

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DAUNORRUBICINA 20 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	20 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-024-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	13 de febrero de 2009
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Daunorrubicina (eq. a 21,38 mg de clorhidrato de daunorrubicina)	20,0 mg
Manitol	100,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda linfoblástica.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Daunorubicina, cardiopatía severa, embarazo y lactancia.

### Precauciones:

Deben realizarse recuentos sanguíneos periódicamente durante el tratamiento.

El electrocardiograma y ecocardiograma deben ser examinados a intervalos regulares para detectar signos precoces de cardiotoxicidad.

Debe evaluarse la función renal y hepática.

Debe administrarse con precaución especial en pacientes añosos.

Debe reducirse la dosis en casos de insuficiencia renal o hepática.

En caso de contacto con la piel o mucosas, el área debe ser lavada profusamente con agua y jabón.

### Advertencias especiales precauciones de uso:

Debe administrarse por vía intravenosa lenta. La administración excesivamente rápida puede provocar arritmias.

No debe administrarse por vía intramuscular, subcutánea e intratecal.

La droga provoca coloración rojiza de la orina en las horas siguientes a su administración.

Es recomendable que Daunorubicina se administre sin ser mezclada con otras drogas.

**Efectos indeseables:**

Depresión medular con leucopenia que es máxima a los 10 a 15 días luego de la administración. La recuperación suele ocurrir alrededor de los 21 días luego de la dosis.

Los derivados antraciclínicos pueden producir toxicidad cardíaca pudiendo ser ésta de forma aguda o retardada. La cardiotoxicidad aguda se manifiesta por alteraciones generalmente transitorias del ECG (especialmente del segmento ST y la onda T) y ocasionalmente arritmias. La cardiotoxicidad retardada se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva crónica. Puede ocurrir meses o incluso años luego de su administración. Los pacientes que presentan mayor riesgo de presentar esta complicación son los niños, ancianos, pacientes portadores de cardiopatía así como aquellos que han recibido irradiación torácica o tratamiento concomitante con otras drogas cardiotoxícas como la ciclofosfamida u otros antracíclicos.

La cardiotoxicidad es más probable si se recibe una dosis total acumulada mayor de 500-600 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en adultos, de 300 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en niños mayores de 2 años o de 10 mg/kg en niños menores de 2 años. Estos límites son menores si se asoció radioterapia u otras drogas cardiotoxícas.

A nivel gastrointestinal pueden presentarse náuseas, vómitos y diarrea. De forma retardada puede presentarse estomatitis y anorexia.

Ocurre alopecia transitoria en la mayoría de los pacientes.

La orina puede hipercolorearse.

En algunas ocasiones puede presentarse rubor facial, conjuntivitis y lagrimeo.

Puede provocar tromboflebitis.

Su extravasación puede provocar necrosis local severa.

Otros efectos adversos que ocurren con escasa frecuencia son reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad, infertilidad.

Puede inducir hiperuricemia por lisis tumoral.

Puede incrementarse el riesgo de segundas neoplasias por el tratamiento quimioterápico.

**Posología y modo de administración:**

Daunorubicina se utiliza generalmente integrando esquemas de poliquimioterapia.

La dosis dependerá del protocolo utilizado.

En adultos, para el tratamiento de inducción de pacientes menores de 60 años con leucemia aguda mieloblástica, generalmente se utiliza en dosis de 45-60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día durante 3 días y se disminuye la dosis en caso de utilizarse en ciclos posteriores.

En leucemia aguda linfoblástica frecuentemente se utiliza en dosis de 45 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 días y se disminuye la dosis en caso de utilizarse en ciclos posteriores. En todo caso, la dosis acumulativa de daunorubicina no puede superar los 550 mg/m<sup>2</sup> en adultos sin factores de riesgo para cardiotoxicidad y no debe superar los 400 mg/m<sup>2</sup> en aquellos con factores de riesgo para cardiotoxicidad.

