Переклад інструкції про застосування державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Федьків К.Д.)

До Реєстраційного посвідчення
№ UA/20913/01/01
від 11.07.2025

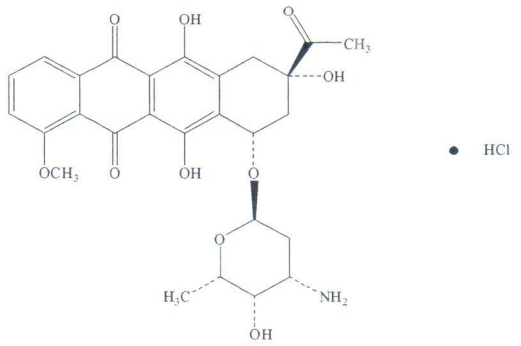
Хісун Фармасьютікалс США, Інк.
Бріджвотер, NJ 08807 США
ДАУНОРУБІЦИНУ ГІДРОХЛОРИД концентрат для розчину для інфузій
Тільки за рецептом

УВАГА

1. Даунорубіцину гідрохлорид концентрат для розчину для інфузій слід вводити у вигляді швидкоплинної внутрішньовенної інфузії. Його ні в якому разі не можна вводити внутрішньом'язово або підшкірно. У разі екстравазації під час введення виникне сильний місцевий некроз тканин.
2. Міокардіальна токсичність, що проявляється у найважчій формі потенційно смертельною застійною серцевою недостатністю, може виникнути або під час терапії, або через місяці чи роки після припинення терапії. Частота міокардіальної токсичності зростає після сумарної кумулятивної дози, що перевищує 400–550 мг/м^2 у дорослих, 300 мг/м^2 у дітей віком від 2 років або 10 мг/кг у дітей віком до 2 років.
3. При застосуванні в терапевтичних дозах виникає тяжка мієлосупресія; це може призвести до інфекції або кровотечі.
4. Рекомендується, щоб даунорубіцину гідрохлорид призначали лише лікарі, які мають досвід хіміотерапії лейкемії, а також у закладах з лабораторними та допоміжними ресурсами, достатніми для моніторингу переносимості препарату та захисту та підтримки пацієнтів, уражених токсичністю ліків. Лікар і заклад повинні бути здатні швидко і повністю реагувати на важкі геморагічні стани та/або переважну інфекцію.
5. Пацієнтам із порушенням функції печінки або нирок дозу слід зменшити.

ОПИС

Даунорубіцину гідрохлорид є гідрохлоридом антрациклінового цитотоксичного антибіотика, що виробляється штамом *Streptomyces coeruleorubidus*. Випускається у вигляді темно-червоної стерильної рідини у флаконах лише для внутрішньовенного введення. Кожен мл містить 5 мг даунорубіцину (еквівалентно 5,34 мг даунорубіцину гідрохлориду), 9 мг натрію хлориду; натрію гідроксид та/або кислоту хлористоводневу концентровану (для регулювання pH) і вода для ін'єкцій, достатня кількість. Він має таку структурну формулу, яка може бути описана хімічною назвою (1S,3S)-3-ацетил-1,2,3,4,6,11-гексагідро-3,5,12-тригідрокси-10-метокси-6,11-діоксо-1-нафтаценіл 3-аміно-2,3,6-тридеокси-α-L-*ліксо*-гексопіранозид гідрохлорид. Його молекулярна формула $C_{27}H_{29}NO_{10}$•HCl з молекулярною масою 563,99. Це гігроскопічний кристалічний порошок. pH водного розчину 5 мг/мл становить від 3 до 4.



КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Механізм дії

Даунорубіцин має антимітотичну та цитотоксичну активність через низку запропонованих механізмів дії. Даунорубіцин утворює комплекси з ДНК шляхом інтеркаляції між парами основ. Він пригнічує активність топоізомерази II шляхом стабілізації комплексу ДНК-топоізомераза II, запобігаючи реляційній частині реакції лігування-зв'язування, яку каталізує топоізомераза II. Одноланцюгові та дволанцюгові розриви ДНК результат. Даунорубіцину гідрохлорид може також пригнічувати активність полімерази, впливати на регуляцію експресію генів та спричиняти вільно радикальне пошкодження ДНК. Даунорубіцину гідрохлорид має протипухлинну дію проти широкого спектра пухлин тварин, як прищеплених, так і спонтанних.

09 ЧЕР 2025

(Федьків К.Д.)

Фармакокінетика

Загальна інформація:

Після внутрішньовенної ін'єкції даунорубіцину гідрохлориду рівень даунорубіцину в плазмі крові швидко знижується, що свідчить про швидке поглинання та концентрацію в тканинах.

Після цього рівень у плазмі крові повільно знижується з періодом напіввиведення 45 хвилин у початковій фазі та 18,5 годин у кінцевій фазі. Через 1 годину після введення препарату в плазмі переважає даунорубіцинол, активний метаболіт, який зникає з періодом напіврозпаду 26,7 години.

Розподіл:

Даунорубіцину гідрохлорид швидко і широко розподіляється в тканинах, з найвищим рівнем у селезінці, нирках, печінці, легенях та серці. Препарат зв'язується з багатьма внутрішньоклітинними компонентами, зокрема з нуклеїновими кислотами. Немає доказів того, що даунорубіцин проникає через гематоенцефалічний бар'єр, але препарат, очевидно, проникає через плаценту.

Метаболізм та виведення:

Даунорубіцину гідрохлорид екстенсивно метаболізується в печінці та інших тканинах, головним чином цитоплазматичними альдо-кеторедуктазами, утворюючи даунорубіцинол, основний метаболіт, який має антинеопластичну активність. Приблизно 40 % препарату в плазмі крові присутній у вигляді даунорубіцинолу протягом 30 хвилин і 60 % через 4 години після прийому дози даунорубіцину. Було продемонстровано подальший метаболізм шляхом відновлення розщеплення глікозидного зв'язку, деметилювання 4-О та кон'югації з сульфатом і глюкуронідом. Просте глікозидне розщеплення даунорубіцину або даунорубіцинолу не є значущим метаболічним шляхом у людини. Двадцять п'ять відсотків введеної дози даунорубіцину гідрохлориду виводиться в активній формі шляхом екскреції з сечею і приблизно 40 відсотків шляхом екскреції жовчовивідних шляхів.

Особливі популяції

Пацієнти дитячого віку:

Хоча відповідні дослідження даунорубіцину гідрохлориду не проводилися в педіатричній популяції, кардіотоксичність може бути частішою та виникати при нижчих кумулятивних дозах у дітей.

Геріатричні пацієнти:

Хоча відповідні дослідження даунорубіцину гідрохлориду не проводилися в геріатричній популяції, кардіотоксичність може бути частішою у пацієнтів літнього віку. З обережністю слід також застосовувати пацієнтам, які мають недостатні резерви кісткового мозку у зв'язку з похилим віком. Крім того, у пацієнтів літнього віку частіше спостерігається вікове порушення функції нирок, що може вимагати зниження дози у пацієнтів, які отримують даунорубіцину гідрохлорид.

Порушення функції нирок та печінки:

Дози даунорубіцину гідрохлориду слід знижувати у пацієнтів з порушеннями функції печінки та нирок. Пацієнти з концентрацією білірубіну в сироватці крові від 1,2 до 3 мг/дл повинні отримувати 75 % звичайної добової дози, а пацієнти з концентрацією білірубіну в сироватці крові понад 3 мг/дл повинні отримувати 50 % звичайної добової дози. Пацієнти з концентрацією креатиніну в сироватці крові понад 3 мг/дл повинні отримувати 50 % звичайної добової дози. (див. **ПОПЕРЕДЖЕННЯ, Оцінка функції печінки та нирок**).

Клінічні дослідження

При лікуванні гострого нелімфоцитарного лейкозу у дорослих даунорубіцину гідрохлорид, що використовується як монопрепарат, забезпечує повну ремісію від 40 до 50%, а в комбінації з цитарабіном забезпечує повну ремісію від 53 до 65%.

Додавання даунорубіцину гідрохлориду до схеми індукції вінкристину-преднізолону, що складається з двох препаратів, при лікуванні дитячого гострого лімфолейкозу не підвищує швидкість повної ремісії. У дітей, які отримують ідентичну профілактику ЦНС та підтримуючу терапію (без консолідації), спостерігається подовження тривалості повної ремісії (статистично значуща, $p<0,02$) у дітей, індукованих схемою трьох препаратів (даунорубіцин-вінкристин-преднізолон) порівняно з двома препаратами. Немає доказів будь-якого впливу даунорубіцину гідрохлориду на тривалість повної ремісії, коли фаза консолідації (посилення) використовується як частина загальної програми лікування.

