

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE DAUNORUBICINA
Forma farmacéutica:	Liofilizado para solución inyectable IV
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio transparente y 1 ampolleta de vidrio transparente con cloruro de sodio con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MANA PHARMA S.L, Madrid, España.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):	KWALITY PHARMACEUTICAL LIMITED, Kangra, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	029-22D2
Fecha de Inscripción:	25 de mayo de 2022.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Clorhidrato de daunorubicina	20,0 mg
Cada ampolleta de diluyente contiene:	
Cloruro de sodio 0,9%	10 mL
Manitol	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

La daunorubicina está indicada para lo siguiente:

Inducir remisiones de leucemias mielógenas y linfocíticas agudas. Para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda y la leucemia mieloide aguda en niños, como parte de un régimen combinado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a las antraciclinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La daunorrubicina no debe utilizarse en pacientes:

Expuesto recientemente a, o con varicela o herpes zoster existentes.

Con mielosupresión persistente

Con infección grave

Con insuficiencia renal o hepática grave

Con insuficiencia miocárdica

Haber tenido un infarto de miocardio reciente

Con arritmias severas

No administrar por vía intramuscular.

No se debe usar clorhidrato de daunorrubicina si la dosis más alta acumulada de clorhidrato de daunorrubicina (500-600 mg/m² en adultos, 300 mg/m² en niños de 2 años o más, 10 mg/kg de peso corporal en niños menores de 2 años) u otro cardiotóxico ya se ha administrado antraciclina previamente, ya que de lo contrario aumenta notablemente el peligro de daño cardíaco potencialmente mortal.

Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias especiales

Cuando se manipule clorhidrato de daunorrubicina, se debe evitar todo contacto con la piel y las membranas mucosas. Deben observarse mayores precauciones de seguridad para los médicos y el personal de enfermería debido a la acción potencialmente mutagénica y cancerígena del clorhidrato de daunorrubicina. También se recomienda especial precaución para el contacto con excrementos y vómitos de pacientes, ya que pueden contener daunorrubicina o un metabolito activo. No se debe permitir que el personal embarazada entre en contacto con citostáticos.

Precauciones de uso

La daunorrubicina debe usarse bajo la dirección de un médico versado en el manejo de la leucemia aguda y la quimioterapia citotóxica. El estado hematológico de los pacientes debe controlarse periódicamente.

Las contraindicaciones relativas son pancitopenia de alto grado o leucocitopenia/trombocitopenia aislada.

Otras contraindicaciones relativas son arritmias cardíacas graves, en particular taquicardias ventriculares o arritmias con efectos hemodinámicos clínicamente relevantes e insuficiencia cardíaca clínicamente manifiesta, incluso en la historia, infarto de miocardio, trastornos graves de los riñones y el hígado, embarazo y mal estado general del paciente. El médico tratante debe sopesar los beneficios y riesgos y decidir, en cada caso individual, sobre el tratamiento.

Las infecciones no controladas, especialmente las enfermedades virales (Herpes zoster) pueden convertirse en exacerbaciones potencialmente mortales después de la administración de clorhidrato de daunorrubicina debido a su efecto inmunosupresor.

Se debe tener especial precaución en pacientes con radioterapia previa, concurrente o planificada. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de reacciones locales en el área de radiación (fenómenos de recuerdo) durante el tratamiento con clorhidrato de daunorrubicina. Una radiación precedente del mediastino aumenta la cardiotoxicidad del clorhidrato de daunorrubicina.

Los pacientes deben recuperarse de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico anterior (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con daunorrubicina.

Sistema hematopoyético

Después de la administración de una dosis terapéutica, se producirá mielosupresión en todos los pacientes. La supresión reversible de la médula ósea se desarrolla de forma dependiente de la dosis y consiste principalmente en leucopenia, granulocitopenia (neutropenia) y trombocitopenia. La anemia ocurre más raramente. El punto más bajo se alcanza de 8 a 10 días después de comenzar la terapia. La recuperación generalmente ocurre de 2 a 3 semanas después de la última inyección. Para evitar complicaciones mielotóxicas, es necesario un control cuidadoso del hemograma antes y durante el tratamiento, con especial atención a los leucocitos, granulocitos, plaquetas y eritrocitos. Fiebre, infecciones, sepsis, shock séptico, hemorragias e hipoxia tisular pueden ocurrir como secuelas de la mielosupresión e incluso pueden conducir a la muerte. Se debe garantizar que una infección grave y/o un episodio hemorrágico puedan ser tratados de forma rápida y eficaz. La mielosupresión puede requerir un tratamiento intensivo de apoyo.

