

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daunoblastina 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Cada vial contiene 20 mg de hidrocloreuro de daunorubicina.

Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución reconstituida contiene 2 mg de hidrocloreuro de daunorubicina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución reconstituida contiene 0,154 mmol (3,54 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo liofilizado de color rojo-naranja.

El disolvente es una solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml), transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La administración de daunorubicina, sola o en combinación con otros fármacos antineoplásicos, está indicada para inducir la remisión de la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfocítica aguda.

Daunorubicina, como parte de un tratamiento en combinación, está indicada en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y de la leucemia linfocítica aguda en niños.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente y con frecuencia durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Posología

La dosis de daunorubicina se basa generalmente 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 menor de $0,5 m^2$) se sugiere calcular la dosis en base al peso corporal (kg).

La dosis de daunorubicina por ciclo puede variar en función de una serie de variables, incluyendo:

- Si se utiliza como agente único o en combinación con otros fármacos citotóxicos o con radioterapia.
- La edad del paciente (niños, adultos o ancianos).

- La tolerancia del paciente, situación clínica y respuesta clínica del paciente al tratamiento.

Pacientes adultos

Como agente único:

- La dosis diaria recomendada de daunorubicina como agente único para el primer ciclo de inducción de la remisión en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda es de 60 mg/m² repetida 3 días sucesivos. Para los siguientes ciclos de inducción (que serán administrados cada 3-4 semanas de acuerdo a la situación medular y hematológica del paciente), se recomienda administrar daunorubicina a la misma dosis diaria pero sólo durante 2 días consecutivos.

En tratamiento combinado:

- En los tratamientos de combinación estándar, la dosis diaria recomendada de daunorubicina es de 45 mg/m² administrada según el esquema antes mencionado.

Población pediátrica

La dosis de daunorubicina en niños (mayores de 2 años) se calcula habitualmente en función del área de superficie corporal y se ajusta para cumplir los requerimientos individuales de cada paciente, de acuerdo a la respuesta clínica y al estado hematológico del paciente. Los ciclos de tratamiento pueden repetirse una vez transcurridas de 3 a 6 semanas.

Para un régimen de tratamiento adecuado, se deben consultar los protocolos y las guías especializadas actuales.

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

En niños menores de 2 años de edad (o por debajo de 0,5 m² de área de superficie corporal), la dosis máxima acumulada es de 10 mg/kg.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 65 años, podría ser necesario reducir la dosis de daunorubicina a 45 mg/m² cuando se administra como agente único y a 30 mg/m² en los regímenes de combinación.

Insuficiencia hepática

La dosificación de Daunoblastina (daunorubicina) debe ser reducida en aquellos pacientes que presenten alteraciones de la funcionalidad hepática a fin de evitar un aumento de la toxicidad global. Se recomienda reducir la dosis en los pacientes con los siguientes valores bioquímicos en el plasma:

- la daunorubicina no debe administrarse a los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C [puntuación total 10-15] -ver sección 4.3).
- en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A [puntuación total 5-6] y B [puntuación total 7-9], se recomienda reducir la dosis de acuerdo con los siguientes valores de bilirrubina sérica:
 - pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,2 y 3 mg/dl: la mitad de la dosis recomendada de inicio
 - pacientes con niveles de bilirrubina >3 mg/dl: la cuarta parte de la dosis recomendada de inicio

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada, con una velocidad de filtración glomerular (GFR) entre 10 y 20 ml/min o creatinina sérica aproximadamente entre 3,4 y 7,9 mg/dl, la dosis de daunorubicina debe reducirse a la mitad (ver sección 4.3).

Forma de administración

Daunoblastina se administra sólo por vía intravenosa (ver sección 6.6).