При гострому лімфолейкозі дорослих, на відміну від дитячого гострого лімфолейкозу, даунорубіцину гідрохлорид при індукції значно збільшує швидкість повної ремісії, але не тривалість ремісії, порівняно з тим, що отримують лише вінкристином, преднізолоном та L-аспарагіназою. Застосування даунорубіцину гідрохлориду в комбінації з вінкристином, преднізолоном та L-аспарагіназою призвело до повної ремісії 83 % на відміну від 47 % ремісії у пацієнтів, які не отримували даунорубіцину гідрохлорид.

09 ЧЕР 2025

M. BIOTECH LTD UNITED KINGDOM

(Федків К. Ю.)

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Даунорубіцину гідрохлориду концентрат для розчину для інфузій в комбінації з іншими схваленими протипухлинними препаратами показані для індукції ремісії при гострому нелімфоцитарному лейкозі (мієлогенному, моноцитарному, еритроїдному) дорослих та для індукції ремісії при гострому лімфоцитарному лейкозі дітей та дорослих.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Даунорубіцину гідрохлориду концентрат для розчину для інфузій протипоказані пацієнтам, у яких була виявлена підвищена чутливість до нього.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ

Кістковий мозок

Даунорубіцину гідрохлорид є потужним пригнічувачем кісткового мозку. Пригнічення може виникати у пацієнтів , які отримують терапевтичну дозу цього препарату. Терапію даунорубіцину гідрохлоридом не слід розпочинати у пацієнтів з уже існуючим медикаментозним пригніченням кісткового мозку, за винятком випадків, коли користь від такого лікування виправдовує ризик. Стійка, тяжка мієлосупресія може призвести до суперінфекції або крововиливу.

Серцеві ефекти

Особлива увага повинна бути приділена потенційній кардіотоксичності даунорубіцину гідрохлориду, особливо у немовлят та дітей. Наявні захворювання серця та попередня терапія доксорубіцином є кофакторами підвищеного ризику серцевої токсичності, спричиненої даунорубіцином, тому співвідношення користі та ризику терапії даунорубіцину гідрохлоридом у таких пацієнтів слід зважити перед початком лікування даунорубіцину гідрохлоридом. У дорослих при загальних кумулятивних дозах менше 550 мг/м^2 гостра застійна серцева недостатність зустрічається рідко. Однак повідомлялося про рідкісні випадки перикардиту-міокардиту, не пов'язаних з дозою.

У дорослих при кумулятивних дозах, що перевищують 550 мг/м^2, спостерігається підвищена частота медикаментозної застійної серцевої недостатності. Виходячи з попереднього клінічного досвіду застосування доксорубіцину, ця межа виявляється нижчою, а саме 400 мг/м^2, у пацієнтів, які отримували променеву терапію, що охоплювала серце.

У немовлят та дітей спостерігається більша чутливість до кардіотоксичності, спричиненої антрациклінами, порівняно з такою у дорослих, яка більш чітко пов'язана з дозою. Повідомлялося, що терапія антрациклінами (включаючи даунорубіцин) у педіатричних пацієнтів призводить до порушення систолічної роботи лівого шлуночка, зниження скоротливості, застійна серцева недостатність або смерть. Ці стани можуть виникати від місяців до років після припинення хіміотерапії. Це виявляється дозозалежним і посилюється при опроміненні грудної клітки. Таким чином, слід проводити довготривалу періодичну оцінку серцевої функції у таких пацієнтів. Як дітям, так і дорослим загальна доза даунорубіцину гідрохлориду, що вводиться, також повинна враховувати будь-яку попередню або супутню терапію іншими потенційно кардіотоксичними засобами або спорідненими сполуками, такими як доксорубіцин.

Не існує абсолютно достовірного методу прогнозування хворих, у яких гостра застійна серцева недостатність розвивається в результаті серцево-токсичної дії даунорубіцину гідрохлориду. Однак певні зміни на електрокардіограмі та зниження фракції систолічного викиду порівняно з базовим рівнем до лікування можуть допомогти виявити тих пацієнтів, які мають найбільший ризик розвитку застійної серцевої недостатності. На підставі електрокардіограми зниження QRS-напруги відведення кінцівки або більше 30% було пов'язане зі значним ризиком медикаментозної кардіоміопатії. Тому перед кожним курсом даунорубіцину гідрохлориду слід проводити електрокардіограму та/або визначення фракції систолічного викиду. У тому випадку, якщо має місце той чи інший з цих прогностичних параметрів, користь від продовження терапії повинна бути зважена з ризиком виникнення серцевого ураження. Рання клінічна діагностика медикаментозної застійної серцевої недостатності має важливе значення для успішного лікування.

Оцінка функції печінки та нирок

Значніпорушення функції печінки або нирок можуть посилювати токсичність рекомендованих доз даунорубіцину гідрохлориду; тому перед введенням рекомендується оцінка функції печінки та функції нирок за допомогою звичайних клінічних лабораторних тестів (див. розділ **«Спосіб застосування та дози»**).

Вагітність

Даунорубіцину гідрохлорид може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці. Повідомлялося про підвищену частоту аномалій плода (тім'яно-потиличний краніосхізис, пупкові грижі або рахішхізис) та абортів у кролів у дозах 0,05 мг/кг/добу або приблизно 1/100 найвищої рекомендованої дози для людини в розрахунку на площу поверхні тіла. У щурів спостерігалася підвищена частота порушень стравоходу, серцево-судинної системи та сечостатевої системи у вигляді зрощення ребер у дозах 4 мг/кг/день або приблизно 1/2 дози людини в залежності від площі поверхні тіла.У мишей спостерігалося зниження маси тіла плода при народженні та швидкості росту після пологів.

09 ЧЕР 2025

(Федків К.Д.)

Немає адекватних і контрольованих нами досліджень у вагітних жінок. Якщо цей лікарський засіб застосовується у період вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому цього лікарського засобу, пацієнтка повинна бути попереджена про потенційну небезпеку для плода. Жінкам дітородного віку слід рекомендувати уникати вагітності.

Вторинні лейкози
Були повідомлення про вторинні лейкози у пацієнтів, які зазнали впливу інгібіторів топоізомерази II при застосуванні в комбінації з іншими антинеопластичними засобами або променевою терапією.

Екстравазація в місці ін'єкції
Екстравазація даунорубіцину гідрохлориду в місці внутрішньовенного введення може спричинити тяжкий місцевий некроз тканин. (див. розділ «**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ**»)

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Загальне
Терапія даунорубіцину гідрохлоридом вимагає ретельного спостереження за пацієнтом і частого визначення загального аналізу крові. Серцеву, ниркову та печінкову функцію слід оцінювати перед кожним курсом лікування.
Перед початком терапії даунорубіцину гідрохлоридом необхідно вжити відповідних заходів для контролю будь-якої системної інфекції.
Даунорубіцину гідрохлорид може тимчасово надавати сечі червоне забарвлення після введення, тому пацієнтам слід очікувати цього.

Лабораторні дослідження
Даунорубіцину гідрохлорид може спричинити гіперурикемію на фоні швидкого лізису лейкемічних клітин нирки. Як запобіжний захід, введення лопуринолу зазвичай починають до початку антилейкемічної терапії. У разі розвитку гіперурикемії слід контролювати рівень сечової кислоти в крові та розпочати відповідну терапію.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності
Даунорубіцину гідрохлорид при підшкірному введенні мишам викликає розвиток фібросарком у місці ін'єкції. При введенні мишам тричі на тиждень інтраперитонеа лі, канцерогенного ефекту після 18 місяців спостереження не відзначалося. У самців щурів, які вводили даунорубіцин тричі на тиждень протягом 6 місяців, у 1/70 рекомендованої дози для людини на основі площі поверхні тіла, перитонеальні саркоми були виявлені у 18 місяців. Одноразова внутрішньовенна доза даунорубіцину, введена щурам у 1,6 раза порівняно з рекомендованою людською дозою на основі площі поверхні тіла, призвела до появи аденокарцином молочної залози через 1 рік. Даунорубіцин був мутагенним in vitro (аналіз Еймса, V79 hamster ce l assay), а також кластогенним in vitro (лімфобласти CCRFCEM людини) та in vivo (аналіз SCE у кістковому мозку мишей).

У самців собак при добовій дозі 0,25 мг/кг, що вводилася внутрішньовенно, на розтині відзначалася атрофія яєчок. При гістологічному дослідженні виявлена тотальна аплазія ряду сперматоцитів в сім'яних канальцях з повним асперматогенезом.