Leucemia secundaria Se ha notificado leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluida la daunorrubicina. La leucemia secundaria es más común cuando dichos fármacos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, en combinación con radioterapia, cuando los pacientes han recibido un tratamiento previo intenso con fármacos citotóxicos o cuando se han aumentado las dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

Cardiotoxicidad

El daño al miocardio es uno de los principales riesgos del tratamiento con clorhidrato de daunorrubicina. El daño miocárdico tóxico por clorhidrato de daunorrubicina puede ocurrir de dos formas. El "tipo agudo" independiente de la dosis se manifiesta por arritmias supraventriculares (taquicardia sinusal, contracciones ventriculares prematuras, bloqueo AV) y/o anomalías ECG no específicas (cambios en la onda ST-T, complejo QRS de bajo voltaje, ondas T). También se han notificado angina de pecho, infarto de miocardio, fibrosis endomiocárdica, pericarditis/miocarditis. En el "tipo tardío", se puede desarrollar una miocardiopatía congestiva, especialmente después de altas dosis acumulativas de clorhidrato de daunorrubicina. A veces, esto ocurre durante la terapia, pero con frecuencia también solo meses o años después de completar el tratamiento y se manifiesta clínicamente por insuficiencia cardíaca global, que ocasionalmente conduce a la muerte por insuficiencia cardíaca aguda. La gravedad y la frecuencia de estos efectos secundarios dependen de la dosis acumulada de clorhidrato de daunorrubicina. Por lo tanto, se recomienda un control cuidadoso de la función cardíaca antes, durante y después del tratamiento para identificar el riesgo de complicaciones cardíacas lo antes posible. Para la monitorización rutinaria los medios más adecuados son el ECG y la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (UCG, MUGA scan).

La dosis umbral para adultos es de unos 550 mg/m², para niños mayores de dos años de unos 300 mg/m² y para niños menores de 2 años de unos 10 mg/kg de peso corporal.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en el área mediastínica/pericárdica, terapia previa con otras antraciclinas o antracenedionas, y uso concomitante de fármacos con

la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca o fármacos cardiotóxicos (p. ej., trastuzumab). Las antraciclinas, incluida la daunorrubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que se controle de cerca la función cardíaca del paciente. Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como trastuzumab, también pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. En estas condiciones, la dosis acumulada total de 400 mg/m² en adultos sólo debe superarse con extrema precaución.

Los pacientes de edad avanzada, los pacientes con antecedentes de cardiopatía o hipertensión arterial manifiesta y la irradiación torácica corren un mayor riesgo, al igual que los niños.

En estas condiciones, no se debe exceder una dosis total acumulada de 400 mg/m² en adultos. Debido a un mayor riesgo de daño miocárdico en niños y adolescentes, en estos casos se recomienda la observación de seguimiento cardiológico a largo plazo.

Varios estudios a largo plazo en niños también sugieren que después del tratamiento con antraciclinas pueden ocurrir miocardiopatías congestivas con una latencia de muchos años y un curso gradual.

