggregationshämmare (t ex acetylsalicylsyra) hos patienter med trombocytopeni.

Under behandling med daunorubicin bör inga vaccinationer med livskraftiga patogener utföras. Under behandling med daunorubicin rekommenderas inte vaccination mot gula febern på grund av risken för dödlig systemisk vaccinsjukdom (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att undvika graviditet under behandling med daunorubicin och ska informeras om den potentiella faran för fostret. Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest innan behandling med daunorubicin påbörjas.

Män med fertil sexuell partner ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter den sista dosen av daunorubicin.

Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 7 månader efter den sista dosen av daunorubicin.

Graviditet

Det finns inga data från användning av daunorubicin hos gravida kvinnor. Baserat på resultat från djurstudier och dess verkningsmekanism ska daunorubicin inte användas under graviditet, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling och motiverar den potentiella risken för fostret (se avsnitt 5.3). Om läkemedlet används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med daunorubicin, ska kvinnan informeras om den potentiella risken för fostret. I vilket fall som helst rekommenderas kardiologisk undersökning och blodstatus hos foster och nyfödda barn till mödrar som fått behandling under graviditeten.

Amning

Det är inte känt om daunorubicin utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammande barn är amning kontraindicerad under behandling med daunorubicin (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Daunorubicin kan orsaka kromosomskador i humana spermier. För manliga eller kvinnliga patienter som har för avsikt att skaffa barn efter avslutad behandling rekommenderas genetisk rådgivning.

Manliga patienter ska informeras om möjligheten att spara sin sperma innan behandling med daunorubicin påbörjas på grund av risken för irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Förvirring, epileptiska krampanfall och synstörningar har dock observerats hos patienter som behandlats med daunorubicin i kombinationsbehandling (se avsnitt 4.4). Dessutom orsakar daunorubicin episoder av illamående och kräkningar, som i vissa fall kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Därför bör patienter varnas för biverkningarnas möjliga inverkan på deras förmåga att framföra fordon eller använda maskiner och rådas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever dessa biverkningar under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Biverkningar förknippade med daunorubicin som erhållits från kliniska studier och övervakning efter marknadsföring är samlade i en tabell nedan.

Biverkningarna listas enligt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<u>System organklass</u>	<u>Biverkning</u>
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga: infektioner ^a
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	Ingen känd frekvens: leukemi ^{b,c} , myelodysplastiskt syndrom
Immunsystemet	Ingen känd frekvens: anafylaktisk reaktion/anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens: tumörlyssyndrom ^c , hyperurikemi, dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens: posterior reversibelt encefalopatisyndrom ^{c, d} (PRES)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: benmärgssvikt, benmärgssuppression ^c , trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anemi Ingen känd frekvens: febril neutropeni ^d
Hjärtat	Vanliga: kongestiv hjärtsvikt, kardiotoxicitet Sällsynta: kardiomyopati Ingen känd frekvens: restriktiv kardiomyopati, myokardinfarkt, supraventrikulär takyarytmi ^e , myokardiell ischemi, myokardit/perikardit
Blodkärl	Ingen känd frekvens: chock, blödning, fleboskleros, tromboflebit, värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Ingen känd frekvens: hypoxi, pulmonell toxicitet
Magtarmkanalen	Vanliga: buksmärtor, mukositer, diarré, kräkningar, illamående Mindre vanliga: enterokolit, stomatit Ingen känd frekvens: neutropen kolit, kolit, esofagit, sår i munnen, glossit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: alopeci Mindre vanliga: urtikaria, utslag Ingen känd frekvens: angioneurotiskt ödem, strålderma- tit ("recall phenomenon"), hyperpigmentering av naglar och hud, kontaktdermatit, erytem, klåda
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens: nefrotiskt syndrom ^c , urinsyranefropati ^c , kromaturi ^{c, f}
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens: infertilitet ^c , azoospermi, amenorré, oligospermi
Medfödda och/eller genetiska störningar	Ingen känd frekvens: aplasi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga: pyreksi Mindre vanliga: extravasering ^g Sällsynta: nekros vid injektionsstället Ingen känd frekvens: dödsfall, smärta, lokal flebit ^c , frossa
Undersökningar och provtagningar	Mindre vanliga: EKG avvikelser ^h

	Ingen känd frekvens: Förlängd QT på EKG, Förhöjda leverenzzymer (inklusive förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet)
--	---