Daunoblastina (daunorubicina) no es activa por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular, subcutánea o intratecal. La administración debe hacerse solamente por inyección intravenosa; se recomienda inyectar daunorubicina en un sistema de perfusión intravenosa con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) o con una solución inyectable de dextrosa al 5% (50 mg/ml), después de asegurarse de que la aguja está perfectamente colocada en la vena. Esta técnica reduce el riesgo de extravasación del fármaco y asegura el lavado de la vena al término de la administración (ver sección 6.6). La duración de la perfusión puede variar desde 2-3 minutos hasta 30-45 minutos, dependiendo de la dosis a administrar y del calibre de la vena. No se recomienda una inyección intravenosa directa, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado mediante aspiración con aguja (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otras antraciclinas o antracenodionas.
- Mielosupresión persistente.
- Infecciones graves.
- Deterioro grave de la función hepática [Child-Pugh grado C (puntuación total 10-15)] o renal (GFR < 10 ml/min o creatinina sérica > 7,9 mg/dl).
- Insuficiencia cardiaca.
- Infarto de miocardio reciente.
- Arritmias graves.
- Tratamientos anteriores con dosis acumulativas máximas de daunorubicina (500-600 mg/m² en adultos, 300 mg/m² en niños de 2 años o mayores, 10 mg/kg de peso en niños menores de dos años) u otras antraciclinas cardiotóxicas. En estos casos, aumenta notablemente el riesgo de daño cardíaco amenazante para la vida (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Durante la manipulación de daunorubicina se deberá evitar el contacto con la piel y mucosas. Debido al potencial mutagénico y carcinogénico de daunorubicina, médicos y enfermeras deberán incrementar las medidas de seguridad durante la manipulación del medicamento. Se recomienda también especial precaución, en caso de contacto con heces y vómitos de los pacientes, ya que pueden contener daunorubicina o un metabolito activo. Las mujeres embarazadas del personal sanitario no deben estar en contacto con citostáticos.

Precauciones de uso

La administración de daunorubicina deberá ser realizada bajo la supervisión de médicos con experiencia en la utilización de terapia citotóxica.

Antes de comenzar el tratamiento con daunorubicina, los pacientes deberán recuperarse de los efectos tóxicos agudos causados por un tratamiento citotóxico anterior (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas). Además, los pacientes deberán ser monitorizados cuidadosamente y con frecuencia durante el tratamiento (ver sección 4.4).

El comienzo del tratamiento con daunorubicina requiere una estrecha vigilancia del paciente y de sus valores analíticos. Por tanto, se recomienda hospitalizar a los pacientes al menos durante la primera fase del tratamiento.

Se deben realizar recuentos de células sanguíneas y pruebas de función hepática y renal antes de cada tratamiento con daunorubicina.

Durante el tratamiento con daunorubicina, se deberá tener especial cuidado en pacientes que han recibido, están recibiendo o van a recibir radioterapia, ya que aumenta el riesgo de reacciones locales en el área radiada (reacción de recuerdo de la radiación). La radioterapia previa del área mediastínica, aumenta la cardiotoxicidad de daunorubicina.

La pancitopenia grave o leuco/trombocitopenia aislada son contraindicaciones relacionadas con el medicamento. Otras contraindicaciones relacionadas son arritmias cardíacas graves, en particular taquicardias ventriculares, o arritmias con efectos hemodinámicos relevantes e insuficiencia cardíaca clínicamente manifiesta (incluido en los antecedentes del paciente), infarto de miocardio, graves alteraciones renales y hepáticas, embarazo y un mal estado general del paciente. El médico valorará la relación beneficio riesgo y decidirá el tratamiento en cada caso individual.

Tras la administración de daunorubicina y debido a su efecto inmunosupresor, infecciones no controladas especialmente de origen vírico (*Herpes zoster*), pueden exacerbarse y resultar amenazantes para la vida.

Sistema hematopoyético

Es necesario realizar una evaluación de la respuesta basada en el estado de celularidad de la médula ósea a fin de orientar el tratamiento con daunorubicina. En todos los pacientes tras la administración de una dosis terapéutica de daunorubicina aparece mielosupresión. La depresión de la médula ósea reversible es dosis dependiente y aparece principalmente, leucopenia, granulocitopenia (neutropenia) y trombocitopenia. La anemia aparece más raramente. El nivel más bajo aparece entre los días 8 y 10 tras el inicio del tratamiento, pero generalmente entre la segunda y tercera semana después de la administración de la última inyección, los recuentos de células retornan a los valores previos al tratamiento.

