

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE DAUNORRUBICINA
Forma farmacéutica:	Liofilizado para solución inyectable IV.
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EUROTRADE WORLD COMMERCE SL., La Habana, Cuba.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	FLORENCIA HEALTHCARE, Solan, India. Producto Terminado.
Número de Registro Sanitario:	002-25D2
Fecha de Inscripción:	19 de febrero de 2025
Composición:	
Cada bulbo contiene: Daunorrubicina (en forma de clorhidrato)	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Daunorrubicina, en combinación con otros antineoplásicos aprobados, se indica para lo siguiente:

Inducción de remisiones de la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfóide aguda.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda y leucemia linfóide aguda en niños, como parte de un régimen combinado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a las antraciclinas o a alguno de los excipientes listados.

Daunorrubicina no debe utilizarse en pacientes:

Expuestos recientemente a, o con varicela o herpes zóster 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.

Tratamientos anteriores con dosis máximas acumuladas de daunorrubicina, otras antraciclinas y/o antracenediona.

Precauciones:

General:

El tratamiento con clorhidrato de daunorrubicina requiere una vigilancia estrecha y determinaciones de conteos sanguíneos frecuentes. Las funciones cardíacas, renales y hepáticas deben evaluarse antes de iniciar cada ciclo de tratamiento.

Deben tomarse las medidas apropiadas para el control de cualquier infección sistémica antes de comenzar el tratamiento con clorhidrato de daunorrubicina.

Este medicamento puede producir una coloración roja en la orina después de la administración, para lo cual los pacientes deben estar advertidos.

Pruebas de laboratorio:

Clorhidrato de daunorrubicina puede inducir hiperuricemia secundaria de rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Como una precaución, se administra alopurinol usualmente antes de iniciar el tratamiento antineoplásico. Se deben evaluar los niveles sanguíneos de ácido úrico e iniciarse el tratamiento apropiado en caso de que se desarrolle hiperuricemia.

Adulto mayor:

No se han realizado estudios apropiados con clorhidrato de daunorrubicina en la población geriátrica, la cardiotoxicidad puede ser más frecuente en ella. También, debe tenerse precaución en pacientes que han tenido reservas inadecuadas de médula ósea debido a la edad. Además, los pacientes geriátricos son más propensos a tener disfunción renal relacionada con la edad, la cual puede requerir reducción de la dosis en pacientes que reciben este fármaco.

Uso en niños:

No se han realizado estudios apropiados completos con clorhidrato de daunorrubicina en la población pediátrica, la cardiotoxicidad puede ser más frecuente y ocurrir a bajas dosis acumuladas en niños.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Clorhidrato de daunorrubicina debe administrarse como infusión intravenosa fluyendo libremente.

Nunca debe darse por vía intramuscular o subcutánea.

Ocurrirá necrosis tisular local severa si hay extravasación durante la administración.

Puede ocurrir toxicidad miocárdica manifestada en su forma más severa con falla cardíaca congestiva, tanto durante el tratamiento o de meses a años después de concluirlo. La incidencia se incrementa después de una dosis acumulativa total que exceda de 400 a 550 mg/m² en adultos, 300 mg/m² en niños mayores de 2 años, o 10 mg/kg en niños de menos de 2 años.

Ocurre mielosupresión severa cuando se usa en dosis terapéuticas, esta puede conducir a infección o hemorragia.

Se recomienda que el Clorhidrato de daunorrubicina se administre solamente por un médico experimentado en quimioterapia para la leucemia y en instalaciones con laboratorio y recursos de soporte adecuados para el monitoreo de la tolerancia al medicamento y para mantener y proteger un paciente comprometido por la toxicidad del medicamento. El médico y la instalación deben ser capaces de responder rápida y completamente a condiciones hemorrágicas graves y/o infección abrumadora.

La dosis debe reducirse en pacientes con daño de la función hepática o renal.

Médula ósea:

Clorhidrato de daunorrubicina es un potente depresor de la médula ósea. La depresión podría ocurrir en todos los pacientes que reciben dosis terapéuticas de este medicamento.

El tratamiento con este fármaco no se inicia en pacientes con preexistencia de depresión de la médula ósea inducida por medicamento a menos que el beneficio de tal tratamiento ordene al riesgo. La mielosupresión grave y persistente puede resultar en superinfección o hemorragia.