- a) Inklusive allvarliga infektioner (inklusive septisk chock, sepsis/septikemi och pneumoni) som ibland kan vara dödliga.
- b) Sekundära maligniteter, inklusive akut myeloisk leukemi har rapporterats i samband med daunorubicin vid användning i kombination med andra antineoplastiska läkemedel som är kända för att vara associerade med sekundära maligniteter.
- c) Se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet
- d) Fatal utgång har rapporterats
- e) Såsom sinustakykardi, hjärtkammerprematurslag, hjärtblock
- f) Urin kan vara rödfärgad i flera dagar efter administrering
- g) Omedelbar lokal smärta/brännande känsla, svår cellulit, smärtsam sårbildning
- h) Såsom ospecifika ST T-vågsförändringar, low voltage QRS komplex (låga QRSamplituder), T-vågor

Beskrivning av utvalda biverkningar

Benmargssuppression

Administrering av en terapeutisk dos orsakar uppenbar hämning av benmärgsaktiviteten (leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, anemi är mer sällsynt) hos alla patienter och i många fall kan svår aplasi utvecklas med allvarliga infektioner, opportunistiska infektioner och blödningar som möjliga komplikationer (se avsnitt 4.4).

Leukopeni och trombocytopeni är tydligast mellan dag 10 och dag 14 efter behandlingsstart. Tre veckor efter den sista administreringen har benmargssuppressionen vanligtvis återhämtat sig helt, även om benmargssuppression ibland kan fördröjas, förlängas och kumulera.

Hjärtat

Den kumulativa dosbegränsande biverkningen är hjärttoxicitet (se avsnitt 4.4). Spektrumet för hjärttoxicitet varierar från tidiga övergående EKG-förändringar till sena dosrelaterade och ofta odiagnosticerade kardiomyopatier. Detta manifesteras kliniskt som dyspné, cyanos, perifert ödem, hepatomegali, ascites, pleuralvätskeutgjutning och hjärtsvikt, vilket ibland leder till dödsfall på grund av akut hjärtsvikt. Svårighetsgraden och frekvensen av dessa biverkningar beror på den kumulativa dosen av daunorubicin.

Hjärttoxicitet till följd av daunorubicin manifesteras i någon av följande två former:

Tidiga symtom inkluderar: Supraventrikulära arytmier (sinustakykardi, hjärtkammerprematurslag, AV-block), ospecifika ST-T-vågsförändringar, low voltage QRS komplex (låga QRS-amplituder), ibland kammartakykardi. Akut myokardit med perikardit har rapporterats efter en engångsdos och kännetecknas av plötslig hjärtsvikt.

Sena symtom: Risken för hjärttoxicitet ökar med högre doser av daunorubicin. Vid doser mindre än 550 mg/m² är risken för hjärttoxicitet låg (cirka 4 %). Risken för hjärttoxicitet är högre hos barn under 15 år och hos patienter över 70 år. Kardiovaskulära biverkningar kan yttra sig månader till år efter avslutad behandling.

Blodkärl

När det gäller lokal tolerans finns det risk för vaskulär endotelskada och skada på perifer vävnad på grund av produktens irriterande egenskaper. Genomträngande infiltration av mjukdelar av daunorubicin orsakar cellulit och vävnadsnekros. Extravasering är associerad med en brännande känsla följt av fördröjd hudnekros och ytterst smärtsamma djupa sår (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Illamående och kräkningar kan uppträda omedelbart efter administrering och pågå under 24 till 48 timmar. Buksmärta och diarré förekommer ibland. Skador på slemhinnor i magtarmkanalen kan förekomma som stomatit, glossit, esofagit och sår. Mukosit/stomatit uppträder vanligen 5 till 7 dagar

efter administrering. De första symtomen är smärta eller en brännande känsla och rodnad i munslemhinnan, följt av erytem, erosioner/sårbildning i munslemhinnan, blödningar och infektioner efter 2 till 3 dagar (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad

Alopeci (vanligtvis reversibel). Hårväxten återvänder cirka 5 veckor efter avslutad behandling. Daunorubicin kan förstärka reaktioner orsakade av strålbehandling. Stråldermitit (recall reaktion) kan uppstå vid långvarig administrering av daunorubicin efter strålbehandling. Patienter med mörk hudfärg kan löpa en högre risk för hyperpigmentering.

Pediatrik population

Risken för hjärtsvikt ökar signifikant när den totala kumulativa dosen överstiger 300 mg/m² hos barn över 2 år eller 10 mg/kg kroppsvikt hos barn under 2 år. Hjärttoxicitet kan förekomma oftare hos barn (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser och förgiftning

Vid överdoser kan alla biverkningar förvärras.

Mycket höga engångsdoser av daunorubicin kan orsaka akut myokardiell degeneration inom 24 timmar och allvarlig myelosuppression inom 10-14 dagar.

Förekomsten av hjärtskador upp till flera månader efter en överdos har rapporterats för antracykliner.

Behandling av förgiftning

Regelbunden blod- och benmärgsstatus, hjärtundersökningar, röntgen och ultraljud måste utföras för att hjälpa till att ge symptomatisk behandling vid behov.