Con el fin de evitar complicaciones derivadas de la mielotoxicidad, se deberán monitorizar estrechamente los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de tratamiento, prestando especial atención a los recuentos de leucocitos, granulocitos, plaquetas y eritrocitos. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave, que incluso podrían conducir a la muerte, incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia e hipoxia tisular. Se debe garantizar un tratamiento rápido y efectivo, en caso de producirse una infección grave y/o un episodio hemorrágico. La mielosupresión puede requerir tratamiento de soporte intensivo.

Leucemia secundaria

Se ha notificado la aparición de leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo daunorubicina. La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales fármacos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con fármacos citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclinas se han escalado. El periodo de latencia de estas leucemias puede ser de 1 a 3 años.

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos más importantes del tratamiento con daunorubicina, que puede manifestarse de dos formas, bien por acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

- Efectos agudos: no dependientes de la dosis, se manifiestan por arritmias supraventriculares (taquicardia sinusal, contracciones ventriculares prematuras y bloqueo auriculoventricular) y/o anormalidades electrocardiográficas no específicas (alteraciones en la onda ST-T, bajo voltaje del complejo QRS, ondas T). Se han notificado también casos de angina de pecho, infarto de miocardio, fibrosis endomiocárdica y pericarditis/miocarditis. Estos efectos no anticipan generalmente el desarrollo posterior de un acontecimiento cardiotóxico retardado, rara vez tienen importancia clínica y generalmente no se toman en consideración para interrumpir el tratamiento con daunorubicina.
- Efectos retardados: especialmente tras la administración de dosis acumulativas de daunorubicina, se puede desarrollar cardiomiopatía congestiva que puede aparecer algunas veces durante el tratamiento y también aparece frecuentemente varios meses o años después de completar el tratamiento, manifestándose clínicamente con insuficiencia cardíaca global que ocasionalmente puede conducir a la muerte por insuficiencia cardíaca aguda. La aparición de una cardiomiopatía retardada se manifiesta por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva tales como disnea, edema pulmonar, edema periférico, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. La gravedad y frecuencia de estos efectos adversos dependen de la dosis acumulativa de daunorubicina y representan la toxicidad limitante del fármaco.

Deberá evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes se sometan al tratamiento con daunorubicina y deberá vigilarse a lo largo del tratamiento y después de finalizarlo, para identificar lo antes posible el riesgo de complicaciones cardíacas. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento, interrumpiendo enseguida la administración de daunorubicina al primer signo de función alterada. El método cuantitativo apropiado para evaluar repetidamente la función cardíaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una gammagrafía con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardíaca previo al tratamiento mediante un electrocardiograma y o bien una MUGA o bien una ecocardiografía, especialmente en pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad. Deberán realizarse determinaciones repetidas, por MUGA o por ecocardiografía, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, particularmente cuando se administren elevadas dosis acumulativas de antraciclina. La técnica usada para la evaluación deberá concordar a lo largo del seguimiento.

El riesgo de que se desarrolle una insuficiencia cardíaca congestiva aumenta – en ausencia de otros factores de riesgo cardíacos – cuando la dosis acumulativa total de daunorubicina supera los 550 mg/m² en adultos, 300 mg/m² en niños de más de 2 años de edad o los 10 mg/kg en niños menores de 2 años de edad.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclina o antracenosodionas y uso concomitante de fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca u otros fármacos cardiotóxicos (por ejemplo trastuzumab). Las antraciclina, incluyendo daunorubicina, no deberían administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que se realice un cuidadoso seguimiento de la función cardíaca del paciente. En pacientes que reciban antraciclina tras el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente de vida media prolongada como trastuzumab (vida media variable; período de lavado de hasta 7 meses), puede aumentar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda evitar el tratamiento con antraciclina hasta que la exposición a los agentes cardiotóxicos anteriores sea insignificante. Si esto no es posible, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. En estas condiciones dosis acumulativas de 400 mg/m² en adultos solamente deberían superarse con extrema precaución.

Trastuzumab puede permanecer en sangre hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Por ello cuando sea posible, las antraciclinas no deben ser administradas hasta 7 meses después de la finalización del tratamiento con trastuzumab. En el caso de que se administrara este tratamiento antes de dicho periodo, se recomienda monitorizar cuidadosamente la función cardiaca del paciente.

