

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Ingrediente Activo:

Clorhidrato de Daunorubicina.

Daunorubicina está disponible como:

Polvo liofilizado para **solución inyectable** que contiene 20 mg de clorhidrato de daunorubicina.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado para inyección.

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Daunorubicina es una antraciclina, agente antineoplásico usado como componente estándar de diversos regímenes para el tratamiento de leucemias.

***Leucemias Agudas*** - Daunorubicina se indica para inducir la remisión en:

- Leucemias Mielocíticas Agudas [No Linfocíticas] (AML)
- Leucemias Linfocíticas Agudas (ALL)

Daunorubicina es usada como parte de regímenes combinados, indicado como tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda y Leucemia mielocítica aguda en niños.

**4.2 Posología y método de administración**

Daunorubicina se debe administrar a los pacientes con cáncer solo mediante inyección intravenosa (IV) (ver sección **6.6 Instrucciones para su uso y manipulación**).

Dado el riesgo de necrosis tisular local severa si ocurre la extravasación del medicamento, se recomienda inyectar la daunorubicina dentro del tubo de una perfusión IV de flujo libre de una

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

solución de cloruro de sodio al 0,9% o de glucosa al 5%. La duración de la perfusión puede variar desde 2-3 minutos hasta 30-45 minutos. No se recomienda una inyección a presión directa debido al riesgo de extravasación, la que puede ocurrir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado tras la aspiración con aguja (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).

La dosificación de daunorubicina suele basarse en el área de superficie corporal del paciente ( $m^2$ ), pero en pacientes pediátricos menores de 2 años (o con un área de superficie corporal de menos de  $0,5 m^2$ ) se sugiere calcular la dosificación basado el peso corporal (kg) más que en el área de superficie corporal.

La dosis de daunorubicina administrada por ciclo puede diferir según una serie de variables, incluyendo:

- La situación terapéutica (es decir inducción de la remisión o mantenimiento);
- El uso como agente único o en combinación con otros medicamentos citotóxicos o radioterapia;
- La edad del paciente que se tratará (niños, adultos o de edad avanzada);
- La tolerancia del paciente.

En el caso de pacientes pediátricos menores de 2 años (o con un área de superficie corporal inferior a  $0,5 m^2$ ), la dosis acumulada máxima es de 10 mg/kg. En el caso de pacientes pediátricos mayores de 2 años, la dosis máxima acumulada es de 300 mg/ $m^2$ .

Los ciclos de tratamiento pueden repetirse luego de 3 a 6 semanas.

***Inducción de la remisión en pacientes adultos AML/ALL*** - La dosificación diaria recomendada de daunorubicina como *agente único* para el primer curso de inducción de la remisión en pacientes adultos AML/ALL es de 60 mg/ $m^2$  a ser repetidos en tres días sucesivos. Para los ciclos posteriores de inducción (que se administrarán cada 3-4 semanas según la situación de la médula ósea y el recuento de células sanguíneas), se recomienda daunorubicina a la misma dosis diaria pero solo durante dos días consecutivos. En tratamientos de combinación estándar, la dosis diaria recomendada de daunorubicina es de 45 mg/ $m^2$  a ser administrada en el esquema descrito anteriormente. En los pacientes mayores (edad >65 años) es posible que sea necesario reducir la dosis de daunorubicina a 45 mg/ $m^2$  cuando se administra como agente único y a 30 mg/ $m^2$  en regímenes combinados.

***Inducción de la remisión en niños con AML/ALL*** - Daunorubicina se administra en tratamientos combinados en dosis que varían desde 0,5 a 1,5 mg/kg/día (25 a 45 mg/ $m^2$ /día), dependiendo de la frecuencia de administración del régimen empleado.

***Otras aplicaciones*** - Las dosis apropiadas para consolidación y/o mantenimiento en leucemias agudas dependerán del régimen específico empleado. En terapias de consolidación y/o mantenimiento,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

probablemente las dosificaciones de daunorubicina serán más bajas que las usadas para la inducción de la remisión.