Вагітність
(Див. розділ «**ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ**»)

Годуючим матерям
Невідомо, чи виділяється цей препарат у жіноче молоко. У зв'язку з тим, що багато лікарських засобів виділяються з грудним молоком, а також через можливість виникнення серйозних побічних реакцій у немовлят, які годують груддю від даунорубіцину, матерям слід рекомендувати припинити годування груддю під час терапії даунорубіцином.

Літнім людям
Дивись розділ «**Клінічна фармакологія**», «**Особливі популяції**», «**Геріатричні пацієнти**».

Застосування в педіатрії
Дивись розділи КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, Особливі популяції, Педіатричні пацієнти та ПОПЕРЕДЖЕННЯ, Серцеві ефекти.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

09 ЧЕР 2025

M. BIOTECH LTD UK UNITED KINGDOM

(Федків К. Д.)

Застосування даунорубіцину у пацієнта, який раніше отримував доксорубіцин, підвищує ризик кардіотоксичності. Даунорубіцину гідрохлорид не слід застосовувати пацієнтам, які раніше отримували рекомендовані максимальні кумулятивні дози доксорубіцину або даунорубіцину гідрохлориду. Застосування циклофосфаміду одночасно з даунорубіцину гідрохлоридом також може призвести до підвищення кардіотоксичності.

Зниження дози даунорубіцину гідрохлориду може бути необхідним при одночасному застосуванні з іншими мієлосупресивними засобами.

Гепатотоксичні препарати, такі як високі дози метотрексату, можуть погіршувати функцію печінки та підвищувати ризик токсичності.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Дозолімітуюча токсичність включає мієлосупресію та кардіотоксичність (див. розділ ПОПЕРЕДЖЕННЯ). Інші реакції включають:

Нашкірні

Оборотна алопеція зустрічається у більшості пацієнтів. Висип, контактний дерматит і кропив'янка виникали рідко.

Шлунково-кишковий тракт

Гостра нудота і блювота виникають, але в першу чергу слабко виражені. Дещо може допомогти протиблювотна терапія. Мукозит може виникнути через 3 - 7 днів після прийому. Іноді повідомлялося про діарею та біль у животі.

Місцевий

Якщо під час введення препарату виникає екстравазація, може виникнути тяжкий місцевий некроз тканин, тяжкий люліт, тромбофлебіт або хворобливе ущільнення.

Гострі реакції

Рідко можуть виникати анафілактоїдна реакція, лихоманка та ЧС. У пацієнтів з лейкемією може виникати гіперурикемія, особливо у пацієнтів з лейкемією, і слід контролювати рівень сечової кислоти в сироватці крові.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Лікарські засоби для парентерального введення слід ретельно перевіряти на наявність твердих частинок перед введенням, коли це дозволяє розчин і контейнер.

Принципи

Для того, щоб викорінити лейкемічні клітини і викликати повну ремісію, як правило, потрібне глибоке пригнічення кісткового мозку. Оцінка як периферичної крові, так і кісткового мозку є обов'язковою при складанні відповідних планів лікування.

Рекомендується знизити дозу введення даунорубіцину гідрохлориду у випадках порушення функції печінки або нирок. Наприклад, використовуючи білірубін у сироватці крові та креатинін сироватки крові як індикатори функції печінки та нирок, рекомендуються модифікації дози для зниження дози:

Білірубін у сироватці крові	Креатинін у сироватці крові	Зниження дози
Від 1,2 до 3 мг %	-	25%
> 3 мг %	-	50%
-	> 3 мг %	50%

Репрезентативні схеми доз та їх комбінація за затвердженим показанням до індукції ремісії при гострому нелімфоцитарному лейкозі у дорослих:

У комбінації

Пацієнтам віком до 60 років вводять дозу даунорубіцину гідрохлориду 45 мг/м^2/добу в/в у 1, 2 та 3 дні першого курсу та на 1, 2 дні наступних курсів та цитозин арабінозид 100 мг/м^2/день внутрішньовенно інфузійно щодня протягом 7 днів для першого курсу та протягом 5 днів для наступних курсів.

Пацієнтам віком від 60 років вводять дозу даунорубіцину гідрохлориду 30 мг/м^2/добу в/в у 1, 2 та 3 дні першого курсу та на 1, 2 дні наступних курсів та цитозин арабінозид 100 мг/м^2/добу внутрішньовенно інфузійно щодня протягом 7 днів для першого курсу та протягом 5 днів для наступних курсів. Зниження дози введення даунорубіцину гідрохлориду базується на одному дослідженні та може бути недоцільним за наявності оптимальної підтримувальної терапії.

Для досягнення нормального вигляду кісткового мозку може знадобитися до трьох курсів індукційної терапії.

09 ЧЕР 2025

(Федорів Н.Д.)

Оцінка відновлення кісткового мозку після попереднього курсу індукційної терапії визначає, чи потрібен подальший курс індукційного лікування.

Репрезентативна схема прийому та комбінація для затвердженого показання до індукції ремісії при педіатричному гострому лімфолейкозі:
У комбінації
Даунорубіцину гідрохлорид вводять 25 мг/м^2 в/в у 1-й день щотижня, вінкристин 1,5 мг/м^2 в/в у 1-й день щотижня, преднізолон 40 мг/м^2 ПО на добу. Як правило, повна ремісія може бути досягнута протягом чотирьох таких курсів терапії; Однак, якщо після чотирьох курсів пацієнт знаходиться в частковій ремісії, може бути проведений додатковий або, при необхідності, два курси з метою отримання повної ремісії.
Для дітей віком до 2 років або з площею поверхні тіла менше 0,5 м^2 рекомендується розраховувати дозу введення даунорубіцину гідрохлориду на основі маси тіла (1 мг/кг), а не на площі поверхні тіла.

Репрезентативні схеми доз та їх комбінація для затвердженого показання до індукції ремісії при гострому лімфолейкозі у дорослих:

У комбінації
Даунорубіцину гідрохлорид вводять 45 мг/м^2/добу в/в у 1, 2 та 3 дні та вінкристину 2 мг в/в у 1, 8 та 15 дні; преднізолон 40 мг/м^2/добу ПО в 1-й день через 22, потім звужується між 22 і 29 днями; L-аспарагіназа 500 МО/кг/добу х 10 днів в/в з 22 по 32-й день.
Вміст стерильного флакона містить 20 мг або 50 мг даунорубіцину, по 5 мг даунорубіцину в мл. Необхідну дозу набирають у шприц, що містить від 10 мл до 15 мл 0,9 % натрію хлориду розчину для ін'єкцій, USP, а потім вводять у трубку або пістолет у вигляді внутрішньовенної інфузії 5% декстрози (USP) або 0,9% натрію хлориду розчину для ін'єкцій, USP. Лікарський засіб не слід призначати у суміші з іншими лікарськими засобами або гепарином.

Зберігання та поводження
Зберігати невідкриті флакони в холодильнику при температурі від 2° до 8° С (від 36° до 46°F). Зберігати приготований розчин для інфузії при кімнатній температурі від 15°С до 30°С (від 59°F до 86°F) до 24 годин. Не містить консервантів. Утилізують невикористану частину. **Зберігати у захищеному від світла місці.**

Якщо розчин для інфузій даунорубіцину гідрохлориду потрапив на шкіру або слизові оболонки, цю ділянку слід ретельно промити водою з милом. Слід розглянути процедури належного поводження з протипухлинними препаратами та їх утилізації. Опубліковано кілька рекомендацій з цього питання.[1-7] Не існує загальної згоди щодо того, що l процедур, рекомендованих у настановах, є необхідними або доцільними.

ЯК ПОСТАВЛЯЄТЬСЯ

ДАУНОрубіцину гідрохлорид концентрат для розчину для інфузій, 5 мг/мл, випускається у вигляді стерильної рідини темно-червоного кольору у флаконах з бутилкаучуковою пробкою, а саме:
NDC 42658-021-01 20 мг, 4 мл у флаконі, однодозові флакони; в індивідуальній картонній коробці.
NDC 42658-021-02 20 мг, 4 мл у флаконі, однодозові флакони; в індивідуальній картонній коробці, а потім упаковані в картонну коробку по 10 штук..
NDC 42658-019-01 50 мг, 10 мл у флаконі, однодозовий флакон; в індивідуальній картонній коробці.

