



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAUNORUBICINA[®] Solución Inyectable 20 mg/ 10 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DAUNORUBICINA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/ 10mL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo:
Clorhidrato de Daunorubicina.

Daunorubicina está disponible como:
Solución para inyección que contiene 20 mg/10 ml de Clorhidrato de Daunorubicina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución estéril 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.¹

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

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

El fármaco se puede también utilizar con otros agentes antineoplásicos en regímenes de terapia de consolidación y/o mantenimiento después de la inducción de remisión completa en pacientes con AML.

En pacientes ALL con recaída durante la terapia de mantenimiento, se puede volver a inducir la remisión completa mediante tratamientos de combinación incluyendo daunorubicina.



- Daunorubicina se puede también utilizar conjuntamente con otros fármacos antineoplásicos en el tratamiento de eritroleucemia.

Leucemias Crónicas - Daunorubicina se puede utilizar en regímenes de combinación en el tratamiento de la fase blástica en pacientes con Leucemia Mielocítica Crónica (CML) cuando la terapia con un agente único ya no es eficaz.

Tumores Diseminados - Daunorubicina ha sido investigada para ser usado en estos tumores y ha encontrado ser efectiva en algunos casos de neuroblastoma diseminado y rabdomyosarcoma.

4.2 Posología y Método de Administración

Daunorubicina se debe administrar a los pacientes con cáncer solo mediante inyección intravenosa (IV). (Ver sección **6.5 Instrucciones para su Uso y Manipulación**).

Dado el riesgo de necrosis tisular local severa si ocurre la extravasación del fármaco, se recomienda inyectar la daunorubicina dentro del tubo de una infusión IV de flujo libre de una solución de cloruro de sodio al 0.9% o de glucosa al 5%. La duración de la infusión 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 a la aspiración de la 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 niños menores de 2 años de edad (o con un área superficial corporal de menos de $0.5 m^2$) se sugiere calcular la dosificación basado el peso corporal (kg) más que en el área superficial 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 mantención);
- El uso como agente único o en combinación con otros fármacos citotóxicos o radioterapia;
- La edad del paciente que se tratará (niños, adultos o ancianos);
- La tolerancia del paciente.

Inducción de la remisión en pacientes adultos AML - 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, cada 3-4 semanas. En tratamientos de combinación estándar, la dosis diaria recomendada de daunorubicina es de $45 mg/m^2$ a ser administrada en 3 días sucesivos en el primer curso de inducción y en 2 días consecutivos en los ciclos porteriores.² En los



pacientes mayores (edad > 60 años) puede necesitarse la reducción de la dosificación de daunorubicina a 30 mg/m^2 en regímenes de combinación.³⁻⁵

Inducción de la remisión en pacientes adultos con ALL: En la quimioterapia de combinación para la inducción de la remisión en leucemia aguda en adultos la dosis usual es 45 mg/m^2 , administrado en tres días consecutivos.

Inducción de la remisión en niños con AML/ALL - Daunorubicina se administra en tratamientos combinados en dosis que varían desde $0.5 - 1.5 \text{ mg/kg/día}$ (25 a $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$), dependiendo de la frecuencia de administración del régimen empleado.

Otro aplicaciones - Las dosis apropiadas para consolidación y/o mantención en leucemias agudas o para inducción de la remisión durante la fase blástica de CML dependerán del régimen específico empleado. En terapias de consolidación y/o mantención, 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:

Bilirrubina 1.2 a 3 mg/dL : $\frac{3}{4}$ de la dosis inicial recomendada

Bilirrubina $> 3 \text{ mg/dL}$: $\frac{1}{2}$ de la dosis inicial recomendada

Daunorubicina no debe administrarse a pacientes con deterioro hepático severo (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

Disfunción Renal. Si la creatinina plasmática supera 3.0 mg/dL , la dosis de daunorubicina se debe reducir a la mitad.