En comparación con los adultos, las dosis totales acumulativas ya más bajas probablemente conduzcan a una disfunción cardíaca clínicamente relevante. Una publicación de Steinhert et al. (JAMA, 25 de septiembre de 1991 – Vol 266, no. 12) describe los efectos secundarios cardiotóxicos a largo plazo de la doxorubicina y el clorhidrato de daunorrubicina en 201 niños tratados. Los pacientes recibieron una dosis total acumulada de doxorubicina y/o clorhidrato de daunorrubicina entre 200 y 1275 mg/m² (mediana de 450 mg/m²), en parte también radiación mediastínica. Los tratamientos tuvieron lugar hace 4 a 20 años (mediana de 7 años). Se supuso que la cardiotoxicidad de la doxorubicina era comparable a la del clorhidrato de daunorrubicina. Se observó un deterioro de la función de bombeo cardíaco si se determinaba que la fracción de acortamiento en el ecocardiograma era <29 % o la fracción de eyección en el ventriculograma con radionúcleidos <50 % o se observaba una disminución con el ejercicio físico. La incidencia de deterioro de la función cardíaca fue del 11 % cuando la dosis acumulada de antraciclina fue inferior a 400 mg/m², del 28 % con una dosis entre 400 mg y 599 mg/m² y del 47 % con una dosis entre 600 y 799 mg/m² y del 100 % en siete pacientes que habían recibido más de 800 mg/m². La radiación adicional aumentó la incidencia de disfunción cardíaca en cada etapa de dosis. 9 de los 201 pacientes examinados experimentaron además síntomas cardíacos en forma de insuficiencia cardíaca, trastornos de la conducción y arritmias. En 4 de los 9 pacientes afectados, los síntomas aparecieron por primera vez entre 12 y 18 años después de finalizar la quimioterapia.

Función hepática y renal

El clorhidrato de daunorrubicina se metaboliza predominantemente en el hígado y se excreta por la bilis. Para evitar complicaciones, se recomienda controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de daunorrubicina. El deterioro de la función hepática requiere una reducción de la dosis, que se basa en el nivel de bilirrubina sérica.

La función renal alterada también puede inducir un aumento de la toxicidad. Por tanto, se debe controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

La daunorrubicina se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de hiperuricemia (p. ej., en presencia de gota, urato y cálculos renales), infiltración de células tumorales en la médula ósea y en pacientes con reservas inadecuadas de médula ósea debido a fármacos citotóxicos o radioterapia previos. La dosis acumulada de daunorrubicina debe limitarse a 400 mg/m² cuando se haya administrado previamente radioterapia al mediastino. La dosis

de daunorrubicina no debe repetirse en presencia de depresión de la médula ósea o ulceración bucal.

La hiperuricemia y la nefropatía por ácido úrico pueden ocurrir como consecuencia de la muerte masiva de las células leucémicas con posible deterioro de la función renal, especialmente en presencia de recuentos de glóbulos blancos elevados antes del tratamiento. La extensión depende de la masa tumoral total. La administración profiláctica de alopurinol es necesaria en el tratamiento de la leucemia aguda (primer ciclo) para evitar el daño de los túbulos con insuficiencia renal por las razones anteriores. Puede inducirse el desarrollo de un síndrome nefrótico. Los niveles de ácido úrico en sangre, potasio, fosfato de calcio y creatinina deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/Mayor susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la daunorrubicina, puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben daunorrubicina. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Desórdenes gastrointestinales

La daunorrubicina puede causar náuseas y vómitos. Las náuseas y los vómitos intensos pueden producir deshidratación. Las náuseas y los vómitos pueden prevenirse o aliviarse mediante la administración de una terapia antiemética adecuada.

La mucositis/estomatitis generalmente aparece temprano después de la administración del fármaco y, si es grave, puede progresar en unos pocos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso a la tercera semana de tratamiento.

Se han observado casos de colitis, enterocolitis y enterocolitis neutropénica (tiflitis) en pacientes tratados con daunorrubicina. Se recomienda la interrupción del tratamiento y el tratamiento médico adecuado de inmediato.

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio

Después de la administración de paravasal se producirá irritación local y, dependiendo de la cantidad involucrada, celulitis severa, ulceración dolorosa y necrosis tisular. En algunas circunstancias pueden requerir intervención quirúrgica. El daño tisular irreversible es posible. También puede ocurrir flebitis local, tromboflebitis y/o esclerosis/fleboesclerosis venosa, especialmente si se inyecta clorhidrato de daunorrubicina en vasos pequeños o repetidamente en la misma vena. El riesgo de flebitis/tromboflebitis se puede minimizar siguiendo los procedimientos recomendados en la sección.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La alopecia completa que afecta el crecimiento de la barba y el cuero cabelludo, las axilas y el vello púbico ocurre casi siempre con dosis completas de daunorrubicina. Este efecto secundario puede causar angustia a los pacientes, pero generalmente es reversible, con la regeneración del cabello, que generalmente ocurre dentro de los dos o tres meses posteriores a la finalización de la terapia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

El clorhidrato de daunorrubicina inhibe la fertilidad. Puede ocurrir amenorrea y azoospermia. La gravedad depende de la dosis. Son posibles los trastornos irreversibles de la fertilidad.