Щоб повідомити про ПІДОЗРУ НА ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ, зв'яжіться з Хісун Фармасьютікалс США, Інк.. за номером 1-855-554-4786 або FDA за номером 1-800-FDA- 1088 або www.fda.gov/medwatch.
Для запиту продукту телефонуйте 1- 855-554-4786.

ПОСИЛАННЯ

1. Рекомендації щодо безпечного поводження з парентеральними антинеопластичними препаратами. Публікація NIH No 83-2621. Продається Суперінтендантом документів, Типографія уряду США, Вашингтон, округ Колумбія 20402.
2. Звіт Ради AMA. Рекомендації щодо поводження з парентеральними антинеопластичними засобами. JAMA, 15 березня 1985 року.
3. Рекомендації Національної дослідницької комісії з цитотоксичного впливу на цитотоксичні засоби поводження з цитотоксичними агентами. Доступно від Луїса Р. Джеффрі, доктора медичних наук, голови, Національної дослідницької комісії з впливу цитотоксичних речовин, Массачусетська колегія фармації та наук про здоров'я, 179 Лонгвуд Авеню, Бостон, Массачусетс 02115.
4. Клінічне онкологічне товариство Австралії: Рекомендації та рекомендації щодо безпечного поводження з антинеопластичними засобами. Мед Джей Австралія 1: 426-428, 1983.
5. Джонс Р.Б. та ін.: Безпечне поводження з хіміотерапевтичними агентами: звіт Медичного центру Маунт-Синай, Каліфорнія Онкологічний журнал для клініцистів вересень/жовтень, 258-263, 1983.

09 ЧЕР 2025

(Федьків Н. Я.)

6. Американське товариство лікарняних фармацевтів надає технічну допомогу щодо поводження з цитотоксичними та небезпечними лікарськими засобами. Єм Джі Хосп Фарм 47: 1033-1049, 1990.
7. Настанови з робочої практики OSHA для персоналу, який працює з цитотоксичними (антинеопластичними) препаратами. Єм Джі Хосп Фарм 43: 1193-1204, 1986.

Розповсюджується:
Хісун Фармасьютікалс США, Інк.
Бріджвотер, Нью-Джерсі 08807 США
Виготовлено в Китаї
Дата перегляду: 08/2020

09 ЧЕР 2025

(Федків К. Д.)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
11.07.2025 № 1108
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20913/01/02

Зразки інструкції про застосування і короткої характеристики лікарського засобу (за наявності), викладені мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної)

ДАУНОРУБІЦИНУ ГІДРОХЛОРИД

концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/4 мл

M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM
Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

390mm

150mm

Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.
Bridgewater, NJ 08807 USA

101101

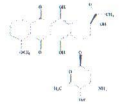
DAUNORUBICIN HYDROCHLORIDE INJECTION
Rx ONLY

WARNINGS

1. Daunorubicin Hydrochloride Injection must be given into a rapidly flowing intravenous infusion. It must never be given by the intramuscular or subcutaneous route. Severe local tissue necrosis will occur if there is extravasation during administration.
2. Myocardial toxicity manifested in its most severe form by potentially fatal congestive heart failure may occur either during therapy or months to years after termination of therapy. The incidence of myocardial toxicity increases after a total cumulative dose exceeding 400 to 550 mg/m^2 in adults, 300 mg/m^2 in children more than 2 years of age, or 10 mg/kg in children less than 2 years of age.
3. Severe myelosuppression occurs when used in therapeutic doses; this may lead to infection or hemorrhage.
4. It is recommended that daunorubicin hydrochloride be administered only by physicians who are experienced in leukemia chemotherapy and in facilities with laboratory and supportive resources adequate to monitor drug tolerance and protect and maintain a patient compromised by drug toxicity. The physician and institution must be capable of responding rapidly and completely to severe hemorrhagic conditions and/or overwhelming infection.
5. Dosage should be reduced in patients with impaired hepatic or renal function.

DESCRIPTION

Daunorubicin hydrochloride is the hydrochloride salt of an anthracycline cytotoxic antibiotic produced by a strain of *Streptomyces coeruleorubidus*. It is provided as a deep red sterile liquid in vials for intravenous administration only. Each mL contains 5 mg daunorubicin (equivalent to 5.34 mg of daunorubicin hydrochloride), 9 mg sodium chloride, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (to adjust pH), and water for injection, q.s. It has the following structural formula which may be described with the chemical name of (1*S*,3*S*)-3-Acetyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl 3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranoside hydrochloride. Its molecular formula is $C_{27}H_{29}NO_{10}$•HCl with a molecular weight of 563.99. It is a hygroscopic crystalline powder. The pH of a 5 mg/mL aqueous solution is 3 to 4.



CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Daunorubicin has antimitotic and cytotoxic activity through a number of proposed mechanisms of action. Daunorubicin forms complexes with DNA by intercalation between base pairs. It inhibits topoisomerase II activity by stabilizing the DNA-topoisomerase II complex, preventing the religation portion of the ligation-religation reaction that topoisomerase II catalyzes. Single strand and double strand DNA breaks result.
Daunorubicin hydrochloride may also inhibit polymerase activity, affect regulation of gene expression, and produce free radical damage to DNA.
Daunorubicin hydrochloride possesses an antitumor effect against a wide spectrum of animal tumors, either grafted or spontaneous.

Pharmacokinetics
General:
Following intravenous injection of daunorubicin hydrochloride, plasma levels of daunorubicin decline rapidly, indicating rapid tissue uptake and concentration. Thereafter, plasma levels decline slowly with a half-life of 45 minutes in the initial phase and 18.5 hours in the terminal phase. By 1 hour after drug administration, the predominant plasma species is daunorubicinol, an active metabolite, which disappears with a half-life of 26.7 hours.
Distribution:
Daunorubicin hydrochloride is rapidly and widely distributed in tissues, with highest levels in the spleen, kidneys, liver, lungs, and heart. The drug binds to many cellular components, particularly nucleic acids. There is no evidence that daunorubicin crosses the blood-brain barrier, but the drug apparently crosses the placenta.
Metabolism and Elimination:
Daunorubicin hydrochloride is extensively metabolized in the liver and other tissues, mainly by cytoplasmic aldo-keto reductases, producing daunorubicinol, the major metabolite which has antineoplastic activity. Approximately 40% of the drug in the plasma is present as daunorubicinol within 30 minutes and 50% in 4 hours after a dose of daunorubicin. Further metabolism via reduction cleavage of the glycosidic bond, 4-O demethylation, and conjugation with both sulfate and glucuronide have been demonstrated. Simple glycosidic cleavage of daunorubicin or daunorubicinol is not a significant metabolic pathway in man.
Twenty-five percent of an administered dose of daunorubicin hydrochloride is eliminated in an active form by urinary excretion and an estimated 40% by biliary excretion.

Special Populations
Pediatric Patients:
Although appropriate studies with daunorubicin hydrochloride have not been performed in the pediatric population, cardiotoxicity may be more frequent and occur at lower cumulative doses in children.
Geriatric Patients:
Although appropriate studies with daunorubicin hydrochloride have not been performed in the geriatric population, cardiotoxicity may be more frequent in the elderly. Caution should also be used in patients who have inadequate bone marrow reserves due to old age. In addition, elderly patients are more likely to have age-related renal function impairment, which may require reduction of dosage in patients receiving daunorubicin hydrochloride.
Renal and Hepatic Impairment:
Doses of daunorubicin hydrochloride should be reduced in patients with hepatic and renal impairment. Patients with serum bilirubin concentrations of 1.2 to 3 mg/dL should receive 75% of the usual daily dose and patients with serum bilirubin concentrations greater than 3 mg/dL should receive 50% of the usual daily dose. Patients with serum creatinine concentrations of greater than 3 mg/dL should receive 50% of the usual daily dose (see **WARNINGS, Evaluation of Hepatic and Renal Function**).

Clinical Studies
In the treatment of adult acute nonlymphocytic leukemia, daunorubicin hydrochloride, used as a single agent, has produced complete remission rates of 40 to 50%, and in combination with cytarabine, has produced complete remission rates of 53 to 65%.
The addition of daunorubicin hydrochloride to the two-drug induction regimen of vincristine-prednisone in the treatment of childhood acute lymphocytic leukemia does not increase the rate of complete remission. In children receiving identical CNS prophylaxis and maintenance therapy (without consolidation), there is prolongation of complete remission duration (statistically significant, p<0.02) in those children induced with the three drug (daunorubicin-vincristine-prednisone) regimen as compared to two drugs. There is no evidence of any impact of daunorubicin hydrochloride on the duration of complete remission when a consolidation (intensification) phase is employed as part of a total treatment program.
In adult acute lymphocytic leukemia, in contrast to childhood acute lymphocytic leukemia, daunorubicin hydrochloride during induction significantly increases the rate of complete remission, but not remission duration, compared to that obtained with vincristine, prednisone, and L-asparaginase alone. The use of daunorubicin hydrochloride in combination with vincristine, prednisone, and L- asparaginase has produced complete remission rates of 83% in contrast to a 47% remission in patients not receiving daunorubicin hydrochloride.