### **Modificaciones de la dosis**

**Disfunción hepática.** Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con los siguientes valores plasmáticos:

No se debe administrar daunorubicina a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Grado C [puntuación total 10-15] - ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

Para pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh Grado A [puntuación total 5-6] y B [puntuación total 7-9]), se recomiendan reducciones de dosis en función de los siguientes valores de bilirrubina sérica:

Bilirrubina 1,2 a 3 mg/dL: la mitad de la dosis inicial recomendada

Bilirrubina >3 mg/dL: un cuarto de la dosis inicial recomendada

**Disfunción renal.** Para pacientes con disfunción renal moderada, tasa de filtración glomerular (TFG) entre 10-20 mL/min o creatinina sérica entre 3,4-7,9 mg/dL, la dosis de daunorubicina se debe reducir a la mitad (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a daunorubicina o a cualquier otro componente del producto, otras antraciclina o antracenedionas
- Mielosupresión persistente
- Presencia de infecciones severas
- Deterioro severo de la función hepática (Child-Pugh Grado C [puntuación total 10-15]) o renal (TFG <10 mL/min o creatinina sérica > 7,9 mg/dL)
- Insuficiencia miocárdica
- Infarto al miocardio reciente
- Arritmias severas
- Tratamientos anteriores con dosis acumuladas máximas de daunorubicina, otras antraciclina y/o antracenedionas (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**)

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

#### **General**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

Daunorubicina se debe administrar únicamente bajo supervisión de médicos experimentados en el uso de terapia citotóxica.

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

### **Toxicidad hematológica**

Es necesaria una evaluación de la respuesta basada en la celularidad del estado de la médula ósea para guiar el tratamiento con daunorubicina: la mielosupresión ocurrirá en todos los pacientes a los cuales se les ha administrado dosis terapéuticas del medicamento. Los perfiles hematológicos se deben determinar antes y durante cada ciclo de terapia con daunorubicina, incluyendo recuentos diferenciales de glóbulos blancos (GB): se espera citopenia marcada y requiere de supervisión cuidadosa.

El nadir de los leucocitos y plaquetas ocurre generalmente entre 10 y 14 días después de la administración del medicamento, pero los recuentos celulares suelen regresar a los niveles pretratamiento durante la tercera semana. También puede presentarse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular, o muerte. Durante el curso de la terapia se debe dedicar atención especial a los pacientes con neutropenia severa y fiebre (neutropenia febril), una condición que posiblemente pueda ser seguida por septicemia y muerte.

### **Leucemia secundaria**

La leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, se ha reportado en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo daunorubicina. La leucemia secundaria es más común cuando tales medicamentos se administran conjuntamente con agentes antineoplásicos perjudiciales para el ADN, en combinación con radioterapia, cuando los pacientes han sido intensivamente pretratados con medicamentos citotóxicos, o cuando se han extendido las dosis de las antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

### **Función cardíaca**

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que se puede manifestar mediante eventos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

**Eventos tempranos (es decir, agudos).** La cardiotoxicidad temprana de daunorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anormalidades del electrocardiograma (ECG) tales como

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

cambios inespecíficos en el intervalo ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, así como bloqueo cardíaco. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad retardada, raramente son de importancia clínica, y en general, no son una consideración para la discontinuación del tratamiento con daunorubicina.

**Eventos tardíos (es decir, retardados).** La cardiotoxicidad retardada suele desarrollarse tardíamente en el curso de la terapia con daunorubicina o en el plazo de 2 a 3 meses después de finalizado el tratamiento, pero también se han informado eventos más tardíos (varios meses a años después de finalizado el tratamiento). La cardiomiopatía retardada se manifiesta por una reducida fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o mediante signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, efusión pleural y ritmo de galope. La ICC de riesgo vital es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclina y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del medicamento.