Efectos cardíacos:

Debe darse especial atención al potencial de toxicidad cardíaca del clorhidrato de daunorrubicina, particularmente en infantes y niños. La enfermedad cardíaca preexistente y el tratamiento anterior con doxorubicina, son cofactores de aumento del riesgo de la toxicidad cardíaca inducida por daunorrubicina y antes de comenzar la terapia debe pesarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento en tales pacientes. En adultos, a dosis total acumulada menor que 550 mg/m^2 , se ha encontrado raramente miocardiopatía congestiva aguda. Aunque, en raras instancias, se ha reportado pericarditis/miocarditis, no relacionada a la dosis. En adultos, a dosis total acumulada mayor que 550 mg/m^2 , hay un incremento de la incidencia de miocardiopatía congestiva inducida por el medicamento. Basados en la experiencia clínica anterior con doxorubicina, este límite parece más bajo, a 400 mg/m^2 en pacientes que recibieron tratamiento con radiación que abarca al corazón. En infantes y niños, parece ser mayor la susceptibilidad la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, comparada con la de los adultos, en los cuales es más claramente relacionada a la dosis.

Se ha reportado que el tratamiento con antraciclina (incluyendo daunorrubicina) en pacientes pediátricos produce enfermedad sistólica del ventrículo izquierdo, contractilidad reducida, miocardiopatía congestiva o muerte. Estas condiciones pueden ocurrir de meses a años después de cesar la quimioterapia. Ésta parece ser dependiente de la dosis y agravarse por irradiación torácica. Debe realizarse, a largo plazo, la evaluación periódica de la función cardíaca en tales pacientes.

En ambos, niños y adultos, en la dosis total de clorhidrato de daunorrubicina administrada debe también tenerse en cuenta cualquier tratamiento concomitante o anterior con otro agente potencialmente cardiotoxico o compuestos relacionados como la doxorubicina. No hay método absolutamente confiable de predicción en quienes la enfermedad cardíaca congestiva se desarrollará como resultado del efecto tóxico cardíaco del clorhidrato de daunorrubicina. Sin embargo, ciertos cambios en el electrocardiograma y una disminución de la fracción de la eyección sistólica del pretratamiento de base, puede llegar a reconocer a aquellos pacientes de más alto riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca congestiva. En base al electrocardiograma, una disminución igual o mayor que 30 % del voltaje QRS en las derivaciones de las extremidades, se asocia con un riesgo significativo cardiomiopatía inducida por el medicamento. Por lo tanto, debe realizarse un electrocardiograma y/o determinación de la fracción de eyección sistólica antes de cada ciclo de clorhidrato de daunorrubicina. En el caso en que uno u otro de estos parámetros predictivos ocurriera, debe pesarse el beneficio del tratamiento continuado contra el riesgo de producir daño cardíaco. La diagnosis clínica temprana de enfermedad cardíaca congestiva parece ser esencial para el tratamiento exitoso.

Evaluación de la función hepática y renal:

La enfermedad hepática o renal significativa aumenta de la toxicidad a las dosis recomendadas de clorhidrato de daunorrubicina, por lo tanto, se recomienda una evaluación de la función hepática y renal usando los tests convencionales de laboratorio clínico.

Leucemias secundarias:

Se han reportado leucemias secundarias en pacientes expuestos a inhibidores de la topoisomerasa II cuando se usa en combinación con otros anticancerígenos o radiación.

Extravasación en el sitio de la inyección:

La extravasación en el sitio de la inyección intravenosa puede causar necrosis tisular local grave.

Efectos indeseables:

La toxicidad limitante de la dosis incluye mielosupresión y cardiotoxicidad.

Otras reacciones incluyen: Ocurre alopecia cutánea reversible en la mayoría de los pacientes. Han ocurrido raramente, rash, dermatitis por contacto y urticaria.

Náuseas gastrointestinales agudas ocurren, pero son usualmente moderadas. Puede ser de alguna ayuda el tratamiento antiemético.

Puede ocurrir mucocitis de 3 a 7 días después de la administración. Diarrea y dolor abdominal se han reportado ocasionalmente.

Si ocurre extravasación local durante la administración, puede resultar en necrosis tisular local, celulitis severa, tromboflebitis o induración dolorosa.

Raramente pueden ocurrir reacciones alérgicas agudas, fiebre y escalofríos.

Puede ocurrir hiperurecemia, especialmente en pacientes con leucemia, y deben vigilarse los niveles séricos de ácido úrico.

Posología y modo de administración:

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para partículas materiales antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Principios:

En orden de erradicar las células de leucemia e inducir una remisión completa, se requiere usualmente una profunda supresión de la médula ósea. La evaluación de la sangre periférica y de la médula ósea es obligatoria en la formulación de los planes de tratamiento adecuado. Se recomienda que la dosis de daunorrubicina se reduzca en instancias de enfermedad hepática o renal. Por ejemplo, usando la bilirrubina y creatinina séricas como indicadores de la función del hígado y los riñones, se recomiendan las siguientes modificaciones de la dosis.