Es mayor la susceptibilidad a la toxicidad cardiaca en pacientes ancianos, pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca o hipertensión arterial manifiesta, irradiación torácica y en los niños. Bajo estas condiciones, no debe superarse en adultos una dosis total acumulativa de 400 mg/m². Debido al riesgo aumentado de daño cardiaco en niños y adolescentes, se recomienda realizar un seguimiento a largo plazo de la función cardiaca.

Varios estudios a largo plazo en niños, sugieren que tras el tratamiento con antraciclinas pueden aparecer cardiomiopatías congestivas, con un período de latencia y un curso progresivo de muchos años. En comparación con los adultos, dosis acumulativas totales más bajas en niños, probablemente conduzcan a una disfunción cardiaca clínicamente relevante. Se han descrito los efectos adversos cardiotóxicos a largo plazo del tratamiento con doxorubicina y daunorubicina en 201 niños. Los pacientes recibieron una dosis acumulativa total de doxorubicina y/o daunorubicina de entre 200 y 1.275 mg/m² (mediana de 450 mg/m²) y algunos de ellos recibieron también radiación. En este estudio se asumió que la cardiotoxicidad de doxorubicina era comparable a la de daunorubicina. Se observó una alteración de la función de bombeo del corazón si la fracción de acortamiento en el ecocardiograma era <29% o la fracción de eyección en el ventriculograma con radionúclidos era <50% o se observaba un descenso tras un ejercicio físico. La incidencia de la alteración de la función cardiaca fue del 11% cuando la dosis acumulativa de antraciclinas era inferior a 400 mg/m², del 28% con dosis de entre 400 mg y 599 mg/m², del 47% con dosis de entre 600 y 799 mg/m² y del 100% en siete pacientes que habían recibido más de 800 mg/m². El tratamiento con radiación adicional, aumentó la incidencia de disfunción cardiaca en cada uno de los intervalos de dosis. De los 201 niños revisados, 9 tuvieron adicionalmente, síntomas cardiacos tales como insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción y arritmias. En 4 de los 9 niños afectados, los síntomas aparecieron por primera vez de 12 a 18 años después de la finalización de la quimioterapia. Es probable que la toxicidad de daunorubicina y de otras antraciclinas o antracénodionas sea aditiva.

Función hepática

La principal vía de eliminación de daunorubicina es hepática y su excreción se realiza vía biliar. Con el fin de evitar complicaciones, se recomienda evaluar la función hepática antes de comenzar el tratamiento con daunorubicina. Se deberá evaluar la bilirrubina total en suero, antes y durante el tratamiento con daunorubicina. Los pacientes con bilirrubina elevada pueden tener un aclaramiento más lento del fármaco, con un aumento de la toxicidad general. En estos pacientes con alteración de la función hepática, se requiere una reducción de la dosis (ver sección 4.2) basado en los niveles de bilirrubina en suero. Los pacientes con alteración hepática grave no deben recibir daunorubicina (ver sección 4.3).

Función renal

Una alteración de la función renal puede inducir un aumento de la toxicidad. Se deberá evaluar la función renal antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda reducir la dosis en los pacientes con función renal alterada (ver secciones 4.2 y 4.3).

Como consecuencia de la muerte masiva de las células leucémicas, daunorubicina puede inducir hiperuricemia y nefropatía por ácido úrico, junto con una posible alteración de la función renal, especialmente cuando el recuento de glóbulos blancos antes del tratamiento es elevado. El alcance del daño producido depende de la masa total del tumor. Por lo anteriormente expuesto, la administración profiláctica

de alopurinol es necesaria en el tratamiento de la leucemia aguda (primer ciclo) con el fin de evitar el daño tubular acompañado de insuficiencia renal. Además, podría desarrollarse un síndrome nefrótico.

Síndrome de lisis tumoral.

Daunorubicina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas producida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles de ácido úrico en sangre así como los de potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia, puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Trastornos inmunológicos

Como consecuencia de la inmunosupresión producida por daunorubicina, se ve aumentada la susceptibilidad a desarrollar infecciones. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo daunorubicina, puede provocar infecciones graves o mortales. En pacientes en tratamiento con daunorubicina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Trastornos gastrointestinales

Daunorubicina puede causar náuseas y vómitos. Las náuseas y vómitos intensos pueden producir deshidratación. Las náuseas y vómitos pueden prevenirse o aliviarse administrando una terapia antiemética apropiada.