Se debe tener cuidado para evitar la extravasación durante la administración intravenosa. Deben tomarse todas las medidas para evitar el tejido y los vendajes. Enrojecimiento facial

o estrías eritematosas a lo largo de las venas indican una inyección demasiado rápida. Si se sospecha necrosis tisular, la infusión debe detenerse inmediatamente y reanudarse en otra vena. Cuando se haya producido una extravasación, se debe intentar aspirar el líquido a través de la aguja. El área afectada puede ser inyectada con hidrocortisona. También se puede inyectar bicarbonato de sodio (5 ml de una solución al 8,4 % p/v) con la esperanza de que, a través del cambio de pH, el fármaco se hidrolice. Se debe buscar la opinión de un cirujano plástico, ya que es posible que se requiera un injerto de piel.

La aplicación de bolsas de hielo puede ayudar a disminuir las molestias locales y también a prevenir la extensión. Luego se debe realizar una aplicación generosa de crema con corticosteroides y vendar el área con una gasa estéril.

Infecciones e infestaciones

Cada paciente debe someterse a un examen clínico y bacteriológico para determinar si hay infección; cualquier infección debe eliminarse adecuadamente antes del tratamiento con daunorrubicina, ya que podría deprimir la médula ósea hasta el punto en que los agentes antiinfecciosos ya no serían efectivos. Si durante el tratamiento con daunorrubicina un paciente presenta fiebre (independientemente del recuento de neutrófilos), se debe iniciar un tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Si hay instalaciones disponibles, los pacientes deben ser tratados en un ambiente libre de gérmenes o, cuando no sea posible, se deben emplear precauciones asépticas y enfermería de barrera inversa.

La terapia antiinfecciosa debe emplearse en presencia de infección sospechada o confirmada y durante una fase de aplasia. Debe continuarse durante algún tiempo después de que la médula se haya regenerado. También se debe tener cuidado en pacientes con riesgo de infección.

Hematología

La daunorrubicina puede producir supresión de la médula ósea. La daunorrubicina debe administrarse con precaución cuando el recuento de neutrófilos sea $<1.500/\text{mm}^3$. Se ha notificado neutropenia febril cuando se administra daunorrubicina en combinación con otros tratamientos antineoplásicos.

Se recomienda el control de los hemogramas antes y durante el tratamiento con daunorrubicina, y las anomalías hematológicas deben tratarse con prontitud.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES, también conocido como Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible, RPLS)

Se han notificado casos de PRES con daunorrubicina utilizada en quimioterapia combinada. PRES es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Puede haber hipertensión de leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. En pacientes con PRES, se debe considerar la interrupción del tratamiento con daunorrubicina.

Neoplasias malignas secundarias

Se han notificado neoplasias malignas secundarias cuando se administró daunorrubicina en combinación con otros tratamientos antineoplásicos que se sabe que están asociados con neoplasias malignas secundarias. Pueden ocurrir neoplasias malignas secundarias (incluida la leucemia) durante el tratamiento con daunorrubicina, o varios meses o años después de finalizar el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados por neoplasias malignas secundarias