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 (Grado C según puntaje de Child-Pugh [Puntaje total 10-15]) o renal (VFG $< 10 \text{ mL/min}$ o creatinina sérica $> 7.9 \text{ mg/dL}$)⁵²
- Insuficiencia miocárdica
- Infarto al miocardio reciente
- Arritmias severas



- Tratamientos anteriores con dosis acumulativas máximas de daunorubicina, otras antraciclinas y/o antracenedionas (ver sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**).

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

General. 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 han administrado dosis terapéuticas del fármaco. Los perfiles hematológicos se deben determinar antes y durante cada ciclo de terapia con daunorubicina, incluyendo recuentos diferenciales de glóbulos blancos (WBC): 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 fármaco, pero los recuentos celulares suelen regresar a los niveles pre-tratamiento durante la tercera semana. También puede presentarse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infección, sepsis/septicemia, shock 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.^{7, 8}

Leucemia Secundaria. La leucemia secundaria, con o sin una fase pre-leucémica, se ha reportado en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo daunorubicina. La leucemia secundaria es más común cuando tales fármacos se administran conjuntamente con agentes antineoplásicos perjudiciales para el ADN, en combinación con radioterapia, cuando los pacientes han sido intensivamente pre-tratados con fármacos citotóxicos, o cuando se han extendido las dosis de las antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.^{42, 43}

Función Cardíaca. La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que se puede manifestar mediante eventos precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).⁸⁻¹¹

Eventos Tempranos (es decir, agudos). La cardiotoxicidad temprana de daunorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anormalidades del electrocardiograma (ECG) tales como 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 terminado el tratamiento, pero también se han informado eventos más tardíos (varios meses a años después de terminado el tratamiento). La cardiomiopatía retardada se manifiesta por una reducida fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) 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 galopante. La ICC de riesgo vital es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclina y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulativa del fármaco.

La función cardíaca debe evaluarse antes de que los pacientes inicien el tratamiento con daunorubicina y se debe monitorear a través de la terapia para reducir al mínimo el riesgo de incurrir en deterioro cardíaco severo. El riesgo puede reducirse mediante el monitoreo regular de la LVEF durante el curso del tratamiento discontinuándose oportunamente la daunorubicina al primer signo de función deteriorada. El método cuantitativo apropiado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de LVEF) incluye la angiografía multi-bloqueada 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 LVEF, especialmente con las más altas dosis acumulativas de antraciclina. La técnica usada para la evaluación debe ser constante a través del seguimiento.

El riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) aumenta - en ausencia de otros factores de riesgo cardíacos - cuando la dosis acumulativa total de daunorubicina excede de 500-600 mg/m² en adultos, 300 mg/m² en niños de más de 2 años de edad, o 10 mg/kg en niños menores de 2 años de edad; 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 antraciclinas o antracenedionas, y el uso concomitante de fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca o medicamentos cardiotoxicos (por ejemplo, el trastuzumab); Las antraciclinas 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 antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente aquellos con vidamedias largas como el trastuzumab, también pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad.⁵⁰ Bajo estas condiciones, solo se debe exceder una dosis acumulativa total de 400 mg/m² en adultos con extrema precaución.



Se debe monitorear cuidadosamente la función cardíaca en los pacientes que reciben altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, puede presentarse cardiotoxicidad con daunorubicina a dosis acumulativas 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.⁴⁴⁻⁴⁷

Es probable que la toxicidad de daunorubicina y de otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva.⁴⁸

Gastrointestinal. Daunorubicina puede causar náuseas y vómito. 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. La mucositis/estomatitis suelen presentarse precozmente después de la administración del fármaco y, si son severos, pueden generalmente progresar después de unos días a ulceraciones mucosales. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso para la tercera semana de la terapia.⁸

Función Hepática. La ruta principal de eliminación de daunorubicina es el sistema hepatobiliar.^{6, 14, 15} Se deberá evaluar la bilirrubina total sérica antes y durante el tratamiento con daunorubicina. Los pacientes con bilirrubina elevada pueden experimentar un clearance más lento del fármaco 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 **4.2 Posología y Método de Administración**).