En specifik antidot för daunorubicin inte är känd. Vid myokardiell svaghet, bör en kardiolog konsulteras och behandling med daunorubicin avslutas. Vid allvarlig myelosuppression ska lämplig understödande behandling sättas in beroende på vilket myelopoietiskt system som påverkas främst. T.ex. överföring av patienten till ett aseptisk rum eller celltransfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, antracykliner och besläktade ämnen

ATC-kod: L01DB02

Daunorubicin är ett antineoplastiskt antibiotikum som tillhör gruppen antracykliner och isoleras från *Streptomyces coeruleorubidus* eller *peuceticus*.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för daunorubicin är mycket lik den för doxorubicin. Daunorubicin bildar ett stabilt komplex med DNA och stör syntesen av nukleinsyror. Daunorubicin är inte ett cellcykelspecifikt medel, men dess toxiska effekter är mest uttalade i S-fasen. Daunorubicin har också antibakteriella och immunsuppressiva egenskaper.

Pediatrisk population

Inga kontrollerade kliniska studier har utförts på barn.

I litteraturen nämns behandling med daunorubicin vid behandling av akut lymfocytisk leukemi (ALL) och akut myeloisk leukemi (AML) även hos barn. I sökandet efter balans mellan nytta och bibehållande av effekt och en minskning av toxiciteten så varierar dock behandlingen hos barn i klinisk praxis. Det beror främst på riskstratifiering och specifika sub-grupper.

Publicerade studier tyder inte på några skillnader i säkerhetsprofilen mellan barn och vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Daunorubicin är till cirka 63 % bundet till plasmaproteiner. Efter intravenös administrering distribueras daunorubicin snabbt i vävnaderna, särskilt lever, lungor, njurar, mjälte och hjärta. En cellulär farmakokinetisk studie har visat att koncentrationen av daunorubicin i leukemiceller i plasma eller benmärg är signifikant högre än plasmakoncentrationen; 24 timmar efter administrering befanns förhållandet mellan intracellulär och plasmakoncentration vara cirka 700. Daunorubicin passerar inte blod-hjärnbarriären, men det passerar placentan.

Efter oral administrering absorberas inte daunorubicin.

Metabolism

Daunorubicin metaboliseras huvudsakligen i levern. Huvudmetaboliten, daunorubicinol, har antineoplastisk aktivitet.

Eliminering

Efter intravenös administrering minskar plasmakoncentrationen av daunorubicin triexponentiellt med en mycket snabb initial fas och en långsam terminal fas. Eliminationshalveringstiderna för daunorubicin och daunorubicinol i den terminala fasen är 18,5 respektive 26,7 timmar.

Daunorubicin och dess metaboliter utsöndras i galla och urin. Upp till 25 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen i aktiv form under 5 dagar. Cirka 40 % utsöndras via gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Daunorubicin är genotoxiskt och karcinogent hos råttor och möss. Daunorubicin har visats inducera kromosomskador i kromosomavvikelsestest *in vitro* på humana lymfocyter och *in vivo* på humana lymfocyter och på benmärgsceller från människa och råtta. Daunorubicin inducerade mutagenicitet i det bakteriella omvända mutationstestet (Ames test).

Daunorubicin visade teratogena och embryotoxiska effekter i djurstudier. Dessutom orsakade daunorubicin testikelatrofi och total aplasi av spermatoocyter i sädeskanaler hos hundar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

Natriumklorid

Saltsyra (för pH justering)

Natriumhydroxid (E524) (för pH justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Daunorubicinhydroklorid är inkompatibelt med heparin och en lösning av dexametason-natriumfosfat på grund av att fällning kan bildas. Daunorubicinlösning är inkompatibel med aluminium, till exempel i injektionsnålar. Svarta fläckar kan bildas på aluminiumytan.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet:

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 28 dagar vid 2°C–8°C och skyddat från ljus, samt i 28 dagar i rumstemperatur och exponerat för ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart är det användarens ansvar att förvara produkten under användning, oavsett förvaringstider och -förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kyl (2°C – 8°C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Se avsnitt 6.3 för förvaringsanvisningar och stabilitet efter första öppnandet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av Typ I glas försluten med klorbutylgummipropp och snäpplock.

Tillhandahålls i förpackningar om 1 injektionsflaska (4 ml) och 10 injektionsflaskor (4 ml vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Daunorubicin Hikma är ett cytotoxiskt läkemedel. Specifika hanterings- och destruktionsprocedurer och instruktioner ska följas.

Läkemedlet ska administreras intravenöst långsamt (cirka 5 minuter) med hjälp av en snabbt frisättande intravenös infusion med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Allt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem Sintra
Portugal

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64289

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-08-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-08