Efectos indeseables:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Insuficiencia de la médula ósea, leucopenia, anemia, granulocitopenia (neutropenia), trombocitopenia Frecuencia no conocida: se ha notificado neutropenia febril, incluso con desenlace mortal.
Infecciones e infestaciones	*Infecciones graves (incluyendo sepsis, shock séptico y neumonía)
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia y reacciones anafilactoides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación, síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia aguda
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida: Se ha notificado el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES, también conocido como Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible, RPLS), incluso con desenlaces mortales.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Se han informado neoplasias malignas secundarias, incluida la leucemia, en asociación con daunorrubicina cuando se usa en combinación con otros tratamientos antineoplásicos que se sabe que están asociados con neoplasias malignas secundarias.
Trastornos cardiacos	Miocardiopatía (manifestada clínicamente por disnea, cianosis, edema dependiente [periférico, cardíaco], hepatomegalia, ascitis, derrame pleural e insuficiencia cardíaca congestiva manifiesta), fibrosis endomiocárdica, isquemia miocárdica (angina) e infarto de miocardio, pericarditis/miocarditis, taquiarritmias
	supraventriculares (como como taquicardia sinusal, contracciones ventriculares prematuras, bloqueo cardíaco)
Trastornos vasculares	Choque, hemorragia, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoxia tisular
Desórdenes gastrointestinales	Mucositis/estomatitis (dolor o sensación de quemazón, eritema, erosiones-ulceraciones, sangrado, infecciones), esofagitis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, colitis incluyendo enterocolitis neutropénica (tiflitis), enterocolitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (reversible), dermatitis de contacto, eritema, hipersensibilidad a la piel irradiada ("reacción de recuerdo de la radiación"), prurito, erupción cutánea, hiperpigmentación de la piel y las uñas, urticaria
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, nefropatía por ácido úrico, coloración roja de la orina durante 1 a 2 días después de la administración
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea, azoospermia
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	aplasia
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Muerte, hiperpirexia fulminante, extravasación perivenosa (dolor local inmediato/sensación de quemazón, celulitis severa, ulceración dolorosa y necrosis tisular), esclerosis venosa/fleboesclerosis, tromboflebitis, flebitis local, dolor, fiebre, escalofríos
Investigaciones	Anomalías en el ECG (como cambios de onda ST-T no específicos, complejo QRS de bajo voltaje, ondas T), elevaciones transitorias de la bilirrubina sérica, aspartato aminotransferasa (AST) y concentraciones de fosfatasa alcalina

* que a veces puede ser fatal

Depresión de la médula ósea

En todos los pacientes, la función de la médula ósea se verá deprimida por el tratamiento con daunorrubicina y, en una proporción variable de casos, se desarrollará una aplasia grave. La consecuencia puede incluir infección grave e infección oportunista

La leucopenia suele ser más importante que la trombocitopenia. El punto más bajo de la leucopenia generalmente ocurre entre 10 y 14 días y la recuperación ocurre gradualmente durante las próximas 1 a 2 semanas. La depresión de la médula ósea debe anticiparse en todos los casos eliminando la infección antes del tratamiento, aislando al paciente de la infección durante el tratamiento y mediante terapia de apoyo. Esto incluye la administración continua de agentes antiinfecciosos, la administración de plasma rico en plaquetas o transfusión de sangre entera fresca y, en algunas circunstancias, la transfusión de concentrados de glóbulos blancos.

La destrucción rápida de un gran número de células leucémicas puede provocar un aumento del ácido úrico o de la urea en sangre, por lo que es una buena precaución controlar estas concentraciones tres o cuatro veces por semana durante la primera semana de tratamiento. Se deben administrar líquidos y utilizar alopurinol en casos graves para prevenir el desarrollo de hiperuricemia.

Los pacientes con enfermedades del corazón no deben ser tratados con este fármaco potencialmente cardiotoxico. La cardiotoxicidad, si ocurre, es probable que sea anunciada por una taquicardia persistente, dificultad para respirar, hinchazón de los pies y las extremidades inferiores o por cambios menores en el electrocardiograma y, por esta razón, se debe realizar un examen electrocardiográfico a intervalos regulares durante el tratamiento. La cardiotoxicidad generalmente aparece dentro de 1 a 6 meses después del inicio de la terapia. Puede desarrollarse repentinamente y no ser detectado por ECG de rutina. Puede ser irreversible y fatal, pero responde al tratamiento si se detecta a tiempo.

El riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva aumenta significativamente cuando la dosis total acumulada supera los 600 mg/m² en adultos, 300 mg/m² en niños mayores de 2 años o 10 mg/kg en niños menores de 2 años.