Síndrome de Lisis Tumoral. Daunorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de purinas que acompaña la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (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 de 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 infusión del fármaco.⁶

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.⁵¹

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Daunorubicina se utiliza principalmente en combinación con otros fármacos 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 fármacos 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 a través del 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 contraceptivos eficaces.

Embarazo

Como la mayoría de los otros fármacos para el cáncer, daunorubicina ha demostrado ser potencialmente teratógena, mutágena y carcinógena en animales. Según los datos experimentales, el fármaco 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.⁴⁹

Como regla general, se recomienda no administrar daunorubicina a pacientes embarazadas. Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe el fármaco, 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 solo se debe utilizar durante el embarazo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.⁴⁹

Lactancia

Se desconoce si daunorubicina se excreta en la leche materna. Como regla general, se recomienda no administrar daunorubicina a las madres que están amamantando.

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 están definidas como: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), No conocida (No se puede estimar desde la información disponible). (Ver sección 4.4)

**Clase de Sistema de
Órganos**

Frecuencia

Efectos Indeseables



| Clase de Sistema de Órganos | Frecuencia | Efectos Indeseables |
|---|----------------------------|--|
| <i>Infecciones y Infestaciones</i> | Muy frecuente | Sepsis /Septicemia; Infección |
| | No conocida | Shock Séptico |
| <i>Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (Incluyendo Quistes y polipos)</i> | Infrecuente No conocida | Leucemia mieloide aguda Síndrome mielodisplásico |
| <i>Trastorno del Sistema Sanguíneo y Sistema Linfático</i> | Muy frecuente | Insuficiencia de la médula osea; Leucopenia; Granulocitopenia; Neutropenia; Trombocitopenia; Anemia |
| <i>Trastorno del Sistema Inmune</i> | No conocida | Reacciones anafilácticas y Reacciones anafilactoides |
| <i>Trastorno del Metabolismo y Nutrición</i> | No conocida | Deshidratación ; Hiperuricemia aguda ^a |
| <i>Trastornos Cardíacos</i> | Muy frecuente | Cardiomiopatía (Manifestada clínicamente por disnea, cianosis, edema dependiente, hepatomegalia, ascitis, derrame pleural e Insuficiencia cardiaca congestiva |
| | Infrecuente No conocida | Infarto al miocardio 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 |



| Clase de Sistema de Órganos | Frecuencia | Efectos Indeseables |
|---|-------------------|---|
| | No conocida | Ruborización; Shock; Tromboflebitis; Fleboesclerosis ^b |
| <i>Trastornos Respiratorio, torácicos y del mediastino</i> | No conocida | Hipoxia |
| <i>Trastornos Gastrointestinales</i> | Muy frecuente | Naúseas/Vómito ; Diarrea; Esofagitis; Mucositis/estomatitis ^c |
| | 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 ^d |
| <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 infusión. |



| Clase de Sistema de Órganos | Frecuencia | Efectos Indeseables |
|-------------------------------|---------------|--|
| <i>Pruebas de Laboratorio</i> | No conocida | Muerte; Hiperpirexia; Extravación en el lugar de infusión; ^c Calosfríos |
| | 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) |

^a Posible deterioro de la función renal especialmente en la presencia de concentraciones elevadas de conteos de WBC de pre-tratamiento..

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

^c Dolor o sensación de ardor, eritema , úlceras, hemorragia, infección

^d Color rojo de la orina durante 1 a 2 días después de la administración.