La función cardíaca debe evaluarse antes de que los pacientes inicien el tratamiento con daunorubicina y se debe monitorear durante la terapia para reducir al mínimo el riesgo de incurrir en deterioro cardíaco severo. El riesgo puede reducirse mediante el monitoreo regular de la FEVI durante el curso del tratamiento descontinuándose oportunamente la daunorubicina al primer signo de deterioro funcional. El método cuantitativo apropiado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de FEVI) incluye la angiografía multibloqueada con radionúclido (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Se recomienda la evaluación cardíaca basal con un ECG y ya sea un escáner MUGA o ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad aumentada. Se deberán realizar determinaciones repetidas de MUGA o ECO para la FEVI, especialmente con las más altas dosis acumuladas de antraciclina. La técnica usada para la evaluación debe ser constante durante el seguimiento.

El riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) aumenta - en ausencia de otros factores de riesgo cardíacos - cuando la dosis acumulada total de daunorubicina excede de 500-600 mg/m<sup>2</sup> en adultos, 300 mg/m<sup>2</sup> en pacientes pediátricos de más de 2 años, o 10 mg/kg en pacientes pediátricos menores de 2 años; estas dosis solamente deben ser excedidas con extrema precaución.

Los factores de riesgo para toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o inactiva, radioterapia previa o concomitante al área mediastinal/pericardial, terapia anterior con otras antraciclina o antracenedionas, y el uso concomitante de medicamentos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca o medicamentos cardiotoxicos (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclina incluyendo daunorubicina no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxicos a menos que la función cardíaca del paciente sea monitoreada de cerca. Los pacientes tratados con antraciclina después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente aquellos con vida media larga como trastuzumab (vida media variable; período de lavado hasta 7 meses), también pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Por ello cuando sea posible, las antraciclina no deben ser administradas hasta 7 meses después de la finalización del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

tratamiento con trastuzumab. Bajo estas condiciones, solo se debe exceder una dosis acumulada total de 400 mg/m<sup>2</sup> en adultos con extrema precaución.

Se debe monitorear cuidadosamente la función cardíaca en los pacientes que reciben altas dosis acumuladas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, puede presentarse cardiotoxicidad con daunorubicina a dosis acumuladas más bajas ya sea que estén o no presentes factores de riesgo cardíacos.

En infantes y niños parece existir una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por antraciclina y se debe realizar una evaluación periódica a largo plazo de la función cardíaca.

Es probable que la toxicidad de daunorubicina y de otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva.

### **Gastrointestinal**

Daunorubicina puede causar náuseas y vómitos. Las náuseas y vómitos severos pueden producir deshidratación. Se pueden prevenir o aliviar las náuseas y los vómitos mediante la administración de terapia antiemética apropiada.

Mucositis (principalmente estomatitis, con menor frecuencia esofagitis) puede ocurrir en los pacientes sometidos a la terapia de daunorubicina. Las mucositis/estomatitis suelen presentarse tempranamente después de la administración del medicamento y, si son severos, pueden generalmente progresar después de unos días a ulceraciones en mucosas. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso para la tercera semana de la terapia.

### **Función hepática**

La ruta principal de eliminación de daunorubicina es el sistema hepatobiliar. Se deberá evaluar la bilirrubina sérica total antes y durante el tratamiento con daunorubicina. Los pacientes con bilirrubina elevada pueden experimentar un aclaramiento más lento del medicamento con un aumento en la toxicidad total. Se recomienda el uso de dosis más bajas en estos pacientes (ver sección **4.2 Posología y método de administración**). Los pacientes con deterioro hepático severo no deben recibir daunorubicina (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

### **Función renal**

El deterioro renal también puede aumentar la toxicidad de las dosis recomendadas de daunorubicina, y la función renal se debe evaluar antes de iniciar el tratamiento con daunorubicina (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

### **Síndrome de lisis tumoral**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

Daunorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de purinas que acompaña la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el medicamento (síndrome de lisis tumoral). Se deberán evaluar los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento inicial. El uso de hidratación, alcalinización de la orina, y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

### **Efectos en el sitio de la inyección**

Puede ocurrir fleboesclerosis en el lugar de la inyección en un vaso pequeño o por inyecciones repetidas en la misma vena. Seguir los procedimientos recomendados para la administración puede reducir al mínimo el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de la inyección (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

### **Extravasación**

La extravasación de daunorubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares severas (vesicación, celulitis severa) y necrosis. Si se presentan signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de daunorubicina, se debe detener inmediatamente la perfusión del medicamento.