La cardiotoxicidad puede ser más frecuente en niños y ancianos. La dosificación debe modificarse si se utiliza una terapia farmacológica cardiotoxica previa o concomitante.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta algún efecto adverso, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto

Posología y modo de administración:

Adultos: 40 - 60 mg/m² en días alternos por un ciclo de hasta tres inyecciones para la inducción de remisiones.

Leucemia mielógena aguda: La dosis recomendada es de 45 mg/m² Leucemia linfocítica aguda: La dosis recomendada es de 45 mg/m²

Población pediátrica: La dosis de daunorrubicina para niños (mayores de 2 años) generalmente se calcula en función del área de superficie corporal y se ajusta para cumplir con los requisitos individuales de cada paciente, en función de la respuesta clínica y el estado hematológico de los pacientes. Los cursos pueden repetirse después de 3 a 6 semanas.

Se deben consultar los protocolos y guías especializados actuales para el régimen de tratamiento apropiado.

Para niños mayores de 2 años, la dosis acumulada máxima es de 300 mg/m².

Para niños menores de 2 años (o menos de 0,5 m² de superficie corporal), la dosis acumulada máxima es de 10 mg/kg.

Ancianos: La daunorrubicina debe usarse con precaución en pacientes con reservas inadecuadas de médula ósea debido a la edad avanzada. Se recomienda una reducción de hasta un 50% en la dosis.

El número de inyecciones necesarias varía mucho de un paciente a otro y debe determinarse en cada caso según la respuesta y la tolerancia.

La daunorrubicina debe administrarse con precaución cuando el recuento de neutrófilos sea <1.500/mm³. Se debe considerar la reducción de la dosis de daunorrubicina en caso de neutropenia grave.

La dosis debe reducirse en pacientes con función hepática o renal alterada. Se recomienda una reducción del 25% en pacientes con concentraciones séricas de bilirrubina de 20 - 50 µmol/l o creatinina de 105 - 265 µmol/l. Se recomienda una reducción del 50% en casos con concentraciones séricas de bilirrubina superiores a 50 µmol/l o creatinina superiores a 265 µmol/l.

La daunorrubicina es extremadamente irritante para los tejidos y solo puede administrarse por vía intravenosa después de la dilución. La daunorrubicina debe administrarse a través de una vena grande y la infusión debe mantenerse fluyendo libremente. Cuando se administran una segunda o subsiguientes inyecciones, las dosis y los intervalos de tiempo dependen del efecto de las dosis anteriores y deben ser objeto de cuidadosa deliberación, examen de la sangre periférica y, en algunas circunstancias, de la médula ósea.

El efecto de la daunorrubicina en el proceso de la enfermedad y en los precursores sanguíneos normales no se puede predecir con exactitud para ningún caso en particular. La diferencia entre un tratamiento incompleto, una remisión satisfactoria y una sobredosificación con posible aplasia irreversible de la médula ósea depende de la correcta elección de la posología, los intervalos de tiempo y el número total de dosis.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Dado que el clorhidrato de daunorrubicina se usa en la mayoría de los casos como parte de una terapia combinada con otros citostáticos, la toxicidad total puede verse potenciada, particularmente con respecto a la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal.

El uso concomitante de clorhidrato de daunorrubicina y otras sustancias cardiotoxicas, o una radioterapia del mediastino, aumenta la cardiotoxicidad del clorhidrato de daunorrubicina. Por lo tanto, al igual que con la administración concomitante de otras sustancias cardioactivas (p. ej., antagonistas del calcio), se requiere una supervisión especialmente cuidadosa de la función cardíaca durante todo el tratamiento. Si los pacientes fueron (pre)tratados con medicamentos que influyen en la función de la médula ósea (por ejemplo, citostáticos, sulfonamidas, cloranfenicol, difenilhidantoína, derivados de amidopirina, agentes antirretrovirales), se debe tener en cuenta la posibilidad de un trastorno marcado de la hematopoyesis. La dosis de clorhidrato de daunorrubicina debe modificarse si es necesario. Si se combina con otros citostáticos (por ejemplo, citarabina, ciclofosfamida), los efectos tóxicos de la terapia con clorhidrato de daunorrubicina pueden verse potenciados.