^e 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 periodo. Se han observado insuficiencias cardíacas tardías con las antraciclina hasta 6 meses después de una sobredosis. Los pacientes deben observarse cuidadosamente: si se presentan signos de insuficiencia cardíaca, deberán tratarse de manera convencional.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Daunorubicina es un fármaco antineoplástico que ejerce sus efectos citotóxicos/antiproliferativos mediante la interferencia con una serie de funciones bioquímicas y biológicas en las células blanco.^{7, 13,36} Aunque no se ha aclarado completamente el o los mecanismos exactos de la acción, en lo principal el fármaco



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 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 fármaco no es específico en cuanto a ciclo o fase. También se han atribuido características antibacterianas e inmunosupresoras a daunorubicina.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción. Daunorubicina no se absorbe a partir del tracto gastrointestinal. Puesto que el fármaco 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.^{7, 14, 15} El fármaco ingresa a las células y se une a los componentes celulares, en especial a los ácidos nucleicos. No existen evidencias que daunorubicina pueda cruzar la barrera hematoencefálica, pero al parecer el fármaco cruza la placenta.

Metabolismo. El fármaco experimenta un metabolismo rápido y extenso en el hígado y otros tejidos, principalmente mediante las aldo-quetona reductasas citoplásmicas.^{14, 15} Una hora después de la administración del fármaco 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 promedia 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 fármaco y sus metabolitos se 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 fármaco se excreta en la orina principalmente como daunorubicinol.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica



El DL50 de la daunorubicina es de 17.3-20.0 y 13.0-15.0 en ratones y ratas, respectivamente y cerca de 5.0 mg/Kg para los perros. Los órganos blancos principales después de que una dosis única es el sistema hemolinfopoyético y, especialmente en los perros, el tracto gastrointestinal.

Se han investigado los efectos tóxicos después de administraciones repetidas en conejos¹, perros^{17, 18} y monos.^{17, 19} 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 subagudos¹ y de toxicidad cardíaca^{20, 21} indican que daunorubicina es cardiotóxica en todos los animales de laboratorio ensayados.

Daunorubicina es genotóxica en la mayoría de las pruebas *in vitro* e *in vivo* realizadas,²²⁻²⁴ tóxica para los órganos reproductores, embriotóxica en ratas y conejos y teratógena en ratas.²⁵ 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 antraciclinas y fármacos citotóxicos, es carcinógeno en ratas.^{26, 27} Los estudios de toxicidad^{1,19} demuestran que la extravasación de la droga causa necrosis tisular.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Listado de Excipientes

Cloruro de sodio, Acido clorhídrico o hidróxido de sodio, Agua para inyectables c.s.

6.2 Incompatibilidades

Se ha reportado que daunorubicina es incompatible con la heparina sódica, la cual puede ocasionar precipitación de la droga en la solución,^{28,29} y con aluminio.^{28, 30} También se ha informado incompatibilidad cuando una solución de clorhidrato de daunorubicina se mezcla con una solución de fosfato sódico de dexametasona,^{28, 29} aztreonam,³¹ alopurinol sódico,³² fludarabina,³³ piperacilina/tazobactam³⁴ y aminofilina.³⁵ Daunorubicina se puede utilizar conjuntamente con otros agentes antitumorales, pero no se recomienda que sea mezclado con otros fármacos en la misma jeringa.

6.3 Período de Almacenamiento

24 meses.

6.4 Precauciones Especiales para su Almacenamiento

Almacenar entre 2 y 8° C.



6.5 Instrucciones para su Uso y Manipulación

Administración intravenosa - La dosis requerida debe extraerse dentro de una jeringa que contiene 10 a 15 mL de cloruro de sodio al 0.9% e inyectarse lentamente en el tubo de una infusión IV de flujo libre cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5% para reducir al mínimo el riesgo de la extravasación del fármaco y para cerciorarse de que la vena se ha irrigado después de la administración del fármaco.

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 no deberán trabajar con este fármaco;
- El personal que manipula daunorubicina debe usar ropa protectora: anteojos, vestidos y 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 derramamiento o filtración se debe tratar con solución diluida de hipoclorito de sodio (clorina disponible 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;
- Se debe desechar cualquier sobrante no utilizado de la solución.