### **Alopecia**

Casi siempre se presenta alopecia completa que implica la caída de la barba y el pelo del cuero cabelludo, axilar y pubiano con las dosis completas de daunorubicina. Este efecto secundario puede causar molestias a los pacientes, pero suele ser reversible, con el nuevo crecimiento del pelo, que ocurre generalmente de dos a tres meses de terminada la terapia.

### **Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones**

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo daunorubicina, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en los pacientes que recibieron daunorubicina. Las vacunas muertas o inactivadas pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

### **Toxicidad embriofetal**

Daunorubicina puede provocar genotoxicidad. Se requiere un método anticonceptivo eficaz tanto para pacientes masculinos como femeninos durante y por un periodo después del tratamiento con daunorubicina. Se debe advertir a los pacientes que deseen tener hijos después de completar la terapia que obtengan asesoría genética, si es apropiado y está disponible (ver secciones **4.6 Fertilidad embarazo y lactancia** y **5.3 Datos de seguridad preclínica**).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Daunorubicina se utiliza principalmente en combinación con otros medicamentos citotóxicos. Puede presentarse toxicidad aditiva especialmente con respecto a los efectos sobre la médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**). El uso de daunorubicina en la quimioterapia de combinación con otros medicamentos potencialmente cardiotoxicos, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueadores del canal del calcio), requiere de la supervisión de la función cardíaca durante el tratamiento. Los cambios en la función hepática o renal inducida por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad de daunorubicina.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

(Ver sección **5.3 Datos de seguridad preclínica**)

#### **Deterioro de la fertilidad**

Daunorubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. Los hombres sometidos a tratamiento con daunorubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Tanto hombres como mujeres deben buscar asesoría sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

#### **Embarazo**

Como la mayoría de los otros medicamentos para el cáncer, daunorubicina ha demostrado ser potencialmente teratogénica, mutagénica y carcinogénica en animales. Según los datos experimentales, el medicamento se debe considerar como causa potencial de malformaciones fetales cuando es administrado a una mujer embarazada. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, aunque algunas mujeres que recibieron daunorubicina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo han dado a luz a infantes aparentemente normales.

Como regla general, se recomienda no administrar daunorubicina a pacientes embarazadas. Si el medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe el



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

medicamento, se le deberá informar el peligro potencial para el feto. Las mujeres potencialmente fértiles que deben someterse a terapia con daunorubicina deben ser informadas del peligro potencial para el feto y se les debe aconsejar evitar el embarazo durante el tratamiento. Daunorubicina sólo se debe utilizar durante el embarazo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

### **Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con daunorubicina y durante al menos 27 semanas después de la última dosis. Los pacientes hombres cuyas parejas, de sexo femenino, tengan posibilidades de quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con daunorubicina y durante al menos 14 semanas después de la última dosis.

### **Lactancia**

Se desconoce si daunorubicina se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluidas otras antraciclinas, se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes debido a la daunorubicina, aconseje a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con daunorubicina y durante al menos 6 días después de la última dosis.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

No existen informes que se refieran explícitamente a los efectos del tratamiento con daunorubicina sobre la capacidad de conducir vehículos o de utilizar maquinarias.

### **4.8 Reacciones adversas**

Los efectos adversos se encuentran listados por clase de sistema de órganos, categoría de la frecuencia y grado de severidad. La categoría de la frecuencia está definida como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), Muy raro ( $< 1/10.000$ ), No conocida (No se puede estimar desde la información disponible) (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).