Pacientes pediátricos: La dosis debe guiarse según el protocolo utilizado. Las dosis habitualmente utilizadas para el tratamiento de inducción de la leucemia aguda linfoblástica son:

1 mg/ kg de peso para niños menores de 2 años o superficie corporal menor a 0,5 m<sup>2</sup>. Esta dosis es con frecuencia dependiente del protocolo utilizado.

En niños mayores de 2 años: generalmente para inducción a la remisión se utilizan dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> a repetir en forma semanal por un máximo de 4 - 6 ciclos. No debe excederse una dosis acumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup> en niños mayores de 2 años o de 10 mg/kg en menores de 2 años.

Pacientes añosos: En general se realiza una disminución de dosis en pacientes añosos.

Uso en insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal debe realizarse una disminución de dosis; si la creatininemia es mayor de 3 mg / dL, deberá administrarse la mitad de dosis.

Alteración de la función hepática: Se recomienda disminuir la dosis en caso de hiperbilirrubinemia. Si la Bilirrubina está entre 1,2 y 3 mg / dL, se administrará el 75% de la dosis; si la Bilirrubina es superior a 3 mg / dL, se administrará el 50% de la dosis.

Reconstituir con 5 mL de agua para inyectables. Se obtendrá una solución, límpida, roja, conteniendo 4 mg/mL. La solución, una vez reconstituída, debe protegerse de la luz y debe ser utilizada inmediatamente ya que no contiene preservativo.

El paciente debe tener un acceso venoso con perfusión de suero fisiológico o glucosado al 5%; utilizando la misma tubuladura de esta perfusión, se realiza la inyección de daunorubicina en un tiempo no menor de 3 a 5 minutos.

También puede diluirse en 100 mL de suero fisiológico (solución de Cloruro de Sodio al 0,9%) o de suero glucosado al 5% (solución de Glucosa al 5%) y ser infundido en 15-30 minutos. Posteriormente a la administración, se lava la vena profusamente con la solución que se está infundiendo.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Citarabina, tioguanina y pirimetamina pueden aumentar la toxicidad por incremento de niveles plasmáticos.

No deben administrarse vacunas con agentes vivos atenuados.

Verapamil puede disminuir el clearance de daunorubicina.

La asociación con otros agentes cardiotoxicos como ciclofosfamida, trastuzumab, bevacizumab, radioterapia sobre mediastino, incrementa el riesgo de cardiotoxicidad.

El uso concomitante de otros agentes mielodepresores incrementa el riesgo de toxicidad medular.

El uso concomitante de agentes hepatotóxicos como Metotrexate pueden incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.

Presenta incompatibilidad con dexametasona, heparina sódica y fluorouracilo por lo que deben administrarse en soluciones diferentes.

Es recomendable que daunorubicina se administre sin ser mezclada con otras drogas.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

Contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Debido a la frecuente aparición de algunos de los efectos indeseables, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

#### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis es esperable observar una exacerbación de los efectos adversos descriptos, especialmente mielodepresión, cardiotoxicidad y hepatotoxicidad.

El tratamiento será sintomático y de sostén de las funciones en falla.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01DB02

Grupo Farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01D: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, L01DB: Antraciclinas y sustancias relacionadas

Actúa como agente intercalante a nivel del ADN, de esa forma, inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Provoca inhibición de la topoisomerasa II. Esto provoca un bloqueo en la síntesis de ácidos nucleicos y fragmentación del ADN.

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

Luego de la administración intravenosa, alcanza elevadas concentraciones en corazón, pulmones, hígado, bazo y riñón. No atraviesa significativamente la barrera hematoencefálica. Puede atravesar la placenta. La tasa de unión a proteínas plasmáticas es de 50-

60%. Es metabolizado principalmente a nivel hepático con producción de metabolitos activos e inactivos. La vida media de la daunorubicina es de 14-20 horas. El daunorrubicinol que es un metabolito activo, tiene una vida media de 23-40 horas. Se elimina principalmente a nivel de las heces y en menor proporción a nivel urinario (en parte en forma inalterada).

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos.

Evitar el contacto innecesario con el líquido. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 31 de mayo de 2024. .