INDICATIONS AND USAGE

Daunorubicin hydrochloride injection in combination with other approved anticancer drugs is indicated for remission induction in acute nonlymphocytic leukemia (myelogenous, monocytic, erythroid) of adults and for remission induction in acute lymphocytic leukemia of children and adults.

CONTRAINDICATIONS

Daunorubicin hydrochloride injection is contraindicated in patients who have shown a hypersensitivity to it.

WARNINGS

Bone Marrow
Daunorubicin hydrochloride is a potent bone marrow suppressant. Suppression will occur in all patients given a therapeutic dose of this drug. Therapy with daunorubicin hydrochloride should not be started in patients with pre-existing drug-induced bone marrow suppression unless the benefit from such treatment warrants the risk. Persistent, severe myelosuppression may result in superinfection or hemorrhage.

Cardiac Effects
Special attention must be given to the potential cardiac toxicity of daunorubicin hydrochloride, particularly in infants and children. Pre-existing heart disease and previous therapy with doxorubicin are co-factors of increased risk of daunorubicin-induced cardiac toxicity and the benefit-to-risk ratio of daunorubicin hydrochloride therapy in such patients should be weighed before starting daunorubicin hydrochloride. In adults, at total cumulative doses less than 550 mg/m^2, acute congestive heart failure is seldom encountered. However, rare instances of pericarditis-myocarditis, not dose-related, have been reported.
In adults, at cumulative doses exceeding 550 mg/m^2, there is an increased incidence of drug-induced congestive heart failure. Based on prior clinical experience with doxorubicin, this limit appears lower, namely 400 mg/m^2, in patients who received radiation therapy that encompassed the heart.
In infants and children, there appears to be a greater susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity compared to that in adults, which is more clearly dose-related. Anthracycline therapy (including daunorubicin) in pediatric patients has been reported to produce impaired left ventricular systolic performance, reduced contractility, congestive heart failure or death. These conditions may occur months to years following cessation of chemotherapy. This appears to be dose-dependent and aggravated by thoracic irradiation. Long-term periodic evaluation of cardiac function in such patients should, thus, be performed. In both children and adults, the total dose of daunorubicin hydrochloride administered should also take into account any previous or concomitant therapy with other potentially cardiotoxic agents or related compounds such as doxorubicin.
There is no absolutely reliable method of predicting the patients in whom acute congestive heart failure will develop as a result of the cardiac toxic effect of daunorubicin hydrochloride. However, certain changes in the electrocardiogram and a decrease in the systolic ejection fraction from pre-treatment baseline may help to recognize those patients at greatest risk to develop congestive heart failure. On the basis of the electrocardiogram, a decrease equal to or greater than 30% in limb lead QRS voltage has been associated with a significant risk of drug-induced cardiomyopathy. Therefore, an electrocardiogram and/or determination of systolic ejection fraction should be performed before each course of daunorubicin hydrochloride. In the event that one or the other of these predictive parameters should occur, the benefit of continued therapy must be weighed against the risk of producing cardiac damage.
Early clinical diagnosis of drug-induced congestive heart failure appears to be essential for successful treatment.

Evaluation of Hepatic and Renal Function
Significant hepatic or renal impairment can enhance the toxicity of the recommended doses of daunorubicin hydrochloride; therefore, prior to administration, evaluation of hepatic function and renal function using conventional clinical laboratory tests is recommended (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section).

Pregnancy
Daunorubicin hydrochloride may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. An increased incidence of fetal abnormalities (parieto-occipital cranioschisis, umbilical hernias, or rachaschisis) and abortions was reported in rabbits at doses of 0.05 mg/kg/day or approximately 1/100th of the highest recommended human dose on a body surface area basis. Rats showed an increased incidence of esophageal, cardiovascular and urogenital abnormalities as well as rib fusions at doses of 4 mg/kg/day or approximately 1/2 the human dose on a body surface area basis. Decreases in fetal birth weight and post-delivery growth rate were observed in mice. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be appraised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

101101

Secondary Leukemias
There have been reports of secondary leukemias in patients exposed to topoisomerase II inhibitors when used in combination with other antineoplastic agents or radiation therapy.

Extravasation at Injection Site
Extravasation of daunorubicin hydrochloride at the site of intravenous administration can cause severe local tissue necrosis (see **ADVERSE REACTIONS** section).

PRECAUTIONS

General
Therapy with daunorubicin hydrochloride requires close patient observation and frequent complete blood-count determinations. Cardiac, renal, and hepatic function should be evaluated prior to each course of treatment.
Appropriate measures must be taken to control any systemic infection before beginning therapy with daunorubicin hydrochloride.
Daunorubicin hydrochloride may transiently impart a red coloration to the urine after administration, and patients should be advised to expect this.

Laboratory Tests
Daunorubicin hydrochloride may induce hyperuricemia secondary to rapid lysis of leukemic cells. As a precaution, allopurinol administration is usually begun prior to initiating antileukemic therapy. Blood uric acid levels should be monitored and appropriate therapy initiated in the event that hyperuricemia develops.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
Daunorubicin hydrochloride, when injected subcutaneously into mice, causes fibrosarcomas to develop at the injection site. When administered to mice three times weekly intraperitoneally, no carcinogenic effect was noted after 18 months of observation. In male rats administered daunorubicin thrice weekly for 6 months, at 1/70th the recommended human dose on a body surface area basis, peritoneal sarcomas were found at 18 months. A single IV dose of daunorubicin administered to rats at 1.6 fold the recommended human dose on a body surface area basis caused mammary adenocarcinomas to appear at 1 year. Daunorubicin was mutagenic *in vitro* (Ames assay, V79 hamster cell assay), and clastogenic *in vitro* (CCRF/CEM human lymphoblasts) and *in vivo* (SCE assay in mouse bone marrow) tests.
In male dogs at a daily dose of 0.25 mg/kg administered intravenously, testicular atrophy was noted at autopsy. Histologic examination revealed total aplasia of the spermatocyte series in the seminiferous tubules with complete aspermatogenesis.

Pregnancy
(See **WARNINGS** section.)

Nursing Mothers
It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from daunorubicin, mothers should be advised to discontinue nursing during daunorubicin therapy.

Elderly
See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations, Geriatric Patients** section.

Pediatric Use
See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations, Pediatric Patients** section and **WARNINGS, Cardiac Effects** section.

Drug Interactions
Use of daunorubicin in a patient who has previously received doxorubicin increases the risk of cardiotoxicity. Daunorubicin hydrochloride should not be used in patients who have previously received the recommended maximum cumulative doses of doxorubicin or daunorubicin hydrochloride. Cyclophosphamide used concurrently with daunorubicin hydrochloride may alter result in increased cardiotoxicity.
Dosage reduction of daunorubicin hydrochloride may be required when used concurrently with other myelosuppressive agents.
Hepatotoxic medications, such as high-dose methotrexate, may impair liver function and increase the risk of toxicity.

ADVERSE REACTIONS

Dose-limiting toxicity includes myelosuppression and cardiotoxicity (see **WARNINGS** section). Other reactions include:
Cutaneous
Reversible alopecia occurs in most patients. Rash, contact dermatitis and urticaria have occurred rarely.

Gastrointestinal
Acute nausea and vomiting occur but are usually mild. Antiemetic therapy may be of some help. Mucositis may occur 3 to 7 days after administration. Diarrhea and abdominal pain have occasionally been reported.

Local
If extravasation occurs during administration, severe local tissue necrosis, severe cellulitis, thrombophlebitis, or painful induration can result.

Acute Reactions
Rarely, anaphylactoid reaction, fever, and chills can occur. Hyperuricemia may occur, especially in patients with leukemia, and serum uric acid levels should be monitored.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration, whenever solution and container permit.