Puede aparecer mucositis (principalmente estomatitis, menos frecuentemente esofagitis) en pacientes que reciben tratamiento con daunorubicina. La mucositis/estomatitis generalmente aparece poco después de la administración y, si es importante, en unos días puede progresar a ulceraciones en la mucosa. La mayoría de los pacientes se recupera de este acontecimiento adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Puede aparecer flebitis local, tromboflebitis, y/o esclerosis venosa/fleboesclerosis, especialmente si daunorubicina es administrada en un vaso pequeño o inyecciones repetidas en la misma vena. El seguimiento de los procedimientos de administración recomendados puede reducir al mínimo el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección (ver sección 4.2).

Extravasación

Una extravasación de daunoblastina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares importantes (celulitis grave, ulceración dolorosa) y necrosis tisular. Algunos casos pueden requerir cirugía. Puede producirse daño tisular irreversible. En caso de aparición de signos o síntomas derivados de la administración paravenosa de daunorubicina, la perfusión del fármaco deberá interrumpirse inmediatamente (ver sección 4.9).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Alopecia

Con las dosis completas de daunorubicina casi siempre se produce alopecia completa, incluyendo el crecimiento del pelo de la barba y del cuero cabelludo, el vello axilar y púbico. Este efecto secundario puede causar angustia a los pacientes pero generalmente es reversible volviendo a crecer el pelo, lo que usualmente tiene lugar entre los dos y tres meses desde la finalización del tratamiento.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

La daunorubicina inhibe la fertilidad. Puede aparecer amenorrea y azoospermia cuya gravedad es dosis dependiente. Se pueden producir trastornos de la fertilidad irreversibles (ver sección 4.6). Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar métodos anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y después del tratamiento con daunorubicina. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR):

Se han notificado casos de SEPR con daunorubicina cuando se utiliza en combinación con quimioterapia. SEPR es un trastorno neurológico que se puede manifestar con cefalea, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos.

Puede haber hipertensión de leve a grave. Para confirmar el diagnóstico de SEPR es necesario realizar una resonancia magnética. En pacientes con SEPR, se debe considerar la interrupción del tratamiento con daunorubicina.

Daunoblastina contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml de solución reconstituida; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Daunorubicina se utiliza principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos. Puede producirse toxicidad aditiva especialmente con referencia a efectos en la médula ósea/hematológicos y gastrointestinales (ver sección 4.4). El uso concomitante de daunorubicina con otros fármacos cardiotoxicos o radioterapia en el área mediastínica, aumenta la cardiotoxicidad de daunorubicina. Asimismo, el uso concomitante de otros compuestos con acción sobre el corazón (por ejemplo, los bloqueantes de los canales del calcio) requiere un seguimiento de la función cardíaca a lo largo del tratamiento. Si los pacientes son tratados o han sido tratados con fármacos con acción sobre la médula ósea (por ejemplo, citostáticos, sulfonamidas, cloranfenicol, difenilhidantoína, derivados de la amidopirina y agentes antirretrovirales) se deberá considerar la posibilidad de que aparezcan importantes alteraciones hematopoyéticas. La dosis de daunorubicina debe ser modificada en caso de que fuera requerido. Si se combina con otros citostáticos (por ejemplo, citarabina, ciclofosfamida), los efectos tóxicos del tratamiento con daunorubicina pueden verse potenciados.

La daunorubicina se metaboliza principalmente en hígado; el uso concomitante de fármacos que afecten a la función hepática, puede influir también en el metabolismo o en la farmacocinética de daunorubicina y como consecuencia afectar la eficacia y/o la toxicidad. La administración concomitante de daunorubicina con medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir una alteración del metabolismo hepático y/o de la excreción biliar de daunorubicina, que conduciría a un aumento de la toxicidad del medicamento que puede dar lugar a una potenciación de los efectos adversos. Cuando se administra daunorubicina concomitantemente con otros citostáticos, aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. Los medicamentos que produzcan un retraso en la excreción del ácido úrico (por ejemplo, sulfonamidas y algunos diuréticos), pueden causar hiperuricemia potenciada con el uso concomitante con daunorubicina.