El clorhidrato de daunorrubicina se metaboliza principalmente en el hígado; cada medicamento acompañante que influya en la función hepática también puede influir en el metabolismo o la farmacocinética del clorhidrato de daunorrubicina y, como consecuencia, influir en la eficacia y/o toxicidad. La combinación de clorhidrato de daunorrubicina con medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., metotrexato) puede provocar un aumento de la toxicidad de la sustancia debido a la alteración del metabolismo hepático y/o la excreción biliar del clorhidrato de daunorrubicina. Esto puede resultar en una potenciación de los efectos secundarios.

Tras la administración simultánea de otros citostáticos, aumenta el riesgo de incidencia de efectos secundarios gastrointestinales. Los medicamentos que provocan una excreción retardada de ácido úrico (p. ej., sulfonamidas, ciertos diuréticos) pueden potenciar la hiperuricemia con el uso concomitante de clorhidrato de daunorrubicina.

En general, debe tenerse en cuenta que la ingesta y la absorción de los medicamentos complementarios orales pueden verse considerablemente influenciadas por una mucositis oral y gastrointestinal que se presenta con frecuencia en asociación con una quimioterapia intensiva que contiene clorhidrato de daunorrubicina.

En asociación con la ingesta concomitante de sustancias inhibidoras de la agregación de trombocitos (p. ej., ácido acetilsalicílico), debe preverse una mayor tendencia al sangrado en pacientes trombocitopénicos.

No se deben realizar vacunaciones con patógenos viables durante la terapia con clorhidrato de daunorrubicina.

Incompatibilidades

La solución reconstituida es incompatible con la inyección de heparina sódica y el fosfato sódico de dexametasona

Embarazo y Lactancia.

Fertilidad y medidas anticonceptivas

La daunorrubicina podría inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los hombres deben recibir asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento con daunorrubicina debido a la posibilidad de infertilidad irreversible.

Los hombres en tratamiento con daunorrubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con daunorrubicina. Para las mujeres que desean quedar embarazadas después de completar el tratamiento con daunorrubicina, también se recomienda la asesoría genética.

El embarazo

La daunorrubicina atraviesa la placenta y los experimentos en animales han demostrado que es mutagénica, cancerígena y teratogénica.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Como la mayoría de los otros medicamentos contra el cáncer, la daunorrubicina ha mostrado potencial embriotóxico, teratogénico, mutagénico y carcinogénico en animales. No hay datos o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de daunorrubicina en mujeres embarazadas, aunque algunas mujeres que recibieron daunorrubicina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo dieron a luz bebés aparentemente normales.

Según datos experimentales, el fármaco debe ser considerado como una causa potencial de malformaciones fetales cuando se administra a una mujer embarazada. No se debe utilizar daunorrubicina durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con daunorrubicina y justifique el riesgo potencial para el feto. Se debe informar a las mujeres en edad fértil que deben recibir tratamiento con daunorrubicina del riesgo potencial para el feto y se les debe aconsejar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento. Si el medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, se debe informar a la mujer sobre el peligro potencial para el feto. También se debe utilizar la posibilidad de asesoramiento genético. En cualquier caso, se recomienda exploración cardiológica y hemograma en fetos y recién nacidos de madres que recibieron tratamiento con daunorrubicina durante el embarazo.

Amamantamiento

Se desconoce si la daunorrubicina/metabolitos se excretan en la leche humana; otras antraciclinas se excretan en la leche materna. La daunorrubicina está contraindicada durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han observado confusión, convulsiones y alteraciones visuales en pacientes tratados con terapia de combinación con daunorrubicina. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes del posible impacto de los efectos adversos sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas, y se les debe recomendar que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan estos efectos adversos durante el tratamiento.

Sobredosis:

Sobredosis e intoxicación

Dosis únicas muy altas de clorhidrato de daunorrubicina pueden causar degeneración miocárdica aguda dentro de las 24 horas y mielosupresión severa dentro de los 10 a 14 días.

Se ha informado la aparición de daño cardíaco hasta varios meses después de una sobredosis de antraciclinas.