Principles
In order to eradicate the leukemic cells and induce a complete remission, a profound suppression of the bone marrow is usually required. Evaluation of both the peripheral blood and bone marrow is mandatory in the formulation of appropriate treatment plans.
It is recommended that the dosage of daunorubicin hydrochloride injection be reduced in instances of hepatic or renal impairment. For example, using serum bilirubin and serum creatinine as indicators of liver and kidney function, the following dose modifications are recommended:

Serum Bilirubin	Serum Creatinine	Dose Reduction
1.2 to 3 mg%	---	25%
>3 mg%	---	50%
---	>3 mg%	50%

Representative Dose Schedules and Combination for the Approved Indication of Remission Induction in Adult Acute Nonlymphocytic Leukemia:
In Combination
For patients under age 60, daunorubicin hydrochloride injection 45 mg/m^2/day IV on days 1, 2, and 3 of the first course and on days 1, 2 of subsequent courses AND cytosine arabinoside 100 mg/m^2/day IV infusion daily for 7 days for the first course and for 5 days for subsequent courses.
For patients 60 years of age and above, daunorubicin hydrochloride injection 30 mg/m^2/day IV on days 1, 2, and 3 of the first course and on days 1, 2 of subsequent courses AND cytosine arabinoside 100 mg/m^2/day IV infusion daily for 7 days for the first course and for 5 days for subsequent courses. Thus daunorubicin hydrochloride injection dose-reduction is based on a single study and may not be appropriate if optimal supportive care is available.
The attainment of a normal-appearing bone marrow may require up to three courses of induction therapy. Evaluation of the bone marrow following recovery from the previous course of induction therapy determines whether a further course of induction treatment is required.

Representative Dose Schedule and Combination for the Approved Indication of Remission Induction in Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia:
In Combination
Daunorubicin hydrochloride injection 25 mg/m^2 IV on day 1 every week, vincristine 1.5 mg/m^2 IV on day 1 every week, prednisone 40 mg/m^2 PO daily. Generally, a complete remission will be obtained within four such courses of therapy; however, if after four courses the patient is in partial remission, an additional one or, if necessary, two courses may be given in an effort to obtain a complete remission.
In children less than 2 years of age or below 0.5 m^2 body surface area, it has been recommended that the daunorubicin hydrochloride injection dosage calculation should be based on weight (1 mg/kg) instead of body surface area.

Representative Dose Schedules and Combination for the Approved Indication of Remission Induction in Adult Acute Lymphocytic Leukemia:
In Combination
Daunorubicin hydrochloride injection 45 mg/m^2/day IV on days 1, 2, and 3 AND vincristine 2 mg IV on days 1, 8, and 15; prednisone 40 mg/m^2/day PO on days 1 through 22, then tapered between days 22 to 29; L-asparaginase 500 IU/kg/day x 10 days IV on days 22 through 32.
The sterile vial contents provide 20 mg or 50 mg of daunorubicin, with 5 mg of daunorubicin per mL. The desired dose is withdrawn into a syringe containing 10 mL to 15 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP and then injected into the tubing or sidearm in a rapidly flowing IV infusion of 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
Daunorubicin hydrochloride injection should not be administered mixed with other drugs or heparin.

Storage and Handling
Store unopened vials in refrigerator, 2° to 8°C (36° to 46°F). Store prepared solution for infusion at room temperature, 15° to 30°C (59° to 86°F) for up to 24 hours. Contains no preservative. Discard unused portion. **Protect from light.**
If daunorubicin hydrochloride injection contacts the skin or mucosae, the area should be washed thoroughly with soap and water. Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published.[1-7] There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

HOW SUPPLIED

DAUNOrubicin Hydrochloride Injection, 5 mg/mL, is available as a deep red sterile liquid in butyl-rubber-stoppered vials as follows:
NDC 42658-021-01 20 mg, 4 mL per vial, single-dose vials, individually-boxed
NDC 42658-021-02 20 mg, 4 mL per vial, single-dose vials, individually-boxed and then carton of 10.
NDC 42658-019-01 50 mg, 10 mL per vial, single-dose vial, individually-boxed.
To report SUSPECTED ADVERSE REACTION, contact Hisun Pharmaceuticals USA, Inc. at 1-855-554-4786, or the FDA at 1-800-FDA-1088 or **www.fda.gov/medwatch**.
For Product Inquiry call 1-855-554-4786.

REFERENCES

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402.
2. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA*, March 15, 1985.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure – Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis R. Jeffrey, Sc.D., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines and recommendations for safe handling of antineoplastic agents. *Med J Australia* 1: 426–428, 1983.
5. Jones RB, et al. Safe handling of chemotherapeutic agents: A report from the Mount Sinai Medical Center, GA—*A Cancer Journal for Clinicians*, Sept/Oct, 258-263, 1983.
6. American Society of Hospital Pharmacists technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 47: 1033-1049, 1990.
7. OSHA Work Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. *Am J Hosp Pharm* 43: 1193-1204, 1986.

Distributed by:
Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.
Bridgewater, NJ 08807 USA
Manufactured in China
Issued: 08/2020

101101

КОПІЯ ВІРНА
10 СЕР 2020
M. BIOTECH LTD U.K. UNITED KINGDOM
Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

390mm

150mm

Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.
Bridgewater, NJ 08807 USA

DAUNORUBICIN HYDROCHLORIDE INJECTION

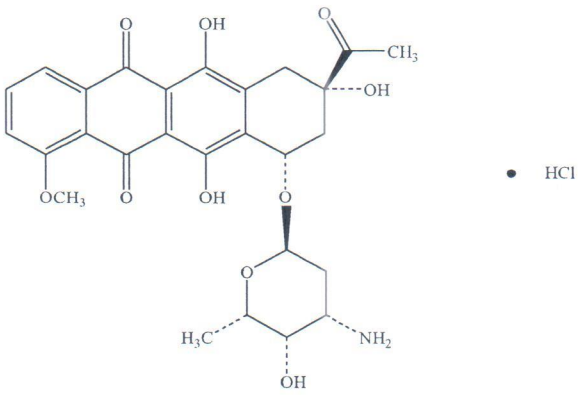
Rx ONLY

WARNINGS

1. Daunorubicin Hydrochloride Injection must be given into a rapidly flowing intravenous infusion. It must never be given by the intramuscular or subcutaneous route. Severe local tissue necrosis will occur if there is extravasation during administration.
2. Myocardial toxicity manifested in its most severe form by potentially fatal congestive heart failure may occur either during therapy or months to years after termination of therapy. The incidence of myocardial toxicity increases after a total cumulative dose exceeding 400 to 550 mg/m^2 in adults, 300 mg/m^2 in children more than 2 years of age, or 10 mg/kg in children less than 2 years of age.
3. Severe myelosuppression occurs when used in therapeutic doses; this may lead to infection or hemorrhage.
4. It is recommended that daunorubicin hydrochloride be administered only by physicians who are experienced in leukemia chemotherapy and in facilities with laboratory and supportive resources adequate to monitor drug tolerance and protect and maintain a patient compromised by drug toxicity. The physician and institution must be capable of responding rapidly and completely to severe hemorrhagic conditions and/or overwhelming infection.
5. Dosage should be reduced in patients with impaired hepatic or renal function.

DESCRIPTION

Daunorubicin hydrochloride is the hydrochloride salt of an anthracycline cytotoxic antibiotic produced by a strain of *Streptomyces coeruleorubidus*. It is provided as a deep red sterile liquid in vials for intravenous administration only. Each mL contains 5 mg daunorubicin (equivalent to 5.34 mg of daunorubicin hydrochloride), 9 mg sodium chloride; sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (to adjust pH), and water for injection, q.s. It has the following structural formula which may be described with the chemical name of (1*S*,3*S*)-3-Acetyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl 3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranoside hydrochloride. Its molecular formula is $C_{27}H_{29}NO_{10}$•HCl with a molecular weight of 563.99. It is a hygroscopic crystalline powder. The pH of a 5 mg/mL aqueous solution is 3 to 4.



CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Daunorubicin has antimitotic and cytotoxic activity through a number of proposed mechanisms of action. Daunorubicin forms complexes with DNA by intercalation between base pairs. It inhibits topoisomerase II activity by stabilizing the DNA-topoisomerase II complex, preventing the religation portion of the ligation-religation reaction that topoisomerase II catalyzes. Single strand and double strand DNA breaks result.

Daunorubicin hydrochloride may also inhibit polymerase activity, affect regulation of gene expression, and produce free radical damage to DNA.

Daunorubicin hydrochloride possesses an antitumor effect against a wide spectrum of animal tumors, either grafted or spontaneous.