<b>Clase de Sistema de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos Indeseables</b>
<i>Infecciones e Infestaciones</i>	Muy frecuente	Sepsis/Septicemia*; Infección*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

<b>Clase de Sistema de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos Indeseables</b>
	No conocida	Choque séptico*
<i>Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (Incluyendo Quistes y Pólipos)</i>	Infrecuente	Leucemia mieloide aguda
	No conocida	Síndrome mielodisplásico
<i>Trastornos del Sistema Sanguíneo y Sistema Linfático</i>	Muy frecuente	Insuficiencia de la médula ósea; Leucopenia; Granulocitopenia; Neutropenia; Trombocitopenia; Anemia
<i>Trastornos del Sistema Inmune</i>	No conocida	Reacciones anafilácticas y Reacciones anafilactoides
<i>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</i>	No conocida	Deshidratación; Hiperuricemia aguda <sup>a</sup>
<i>Trastornos Cardíacos</i>	Muy frecuente	Cardiomiopatía (manifestada clínicamente por disnea, cianosis, edema dependiente, hepatomegalia, ascitis, derrame pleural e insuficiencia cardíaca congestiva)
	Infrecuente	Infarto de miocardio
	No conocida	Isquemia miocárdica (angina pectoris); Fibrosis endomiocárdica; Pericarditis/miocarditis; Taquiarritmia supraventricular (tales como taquicardia sinusal, extrasístole ventricular, bloqueo atrioventricular)
<i>Trastornos Vasculares</i>	Muy frecuente	Hemorragia
	No conocida	Ruborización; Choque; Tromboflebitis; Fleboesclerosis <sup>b</sup>
<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</i>	No conocida	Hipoxia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

<b>Clase de Sistema de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos Indeseables</b>
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Muy frecuente	Náuseas/Vómitos; Diarrea; Esofagitis; Mucositis/estomatitis <sup>c</sup>
	Frecuente	Dolor abdominal
	No conocida	Colitis
<i>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</i>	Muy frecuente	Alopecia; Eritema; Erupción cutánea
	No conocida	Dermatitis de contacto; Reacción de recuerdo de radiación; Prurito; Hiperpigmentación de la piel y pigmentación de las uñas; Urticaria
<i>Trastornos Renales y Urinarios</i>	No conocida	Cromaturia <sup>d</sup>
<i>Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas</i>	No conocida	Amenorrea; Azoospermia
<i>Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración</i>	Muy frecuente	Pirexia; Dolor
	Frecuente	Flebitis en el lugar de perfusión
	No conocida	Muerte; Hiperpirexia; Extravasación en el lugar de perfusión <sup>e</sup> ; Escalofríos
<i>Pruebas de Laboratorio</i>	Muy frecuente	Incremento de la bilirrubina en sangre; Aumento de la aspartato aminotransferasa; Aumento de la fosfatasa alcalina
	Frecuente	Electrocardiograma anormal (cambio en electrocardiograma onda ST-T, complejo QRS anormal, ondas T anormales)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

Clase de Sistema de Órganos	Frecuencia	Efectos Indeseables
-----------------------------	------------	---------------------

\* Que, algunas veces, puede ser mortal.

<sup>a</sup> Posible deterioro de la función renal especialmente en presencia de concentraciones elevadas de conteos de GB de pretratamiento.

<sup>b</sup> Esclerosis venosa puede ser consecuencia de la inyección del medicamento en un pequeño vaso o inyecciones repetidas en la misma vena.

<sup>c</sup> Dolor o sensación de ardor, eritema, úlceras, hemorragia, infección.

<sup>d</sup> Color rojo de la orina durante 1 a 2 días después de la administración.

<sup>e</sup> Dolor inmediato local/sensación de ardor, celulitis, ulceración de la piel y necrosis.