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes.
Fono: 2-22412035

Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión N° 2.0



7. REFERENCIAS

1. Von Hoff DD, et al. Daunomycin: an anthracycline antibiotic effective in acute leukemia. *Adv Pharmacol Chemother* 1978;15:1-50.
2. Gottlieb AJ. Therapy of adult acute lymphocytic leukemia. *Sem Oncol* 1984;11:15-18.
3. Yates JW, Wallace MJ, Ellison RR. Cytosine arabinoside (NSC 63878) and daunorubicin (NSC83142) in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1973;57:485-87.
4. Wiernik PH. Selected studies of daunorubicin in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Sem Oncol* 1984;11:12-14.
5. Lennon TP, Yee GC. Adult leukemia. In: Di Piro JT, Talbert RL, Hayes PE et al (eds). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Elsevier, New York, NY 1989.
6. McEvoy GK, Pharm D. editor. *American Hospital Formulary Service 2005 – Drug Information*. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Bethesda, MD 2005.
7. Gilman AG, Rall TW, et al. *The pharmacological basis of therapeutic*. Goodman and Gilman's eds, 11th ed., Pergamon Press, NY 2006.
8. Wong KY, Lampkin BC. Anthracycline toxicity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983;5:93-7.
9. Bristow MR, Thompson PD, et al. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823-32.
10. Minow RA, Benjamin RS, et al. Adriamycin[®] cardiotoxicity-risk factors. *Cancer* 1977;39:1397.
11. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986;55:274-82.
12. Kelly TM, Fishman LM, Lessner HE. Hyperpigmentation with daunorubicin therapy. *Arch Dermatol* 1984;120:262-3.
13. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 3rd ed, JB Lippincott Company, Philadelphia, PA 1989.
14. Riggs CE. Clinical pharmacology of daunorubicin in patients with acute leukemia. *Sem Oncol* 1984;11:2-11.



15. Paul C, Liliemark T, et al. Pharmacokinetics of daunorubicin and doxorubicin in plasma and leukemic cells from patients with acute nonlymphoblastic leukemia. *Ther Drug Monit* 1989;11:140-8.
16. Rahman A, Goodman A, et al. Clinical pharmacology of daunorubicin in phase I patients with solid tumors: development of an analytical methodology for daunorubicin and its metabolites. *Sem Oncol* 1984;11:36-44.
17. Morrison RK, et al. Toxicologic studies with daunomycin (NSC-82151). Res. Rep. Chas Pfizer & Co., Inc., Maywood, NJ.
18. Goldenthal EI. Daunomycin (NSC-82151): Preclinical toxicological evaluation of single daily IV injections in dogs for 3 days followed by a 3 days no treatment period. *Farmitalia Carlo Erba Internal Report DAUNO/404i*, June 1972.
19. Wazeter FX. Daunomycin (NSC-82151): Preclinical toxicological evaluation of single daily IV injections in monkeys for 3 days followed by a 3 days no treatment period. *Farmitalia Carlo Erba Internal Report DAUNO/405i*, June 1972.
20. Bellini O, et al. Comparison of cardiotoxicity of anthracyclines in two experimental models in mice. *Drugs Expt Clin Res* 1984;10:91-5.
21. Herman EH, et al. Comparative cardiac toxicity of daunomycin in three rodent species. *Proc Soc Biol Med* 1969;130:1098-102.
22. Hannan MA, et al. Mutagenicity and recombinogenicity of daunomycin in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cancer Letters*, 5:319-324, 1978. Trane F Cytogenetic test of mutagenesis with idarubicin Hcl (IMI 30) in comparison with daunorubicin Hcl. Induction of chromosomal aberrations in human lymphocytes *in vitro*. *Farmitalia Carlo Erba Internal Report IMI 30/307I*, June 1986.
23. Trane F. Cytogenetic test of mutagenesis with idarubicin Hcl (IMI 30) in comparison with daunorubicin Hcl. Induction of chromosomal aberrations in human lymphocytes *in vitro*. *Farmitalia Carlo Erba Internal Report IMI 30/307I*, June 1986.
24. Bianchi A. Metaphase chromosome analysis in mouse bone marrow cells after IV injection of idarubicin HCl in comparison with daunorubicin HCl. *Farmitalia Carlo Erba Internal Report IMI 30/309I*, November 1988.
25. Thompson DJ, et al. Teratogenicity of adriamycin and daunomycin in the rat and rabbit. *Teratology* 1978;17:151-8.
26. Solcia E, et al. Mammary tumors induced by Adriamycin and Daunomycin. *Cancer Res.*, 38:1444, 1978.
27. Marquart H, et al. Tumorigenicity in vivo and induction of malignant transformation and mutagenesis in cell cultures by Adriamycin and Daunomycin. *Cancer Res* 1976;36:2065.