Tratamiento de la intoxicación

No se conoce un antídoto específico para el clorhidrato de daunorrubicina. En caso de debilidad miocárdica, se debe consultar a un cardiólogo y suspender el tratamiento con clorhidrato de daunorrubicina. En presencia de mielosupresión marcada, se debe iniciar un tratamiento de apoyo adecuado, según el sistema mielopoyético más afectado, p. gramo. el traslado del paciente a una sala aséptica o la transfusión de los elementos celulares faltantes.

Extravasación

La inyección paravenosa produce necrosis locales y tromboflebitis. Si se desarrolla una sensación de ardor en la región de la aguja de infusión, esto indica una administración paravenosa.

Tratamiento de la extravasación

Si se produce una extravasación, la infusión o inyección debe interrumpirse inmediatamente. Inicialmente, la aguja debe dejarse en su lugar y luego retirarse después de una breve aspiración. Se recomienda que el dimetilsulfóxido al 99 % (DMSO al 99 %) se aplique localmente en un área dos veces más grande que el área afectada (4 gotas por 10 cm² de superficie de la piel) y que esto se repita tres veces al día durante un período de al menos 14 días. Si es necesario, también se debe considerar el desbridamiento. Debido al mecanismo contradictorio, el enfriamiento del área, p. gramo. para reducir el dolor, debe realizarse secuencialmente con la aplicación de DMSO (vasoconstricción versus vasodilatación). Otras medidas dadas en la literatura están en disputa y no tienen un valor inequívoco.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01DB02

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, Antraciclinas y sustancias relacionadas.

La daunorrubicina es un antibiótico glucósido de antraciclina y es un potente agente antileucémico. También tiene efectos inmunosupresores.

El mecanismo exacto de la acción antineoplásica es incierto, pero puede implicar la unión al ADN por intercalación entre pares de bases y la inhibición de la síntesis de ADN y ARN por alteración de la plantilla y obstrucción estérica. La daunorrubicina es más activa en la fase S de la división celular, pero no es específica de la fase del ciclo. Se ha observado resistencia cruzada de células tumorales entre daunorrubicina y doxorubicina.

No se han realizado estudios pediátricos controlados.

La literatura menciona el uso de daunorrubicina en los regímenes de tratamiento para la LLA y la AML, incluidos los grupos de edad pediátrica. Sin embargo, debido a la búsqueda constante de un equilibrio entre la ganancia o el mantenimiento de la eficacia y la disminución de la toxicidad, el uso de daunorrubicina en el tratamiento de la LLA y la LMA pediátrica fluctúa en la práctica clínica, principalmente según la estratificación del riesgo y los subgrupos específicos. Los estudios publicados no sugieren diferencias en el perfil de seguridad entre pacientes pediátricos y adultos.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La daunorrubicina es absorbida rápidamente por los tejidos, especialmente por los riñones, el bazo, el hígado y el corazón. No atraviesa la barrera hematoencefálica, la posterior liberación del fármaco y sus metabolitos de los tejidos es lenta ($t_{1/2}$ = 55 horas). La daunorrubicina se metaboliza rápidamente en el hígado. El principal metabolito daunorubicinol también es activo. La daunorrubicina se excreta

lentamente en la orina, principalmente como metabolitos, con un 25 % excretado en los primeros 5 días. La excreción biliar también contribuye significativamente (40%) a la eliminación.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El contenido de un vial debe reconstituirse con 4 ml de agua para inyección dando una concentración de 5 mg por ml. La dosis calculada de daunorrubicina debe diluirse más con solución salina normal para obtener una concentración final de 1 mg por ml. La solución se debe inyectar durante un período de 20 minutos en el tubo, o brazo lateral, de una vía i.v. bien colocada y de flujo rápido. Infusión de solución salina normal (para minimizar la extravasación y posible necrosis tisular). Alternativamente, la daunorrubicina se puede agregar a una mini bolsa de inyección de cloruro de sodio al 0,9% y esta solución se infunde en el brazo lateral de una infusión de solución salina normal que fluye rápidamente.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 21 de mayo de 2022.