M. BIOTECH U.K. UNITED KINGDOM
Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ
КОПІЯ ВІРНА
10 ЧЕР 2015

Pharmacokinetics

General:

Following intravenous injection of daunorubicin hydrochloride, plasma levels of daunorubicin decline rapidly, indicating rapid tissue uptake and concentration. Thereafter, plasma levels decline slowly with a half-life of 45 minutes in the initial phase and 18.5 hours in the terminal phase. By 1 hour after drug administration, the predominant plasma species is daunorubicinol, an active metabolite, which disappears with a half-life of 26.7 hours.

Distribution:

Daunorubicin hydrochloride is rapidly and widely distributed in tissues, with highest levels in the spleen, kidneys, liver, lungs, and heart. The drug binds to many cellular components, particularly nucleic acids. There is no evidence that daunorubicin crosses the blood-brain barrier, but the drug apparently crosses the placenta.

Metabolism and Elimination:

Daunorubicin hydrochloride is extensively metabolized in the liver and other tissues, mainly by cytoplasmic aldo-keto reductases, producing daunorubicinol, the major metabolite which has antineoplastic activity. Approximately 40% of the drug in the plasma is present as daunorubicinol within 30 minutes and 60% in 4 hours after a dose of daunorubicin. Further metabolism via reduction cleavage of the glycosidic bond, 4-O demethylation, and conjugation with both sulfate and glucuronide have been demonstrated. Simple glycosidic cleavage of daunorubicin or daunorubicinol is not a significant metabolic pathway in man. Twenty-five percent of an administered dose of daunorubicin hydrochloride is eliminated in an active form by urinary excretion and an estimated 40% by biliary excretion.

Special Populations

Pediatric Patients:

Although appropriate studies with daunorubicin hydrochloride have not been performed in the pediatric population, cardiotoxicity may be more frequent and occur at lower cumulative doses in children.

Geriatric Patients:

Although appropriate studies with daunorubicin hydrochloride have not been performed in the geriatric population, cardiotoxicity may be more frequent in the elderly. Caution should also be used in patients who have inadequate bone marrow reserves due to old age. In addition, elderly patients are more likely to have age-related renal function impairment, which may require reduction of dosage in patients receiving daunorubicin hydrochloride.

Renal and Hepatic Impairment:

Doses of daunorubicin hydrochloride should be reduced in patients with hepatic and renal impairment. Patients with serum bilirubin concentrations of 1.2 to 3 mg/dL should receive 75% of the usual daily dose and patients with serum bilirubin concentrations greater than 3 mg/dL should receive 50% of the usual daily dose. Patients with serum creatinine concentrations of greater than 3 mg/dL should receive 50% of the usual daily dose (see **WARNINGS, Evaluation of Hepatic and Renal Function**).

Clinical Studies

In the treatment of adult acute nonlymphocytic leukemia, daunorubicin hydrochloride, used as a single agent, has produced complete remission rates of 40 to 50%, and in combination with cytarabine, has produced complete remission rates of 53 to 65%.

The addition of daunorubicin hydrochloride to the two-drug induction regimen of vincristine-prednisone in the treatment of childhood acute lymphocytic leukemia does not increase the rate of complete remission. In children receiving identical CNS prophylaxis and maintenance therapy (without consolidation), there is prolongation of complete remission duration (statistically significant, $p<0.02$) in those children induced with the three drug (daunorubicin-vincristine-prednisone) regimen as compared to two drugs. There is no evidence of any impact of daunorubicin hydrochloride on the duration of complete remission when a consolidation (intensification) phase is employed as part of a total treatment program.

In adult acute lymphocytic leukemia, in contrast to childhood acute lymphocytic leukemia, daunorubicin hydrochloride during induction significantly increases the rate of complete remission, but not remission duration, compared to that obtained with vincristine, prednisone, and L-asparaginase alone. The use of daunorubicin hydrochloride in combination with vincristine, prednisone, and L- asparaginase has produced complete remission rates of 83% in contrast to a 47% remission in patients not receiving daunorubicin hydrochloride.

КОПІЯ ВІРНА
Уповноважений представник
Катерина Федьків
M. BIOTECH U.K. UNITED KINGDOM

INDICATIONS AND USAGE

Daunorubicin hydrochloride injection in combination with other approved anticancer drugs is indicated for remission induction in acute nonlymphocytic leukemia (myelogenous, monocytic, erythroid) of adults and for remission induction in acute lymphocytic leukemia of children and adults.

CONTRAINDICATIONS

Daunorubicin hydrochloride injection is contraindicated in patients who have shown a hypersensitivity to it.

WARNINGS

Bone Marrow

Daunorubicin hydrochloride is a potent bone marrow suppressant. Suppression will occur in all patients given a therapeutic dose of this drug. Therapy with daunorubicin hydrochloride should not be started in patients with pre-existing drug-induced bone marrow suppression unless the benefit from such treatment warrants the risk. Persistent, severe myelosuppression may result in superinfection or hemorrhage.

Cardiac Effects

Special attention must be given to the potential cardiac toxicity of daunorubicin hydrochloride, particularly in infants and children. Pre-existing heart disease and previous therapy with doxorubicin are co-factors of increased risk of daunorubicin-induced cardiac toxicity and the benefit-to-risk ratio of daunorubicin hydrochloride therapy in such patients should be weighed before starting daunorubicin hydrochloride. In adults, at total cumulative doses less than 550 mg/m^2, acute congestive heart failure is seldom encountered. However, rare instances of pericarditis-myocarditis, not dose-related, have been reported.

In adults, at cumulative doses exceeding 550 mg/m^2, there is an increased incidence of drug-induced congestive heart failure. Based on prior clinical experience with doxorubicin, this limit appears lower, namely 400 mg/m^2, in patients who received radiation therapy that encompassed the heart.

In infants and children, there appears to be a greater susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity compared to that in adults, which is more clearly dose-related. Anthracycline therapy (including daunorubicin) in pediatric patients has been reported to produce impaired left ventricular systolic performance, reduced contractility, congestive heart failure or death. These conditions may occur months to years following cessation of chemotherapy. This appears to be dose-dependent and aggravated by thoracic irradiation. Long-term periodic evaluation of cardiac function in such patients should, thus, be performed. In both children and adults, the total dose of daunorubicin hydrochloride administered should also take into account any previous or concomitant therapy with other potentially cardiotoxic agents or related compounds such as doxorubicin.

There is no absolutely reliable method of predicting the patients in whom acute congestive heart failure will develop as a result of the cardiac toxic effect of daunorubicin hydrochloride. However, certain changes in the electrocardiogram and a decrease in the systolic ejection fraction from pre-treatment baseline may help to recognize those patients at greatest risk to develop congestive heart failure. On the basis of the electrocardiogram, a decrease equal to or greater than 30% in limb lead QRS voltage has been associated with a significant risk of drug-induced cardiomyopathy. Therefore, an electrocardiogram and/or determination of systolic ejection fraction should be performed before each course of daunorubicin hydrochloride. In the event that one or the other of these predictive parameters should occur, the benefit of continued therapy must be weighed against the risk of producing cardiac damage.

Early clinical diagnosis of drug-induced congestive heart failure appears to be essential for successful treatment.

Evaluation of Hepatic and Renal Function

Significant hepatic or renal impairment can enhance the toxicity of the recommended doses of daunorubicin hydrochloride; therefore, prior to administration, evaluation of hepatic function and renal function using conventional clinical laboratory tests is recommended (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section).

Pregnancy

Daunorubicin hydrochloride may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. An increased incidence of fetal abnormalities (parieto-occipital cranioschisis, umbilical hernias, or rachischisis) and abortions was reported in rabbits at doses of 0.05 mg/kg/day or approximately 1/100th of the highest recommended human dose on a body surface area basis. Rats showed an increased incidence of esophageal, cardiovascular and urogenital abnormalities as well as rib fusions at doses of 4 mg/kg/day or approximately 1/2 the human dose on a body surface area basis. Decreases in fetal birth weight and post-delivery growth rate were observed in mice. There are no adequate and well-controlled studies in

КОПІЯ ВІРНА
M. BIOTE U.K. UNITED KINGD
Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

Secondary Leukemias

There have been reports of secondary leukemias in patients exposed to topoisomerase II inhibitors when used in combination with other antineoplastic agents or radiation therapy.

Extravasation at Injection Site

Extravasation of daunorubicin hydrochloride at the site of intravenous administration can cause severe local tissue necrosis (see **ADVERSE REACTIONS** section).

PRECAUTIONS

General

Therapy with daunorubicin hydrochloride requires close patient observation and frequent complete blood-count determinations. Cardiac, renal, and hepatic function should be evaluated prior to each course of treatment.

Appropriate measures must be taken to control any systemic infection before beginning therapy with daunorubicin hydrochloride.