28. Reynolds JEF ed. Martindale - The extra pharmacopeia The Pharmaceutical Press, 13th edition, London 1993.
29. Salamone FR, Muller RJ. Intravenous admixture compatibility of cancer chemotherapeutic agents. *Hosp Pharm* 1990;25:567-70.
30. Ogawa GS, Young R, Munar M. Dispensing-pin problems (letter). *Am J Hosp Pharm* 1985;42:1042.
31. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of aztreonam with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52:1086-90.
32. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of allopurinol sodium with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Hops Pharmacol* 1994;51:1792-9.
33. Trissel LA, Parks NPT, Santiago NM. Visual compatibility of fludarabine phosphate with antineoplastic drugs, anti-infectives, and other selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharmacol* 1991;48:2186-9.
34. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of piperacillin sodium plus tazobactam with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am Hosp Pharm* 1994;51:672-8.
35. Technical Information: Stability and compatibility of intravenous oncology drugs. Cetus Corporation, Emeryville, CA 1988.
36. Jensen PB, Jensen PS, et al. Antagonistic effects of aclarubicin on daunorubicin-induced cytotoxicity in human small cell lung cancer cells: relationship to DNA integrity and topoisomerase II. *Cancer Res* 1991;51:5093-9.
37. Periodic Safety Update Report (PSUR) for Daunorubicin: 20 September 1999 through 31 July 2004. Pfizer Report dated 20 September 2004.
38. Periodic Safety Update Report (PSUR) for Daunorubicin: 21 September 1994 through 20 September 1999. Pharmacia Report dated 18 February 2000.
39. Rogers D. Clinical Expert Safety Statement for Daunorubicin and the Adverse Events Acute Myeloid Leukaemia and Myelodysplastic Syndrome. Pfizer, Inc. 28 September 2004.
40. Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, et al: Treatment-Related Leukemia in Breast Cancer Patients Treated With Fluorouracil-Doxorubicin-Cyclophosphamide Combination Adjuvant Chemotherapy: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2722-30.
41. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al: Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Doxorubicin-Cyclophosphamide Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1195-204.



42. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, et al. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 1998;16(12).
43. Downing JR, Look AT. MLL fusion genes in the 11q23 acute leukemias. *Molecular Genetics and Therapy of Leukemia*, eds. EJ Freireich & H Kantarjian. Kluwer Acad., Norwell, Mass., 1996;73-92.
44. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Brit J of Cancer* 2004;91: 37-44.
45. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa J, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19(1):191-6.
46. Kesavan S, Lincoff MA, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann of Inter Med* 1996;125(1):47-58.
47. Green DM, Yevgeny A, Grigoriev BN, et al. Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From The National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1926-34.
48. Lebwohl DE, Canetta R. New developments in chemotherapy of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999;10 (Suppl 6):139-46.
49. Marini G. Clinical Expert Statement on Daunorubicin Therapy During Pregnancy. Pfizer, Inc. 31 October 2005.
50. Lincoff A, Puccio D. A Clinical Expert Report to support revisions to the Core Data Sheet for Anthracyclines. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. October 2008.
51. Lincoff A, Racanelli T. A Clinical Expert Report to support revisions to the daunorubicin Core Data Sheet. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. October 2008
52. 2.5 Clinical Overview to support changes to the daunorubicin Core Data Sheet. Updates relating to use in patients with hepatic and renal dysfunction. October 2013.