#### 4.9 Sobredosis

La sobredosificación aguda con daunorubicina 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 de daunorubicina causen degeneración miocárdica aguda (en el plazo de 24 horas) y mielosupresión severa (en el plazo de 10-14 días). El objetivo del tratamiento deberá ser el soporte del paciente durante este período. Se han observado insuficiencias cardíacas tardías con las antraciclinas hasta 6 meses después de una sobredosis. Los pacientes deben observarse cuidadosamente: si presentan signos de insuficiencia cardíaca, deberán tratarse de manera convencional.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Daunorubicina es un medicamento antineoplásico que ejerce sus efectos citotóxicos/antiproliferativos mediante la interferencia con una serie de funciones bioquímicas y biológicas en las células blanco. Aunque no se ha aclarado completamente el o los mecanismos exactos de la acción, en lo principal el medicamento parece inhibir el ADN y la síntesis del ARN dependiente del ADN formando un complejo con el ADN, vía intercalación entre los pares base y desenrollamiento de la hélice. Daunorubicina también puede interferir con las actividades de la polimerasa y topoisomerasa II, mediante la regulación de la expresión genética y reacciones de oxidación/reducción (que generan radicales libres altamente reactivos/altamente tóxicos). También se ha postulado una interacción directa entre daunorubicina y la membrana celular produciendo alteraciones en la capa doble de la superficie celular. Daunorubicina es máximamente citotóxica durante la fase S, pero el medicamento no es específico en cuanto a ciclo o fase. También se han atribuido características antibacterianas e inmunosupresoras a la daunorubicina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Daunorubicina no se absorbe a partir del tracto gastrointestinal. Puesto que el medicamento es extremadamente irritante a nivel tisular, debe ser administrado por la ruta intravenosa: se espera que la absorción sea completa bajo estas condiciones (es decir, si no ocurre extravasación).

### Distribución

Daunorubicina se distribuye extensamente en los tejidos corporales, lográndose los niveles más altos en el bazo, riñones, pulmones y corazón. El medicamento ingresa a las células y se une a los componentes celulares, en especial a los ácidos nucleicos. No existe evidencia de que daunorubicina pueda cruzar la barrera hematoencefálica, pero al parecer el medicamento cruza la placenta.

### Metabolismo

El medicamento experimenta un metabolismo rápido y extenso en el hígado y otros tejidos, principalmente mediante las aldocetorreductasas citoplásmicas. Una hora después de la administración del medicamento la especie predominante en el plasma es el metabolito activo daunorubicinol (daunorubicina 13-OH). El metabolismo adicional *vía* la separación y reducción del enlace glucosídico produce agliconas, que poseen poca a ninguna actividad antiproliferativa y son desmetiladas y conjugadas *vía* sulfatación y glucuronidación por las enzimas microsomales.

### Excreción

Después de la administración intravenosa rápida, las concentraciones plasmáticas totales de daunorubicina y sus metabolitos declinan en una manera trifásica, mientras que las concentraciones plasmáticas de daunorubicina inalterada declinan en una manera bifásica. La vida media promedio es de 45 minutos en la fase inicial y 18,5 horas en la fase terminal. La vida media de daunorubicinol excede las 24 horas. Daunorubicina y sus metabolitos se excretan en la orina y la bilis (aproximadamente el 40% de la dosis administrada). Se ha reportado que la excreción urinaria del medicamento y sus metabolitos sería de 14 a 23% de la dosis administrada, con la mayoría de la excreción urinaria ocurriendo en el plazo de 3 días. Después de las primeras 24 horas, el medicamento se excreta en la orina principalmente como daunorubicinol.

## 5.3 Datos de seguridad preclínica

El DL<sub>50</sub> de la daunorubicina es de 17,3-20,0 y 13-15 en ratones y ratas, respectivamente y cerca de 5 mg/kg para los perros. Los órganos blanco principales después de una dosis única son el sistema hemolinfopoyético y, especialmente en los perros, el tracto gastrointestinal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

Se han investigado los efectos tóxicos después de administraciones repetidas en conejos, perros y monos. En estas especies animales los órganos blanco principales de daunorubicina resultaron ser el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, el riñón, el hígado y los órganos reproductores. Los estudios subagudos y de toxicidad cardíaca indican que daunorubicina es cardiopélica en todos los animales de laboratorio ensayados.