Daunorubicin hydrochloride may transiently impart a red coloration to the urine after administration, and patients should be advised to expect this.

Laboratory Tests

Daunorubicin hydrochloride may induce hyperuricemia secondary to rapid lysis of leukemic cells. As a precaution, allopurinol administration is usually begun prior to initiating antileukemic therapy. Blood uric acid levels should be monitored and appropriate therapy initiated in the event that hyperuricemia develops.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Daunorubicin hydrochloride, when injected subcutaneously into mice, causes fibrosarcomas to develop at the injection site. When administered to mice thrice weekly intraperitoneally, no carcinogenic effect was noted after 18 months of observation. In male rats administered daunorubicin thrice weekly for 6 months, at 1/70th the recommended human dose on a body surface area basis, peritoneal sarcomas were found at 18 months. A single IV dose of daunorubicin administered to rats at 1.6 fold the recommended human dose on a body surface area basis caused mammary adenocarcinomas to appear at 1 year. Daunorubicin was mutagenic *in vitro* (Ames assay, V79 hamster cell assay), and clastogenic *in vitro* (CCRFCEM human lymphoblasts) and *in vivo* (SCE assay in mouse bone marrow) tests.

In male dogs at a daily dose of 0.25 mg/kg administered intravenously, testicular atrophy was noted at autopsy. Histologic examination revealed total aplasia of the spermatocyte series in the seminiferous tubules with complete aspermatogenesis.

Pregnancy

(See **WARNINGS** section.)

Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from daunorubicin, mothers should be advised to discontinue nursing during daunorubicin therapy.

Elderly

See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations, Geriatric Patients** section.

Pediatric Use

See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations, Pediatric Patients** section and **WARNINGS, Cardiac Effects** section.

Drug Interactions

КОПІЯ ВІРНА
M. BIO U.K. UNITED KINGD
Уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

Use of daunorubicin in a patient who has previously received doxorubicin increases the risk of cardiotoxicity. Daunorubicin hydrochloride should not be used in patients who have previously received the recommended maximum cumulative doses of doxorubicin or daunorubicin hydrochloride. Cyclophosphamide used concurrently with daunorubicin hydrochloride may also result in increased cardiotoxicity.

Dosage reduction of daunorubicin hydrochloride may be required when used concurrently with other myelosuppressive agents.

Hepatotoxic medications, such as high-dose methotrexate, may impair liver function and increase the risk of toxicity.

ADVERSE REACTIONS

Dose-limiting toxicity includes myelosuppression and cardiotoxicity (see **WARNINGS** section). Other reactions include:

Cutaneous

Reversible alopecia occurs in most patients. Rash, contact dermatitis and urticaria have occurred rarely.

Gastrointestinal

Acute nausea and vomiting occur but are usually mild. Antiemetic therapy may be of some help. Mucositis may occur 3 to 7 days after administration. Diarrhea and abdominal pain have occasionally been reported.

Local

If extravasation occurs during administration, severe local tissue necrosis, severe cellulitis, thrombophlebitis, or painful induration can result.

Acute Reactions

Rarely, anaphylactoid reaction, fever, and chills can occur. Hyperuricemia may occur, especially in patients with leukemia, and serum uric acid levels should be monitored.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration, whenever solution and container permit.

Principles

In order to eradicate the leukemic cells and induce a complete remission, a profound suppression of the bone marrow is usually required. Evaluation of both the peripheral blood and bone marrow is mandatory in the formulation of appropriate treatment plans.

It is recommended that the dosage of daunorubicin hydrochloride injection be reduced in instances of hepatic or renal impairment. For example, using serum bilirubin and serum creatinine as indicators of liver and kidney function, the following dose modifications are recommended:

Serum Bilirubin	Serum Creatinine	Dose Reduction
1.2 to 3 mg%	—	25%
>3 mg%	—	50%
—	>3 mg%	50%

Representative Dose Schedules and Combination for the Approved Indication of Remission Induction in Adult Acute Nonlymphocytic Leukemia:

In Combination

For patients under age 60, daunorubicin hydrochloride injection 45 mg/m^2/day IV on days 1, 2, and 3 of the first course and on days 1, 2 of subsequent courses AND cytosine arabinoside 100 mg/m^2/day IV infusion daily for 7 days for the first course and for 5 days for subsequent courses.

For patients 60 years of age and above, daunorubicin hydrochloride injection 30 mg/m^2/day IV on days 1, 2, and 3 of the first course and on days 1, 2 of subsequent courses AND cytosine arabinoside 100 mg/m^2/day IV infusion daily for 7 days for the first course and for 5 days for subsequent courses. This daunorubicin hydrochloride injection dose-reduction is based on a single study and may not be appropriate if optimal supportive care is available.

The attainment of a normal-appearing bone marrow may require up to three courses of induction therapy. Evaluation of the bone marrow following recovery from the previous course of induction therapy determines whether a further course

КОПІЯ ВІРНА
M.BIO U.K UNITED KING
Уповноваженим представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

of induction treatment is required.

Representative Dose Schedule and Combination for the Approved Indication of Remission Induction in Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia:

In Combination

Daunorubicin hydrochloride injection 25 mg/m^2 IV on day 1 every week, vincristine 1.5 mg/m^2 IV on day 1 every week, prednisone 40 mg/ m^2 PO daily. Generally, a complete remission will be obtained within four such courses of therapy; however, if after four courses the patient is in partial remission, an additional one or, if necessary, two courses may be given in an effort to obtain a complete remission.

In children less than 2 years of age or below 0.5 m^2 body surface area, it has been recommended that the daunorubicin hydrochloride injection dosage calculation should be based on weight (1 mg/kg) instead of body surface area.

Representative Dose Schedules and Combination for the Approved Indication of Remission Induction in Adult Acute Lymphocytic Leukemia:

In Combination

Daunorubicin hydrochloride injection 45 mg/m^2/day IV on days 1, 2, and 3 AND vincristine 2 mg IV on days 1, 8, and 15; prednisone 40 mg/ m^2/day PO on days 1 through 22, then tapered between days 22 to 29; L-asparaginase 500 IU/kg/day x 10 days IV on days 22 through 32.

The sterile vial contents provide 20 mg or 50 mg of daunorubicin, with 5 mg of daunorubicin per mL. The desired dose is withdrawn into a syringe containing 10 mL to 15 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP and then injected into the tubing or sidearm in a rapidly flowing IV infusion of 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Daunorubicin hydrochloride injection should not be administered mixed with other drugs or heparin.

Storage and Handling

Store unopened vials in refrigerator, 2° to 8°C (36° to 46°F). Store prepared solution for infusion at room temperature, 15° to 30°C (59° to 86°F) for up to 24 hours. Contains no preservative. Discard unused portion. **Protect from light.**

If daunorubicin hydrochloride injection contacts the skin or mucosae, the area should be washed thoroughly with soap and water. Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published.[1-7] There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

HOW SUPPLIED

DAUNOrubicin Hydrochloride Injection, 5 mg/mL, is available as a deep red sterile liquid in butyl-rubber-stoppered vials as follows:

NDC 42658-021-01 20 mg, 4 mL per vial, single-dose vials; individually-boxed.

NDC 42658-021-02 20 mg, 4 mL per vial, single-dose vials; individually-boxed and then carton of 10.

NDC 42658-019-01 50 mg, 10 mL per vial, single-dose vial; individually-boxed.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTION, contact Hisun Pharmaceuticals USA, Inc. at 1-855-554-4786, or the FDA at 1-800-FDA-1088 or **www.fda.gov/medwatch**.

For Product Inquiry call 1-855-554-4786.

REFERENCES

1.Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402.

2.AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA*, March 15, 1985.

3.National Study Commission on Cytotoxic Exposure—Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis R Jeffrey, Sc.D., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.

4.Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines and recommendations for safe handling of antineoplastic agents. *Med J Australia* 1:426-428, 1983.

5.Jones RB, et al: Safe handling of chemotherapeutic agents: A report from the Mount Sinai Medical Center, Ca—*A Cancer Journal for Clinicians* Sept/Oct, 258-263, 1983.

6.American Society of Hospital Pharmacists technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am*

КОПІЯ ВІРНА

M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM

уповноважений представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

J Hosp Pharm 47:1033-1049, 1990.

7.OSHA Work Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. *Am J Hosp Pharm* 43:1193-1204, 1986.

Distributed by:
Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.
Bridgewater, NJ 08807 USA
Manufactured in China
Issued: 08/2020

КОПІЯ ВІРНА

M. BIOTECH LTD U.K. UNITED KINGD

уповноважений представник КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