Bilirrubina sérica	Creatinina sérica	Reducción de la dosis
De 1,2 a 3 mg/dl	-	25 %
> 3 mg/dl	-	50 %
-	> 3 mg/dl	50 %

Esquema de dosis representativo y combinación para la indicación aprobada de Inducción de la remisión en adultos con leucemia no linfocítica aguda

En combinación

Para pacientes por debajo de 60 años, clorhidrato de daunorrubicina 45 mg/m²/día I.V. en los días 1, 2 y 3 del primer ciclo y en los días 1 y 2 en los ciclos posteriores y arabinósido de citosina 100 mg/m²/día en infusión I.V. diariamente por 7 días para el primer ciclo y por 5 días para los ciclos posteriores. Para pacientes de 60 años y más, daunorrubicina 30 mg/m²/día I.V. en los días 1, 2 y 3 del primer ciclo y en los días 1 y 2 en los ciclos posteriores y arabinósido de citosina 100 mg/m²/día en infusión I.V. diariamente por 7 días para el primer ciclo y por 5 días para los ciclos posteriores. Esta reducción en la dosis de daunorrubicina se basa en un solo estudio y puede no ser apropiado si el cuidado de soporte óptimo está disponible. El logro de una apariencia normal de la médula ósea puede requerir hasta tres ciclos de terapia de inducción. La evaluación de la médula ósea

siguiente a la recuperación del ciclo anterior de terapia de inducción determina si se requiere un ciclo más de terapia de inducción.

Esquema de dosis representativo y combinación para la indicación aprobada de Inducción de la remisión en niños con leucemia linfocítica aguda

En combinación

Clorhidrato de daunorrubicina 25 mg/m²/día I.V. en el día 1 de cada semana, vincristina 1,5 mg/m²/día I.V. en el día 1 de cada semana, prednisona 40 mg/m² PO diariamente. Generalmente, una remisión completa deberá obtenerse dentro de 4 ciclos de tratamiento, por lo tanto, si después de 4 ciclos, el paciente está en remisión parcial, puede darse uno o, si es necesario, 2 ciclos adicionales en un esfuerzo para obtener una remisión completa. En niños menores de dos años o por debajo de 0,5 m² de área de superficie corporal, se recomienda que la dosis de clorhidrato de daunorrubicina esté basada en el peso (1 mg/kg) en vez del área de superficie corporal.

Esquema de dosis representativo y combinación para la indicación aprobada de Inducción de la remisión en adultos con leucemia linfocítica aguda

En combinación

Clorhidrato de daunorrubicina 45 mg/m²/día I.V. en los días 1, 2 y 3 y vincristina 2,0 mg/m²/día I.V. en los días 1, 8 y 15; prednisona 40 mg/m² PO en los días 1 durante 22, luego disminuir gradualmente entre los días 22 al 29; L asparginasa 500 UI/kg/día por 10 días i.v. en los días del 22 hasta el 32.

El contenido del bulbo proporciona 20 mg de daunorrubicina, con 5 mg de daunorrubicina /ml.

La dosis deseada se extrae en una jeringuilla conteniendo de 10 a 15 ml de Cloruro de sodio 0,9 % USP y luego se inyecta en un sistema de perfusión intravenosa con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % o con una solución inyectable de dextrosa al 5 %.

El clorhidrato de daunorrubicina no debe administrarse mezclado con otros medicamentos o heparina.

Deterioro hepático o renal

La dosis debe reducirse en pacientes con disfunción hepática o renal. Los pacientes con concentraciones de bilirrubina sérica de 1,2 a 3 mg/dl deberán recibir el 75 % de la dosis usual diaria y los pacientes con bilirrubina sérica por encima de 3 mg/dl deberán recibir una dosis de 50 % de la dosis diaria usual. Los pacientes con concentraciones de creatinina sérica por encima de 3 mg/dl deberán recibir una dosis de 50 % de la dosis diaria usual.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso de daunorrubicina en un paciente que haya recibido doxorubicina anteriormente, incrementa el riesgo de cardiotoxicidad. Este fármaco no debe usarse en pacientes que recibieron anteriormente la dosis máxima acumulada de doxorubicina o clorhidrato de daunorrubicina. Ciclofosfamida usada concomitantemente con clorhidrato de daunorrubicina puede resultar en un incremento de la cardiotoxicidad. Puede requerirse reducción de la dosis de daunorrubicina cuando se usa concurrentemente con otro mielosupresor.

Los medicamentos hepatotóxicos, tales como dosis altas de metotrexato, pueden dañar la función hepática e incrementar el riesgo de toxicidad.