Daunorubicina es genotóxica en la mayoría de las pruebas *in vitro* e *in vivo* realizadas, tóxica para los órganos reproductores, embriotóxica en ratas y conejos y teratogénica en ratas. No existe información disponible sobre la administración de daunorubicina en animales durante los períodos pre y postnatales y no se sabe si el compuesto se excreta en la leche materna. Daunorubicina, como otras antraciclina y medicamentos citotóxicos, es carcinógeno en ratas. Los estudios de toxicidad demuestran que la extravasación del medicamento causa necrosis tisular.

## **6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Excipientes**

#### **Según lo autorizado en el registro sanitario**

### **6.2 Incompatibilidades**

Se ha reportado que daunorubicina es incompatible con la 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 daunorubicina se mezcla con una solución de fosfato sódico de dexametasona, aztreonam, alopurinol sódico, fludarabina, piperacilina/tazobactam y aminofilina. Daunorubicina se puede utilizar conjuntamente con otros agentes antitumorales, pero no se recomienda que sea mezclado con otros medicamentos en la misma jeringa.

### **6.3 Período de almacenamiento**

36 meses.

### **6.4 Precauciones especiales para su almacenamiento**

Almacenar a no más de 25 °C, proteger de la luz. **El producto reconstituido con cloruro de sodio 0,9% en condiciones controladas y validadas, es estable por 24 horas almacenado entre 2-8 °C.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

**Estuche de cartulina, sellado, con frasco ampolla de vidrio tipo I (incolore-transparente), con un tapón de caucho de clorobutilo y sellado con un precinto de aluminio con tapa de polipropileno tipo flip-off de PP, debidamente rotulados, más el folleto de información al paciente.**

### 6.6 Instrucciones para su uso y manipulación

**Preparación de la solución:** El liofilizado en polvo de clorhidrato de daunorubicina para inyección debe reconstituirse añadiendo 4 mL de agua estéril para inyección. El contenido del vial está bajo presión negativa para minimizar la formación de aerosoles durante la reconstitución; se necesita especial cuidado cuando se inserta la aguja: se debe evitar la inhalación de cualquier aerosol producido durante la reconstitución. El vial debe agitarse suavemente hasta que el medicamento se disuelva por completo. La solución resultante contiene 5 mg de daunorubicina por mL. La solución reconstituida debe protegerse de la luz y es estable durante 24 horas a temperatura ambiente o 48 horas de 4 °C a 10 °C.

**Administración intravenosa:** La dosis requerida debe extraerse dentro de una jeringa que contenga de 10 a 15 mL de cloruro de sodio al 0,9% e inyectarse lentamente en el tubo de una perfusión IV de flujo libre cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% para reducir al mínimo el riesgo de la extravasación del medicamento y para cerciorarse de que la vena se ha irrigado después de la administración del medicamento.

**Medidas de protección:** Se recomienda el uso de las siguientes medidas de protección debido a la naturaleza tóxica del compuesto:

- El personal debe estar entrenado en las buenas técnicas de reconstitución y manipulación;
- Las mujeres embarazadas del personal no deberán trabajar con este medicamento;
- El personal que manipula daunorubicina debe usar ropa protectora: gafas, bata, guantes y máscaras desechables;
- Se debe establecer un área específica para la reconstitución (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo se debe proteger con papel absorbente, revestido con plástico y desechable;
- Todos los artículos usados para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deben colocarse en bolsas de eliminación de alto riesgo para incineración de alta temperatura;
- El derrame o filtración se debe tratar con solución diluida de hipoclorito de sodio (cloro en concentración al 1%), de preferencia empapando, y luego enjuagar con agua;
- Todos los productos de limpieza se deben eliminar según lo indicado previamente;
- El contacto accidental con la piel o los ojos se debe tratar inmediatamente mediante lavado copioso con agua, o jabón y agua, o solución de bicarbonato de sodio; se debe obtener atención médica;
- Siempre se deben lavar las manos después de quitarse los guantes;

**REF.RF2115332/23**

**REG. ISP B-3027/24**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO LIOFILIZADO  
PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg**

- El medicamento debe usarse dentro de las 24 horas posteriores a la primera penetración del tapón de goma. Deseche cualquier solución no utilizada.

**Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión 5.0**

**Para más información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Teléfono: 800392348