Incompatibilidades:

La solución reconstituida es incompatible con heparina sódica, la cual puede ocasionar precipitación del medicamento en la solución y con aluminio.

También se ha informado incompatibilidad cuando una solución de clorhidrato de daunorrubicina se mezcla con una solución de fosfato de dexametasona sódica, aztreonam, alopurinol sódico, fludarabina, piperazilina/tazobactam y aminofilina. Daunorrubicina puede utilizarse en combinación con otros agentes antitumorales, pero no se recomienda que sea mezclado con otros fármacos en la misma jeringuilla.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Clorhidrato de daunorrubicina puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se ha reportado un incremento en la incidencia de anomalías fetales (craniosquisis parieto-occipital, hernias umbilicales o raquisquisis) y abortos en conejos a dosis de 0,05 mg/kg/día o aproximadamente 1/100 de la dosis más alta recomendada en humanos en base al área de superficie corporal.

Las ratas mostraron un incremento en la incidencia de anomalías esofágicas, cardiovasculares y urogenitales, así como fusiones de costillas, a dosis de 4 mg/kg/día o aproximadamente la mitad de la dosis en humanos en base al área de superficie corporal. Se observaron disminuciones del peso fetal al nacer y de la velocidad de crecimiento postparto en ratones. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo recibe, la paciente debe advertirse del daño potencial al feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la daunorrubicina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, las madres deben advertirse para discontinuar la lactancia durante el tratamiento con daunorrubicina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No hay reportes que relacionen explícitamente los efectos del tratamiento con daunorrubicina para conducir o usar máquinas.

Sobredosis:

La sobredosificación aguda con daunorrubicina dará lugar a mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia, efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas. Se puede esperar que las dosis únicas muy altas causen degeneración miocárdica aguda (en el plazo de 24 horas) y mielosupresión severa (en el plazo de 10 a 14 días). El objetivo del tratamiento deberá ser el soporte del paciente durante ese período. Se han observado insuficiencias cardíacas tardías con las antraciclinas hasta 6 meses después de una sobredosis. Los pacientes deberán observarse cuidadosamente si presentan signos de insuficiencia cardíaca y deberán tratarse de manera convencional.

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.

Daunorrubicina es un fármaco antineoplásico que ejerce sus efectos citotóxicos a través de un número de mecanismos de acción propuestos. Forma complejos con el ADN por intercalación entre los pares de bases. Esta inhibe la actividad topoisomerasa II por estabilización del complejo topoisomerasa II-ADN, previniendo la reacción unión-religación

de la porción de religación que la topoisomerasa II cataliza. Hebras simples y dobles del ADN rompen el resultado. Clorhidrato de daunorrubicina puede también inhibir la actividad de la polimerasa, afecta la regulación de la expresión genética y produce radicales libres dañinos al ADN. Clorhidrato de daunorrubicina posee un efecto antitumoral contra un amplio espectro de tumores en animales, ya sean injertados o espontáneos.

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

En general, después de la inyección intravenosa del Clorhidrato de daunorrubicina, los niveles plasmáticos de daunorrubicina declinan rápidamente, indicando rápido consumo y concentración en los tejidos. Por lo tanto, los niveles en el plasma declinan lentamente con una semivida de 45 minutos en la fase inicial y 18,5 h en la fase terminal. Por 1 h después de la administración, la especie predominante en el plasma es daunorrubicinol, un metabolito activo, el cual desaparece con una semivida de 26,7 h.

La daunorrubicina es absorbida rápidamente y distribuida en los tejidos, especialmente por los riñones, el bazo, el hígado y el corazón. Se liga a varios componentes celulares, particularmente ácidos nucleicos. No hay evidencia de que Daunorrubicina pueda cruzar la barrera hematoencefálica, pero al parecer, cruza la placenta.

El fármaco experimenta un metabolismo rápido y extenso en el hígado y otros tejidos, principalmente mediante las aldo-keto reductasas citoplasmáticas, produciendo daunorrubicinol, el metabolito principal que también es activo. Aproximadamente el 40 % del fármaco en el plasma se presenta como daunorrubicinol en 30 minutos y 60 % en 4 horas después de la administración de daunorrubicina. Más adelante, el metabolismo vía separación y reducción del enlace glucosídico produce agliconas, que poseen poca o ninguna actividad antiproliferativa y son desmetiladas y conjugadas vía sulfatación y glucoronidación por las enzimas microsomales.

El 25 % de una dosis administrada de daunorrubicina se excreta en la orina, en forma activa, La excreción biliar se estima en un 40 %.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 19 de febrero de 2025.