Se deberá considerar de manera general que la ingesta y la absorción de fármacos por vía oral puede verse afectada de forma importante por la mucositis oral y gastrointestinal, que ocurre frecuentemente debido al tratamiento intensivo con quimioterapia conteniendo daunorubicina.

En pacientes trombocitopénicos, cuando se administre daunorubicina concomitantemente con antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico), se deberá prever un aumento adicional del riesgo de padecer hemorragias.

No se deben administrar vacunas de virus vivos durante el tratamiento con daunorubicina (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

(Ver sección 5.3).

Embarazo

Estudios en animales han demostrado la toxicidad de daunorubicina sobre la reproducción (ver sección 5.3). Como la mayoría de los demás fármacos anticancerosos, daunorubicina ha mostrado ser potencialmente embriotóxico, teratogénico, mutagénico y carcinogénico en animales. De acuerdo a los datos experimentales, el fármaco debe considerarse como una causa potencial de malformaciones fetales cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo tanto no existen datos suficientes sobre la utilización de daunorubicina en mujeres embarazadas, aunque algunas mujeres que recibieron daunorubicina durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo dieron a luz a niños aparentemente normales.

Daunorubicina no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la paciente requiera el tratamiento con daunorubicina y justifique el potencial riesgo para el feto.

Como regla general, se recomienda que no se administre daunorubicina a pacientes que están embarazadas (ver sección 4.3). Si el fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo el fármaco, se deberá informar a la mujer acerca del potencial riesgo para el feto. Se recomienda el consejo genético. En cualquier caso, se recomienda un examen cardiológico y recuentos de células sanguíneas en fetos y recién nacidos de madres que han recibido daunorubicina durante el embarazo.

Lactancia

Aunque otras antraciclinas se excretan en la leche materna, se desconoce si daunorubicina es excretada en leche humana. Durante el tratamiento con daunorubicina deberá interrumpirse la lactancia materna (ver sección 4.3).

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con daunorubicina y durante al menos 27 semanas después de la última dosis. Deben ser informadas del riesgo potencial para el feto y evitar el embarazo durante el tratamiento. Se recomienda consejo genético a todas las mujeres que deseen quedarse embarazadas tras la finalización del tratamiento con daunorubicina.

Daunorubicina podría inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. Se recomienda asesoramiento en la conservación del esperma a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con daunorubicina, ya que puede producirse infertilidad irreversible.

Los pacientes varones deben usar métodos anticonceptivos eficaces para prevenir la concepción y/o reproducción durante el tratamiento y al menos 14 semanas después de la última dosis .

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Daunorubicina puede causar episodios de náuseas y vómitos que en algunos casos puede alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No existen informes específicos relativos al efecto del tratamiento con daunorubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se han combinado en una única tabla y se han ordenado siguiendo la convención de MedDRA para su clasificación por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| <i>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</i> | <i>Frecuencia</i> | <i>Reacciones adversas</i> |
|---|-------------------|--|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | Muy frecuentes | Sepsis/septicemia* Infección* |
| | No conocida | Shock séptico* |
| <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i> | Poco frecuentes | Leucemia mieloide aguda |
| | No conocida | Síndrome mielodisplásico |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | Muy frecuentes | Insuficiencia medular Leucopenia Granulocitopenia Neutropenia Trombocitopenia Anemia |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | No conocida | Reacciones anafilácticas/anafilactoides |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | No conocida | Deshidratación Hiperuricemia aguda ^a |
| <i>Trastornos cardiacos</i> | Muy frecuentes | Cardiomiopatía (manifestada clínicamente por disnea, cianosis, edema periférico, hepatomegalia, ascitis, derrame pleural e insuficiencia cardiaca congestiva manifiesta) |
| | Poco frecuentes | Infarto de miocardio |
| | No conocida | Isquemia de miocardio (angina) Fibrosis endomiocárdica Pericarditis/miocarditis Taquiarritmias supraventriculares (tales |

| | | |
|---|----------------|--|
| | | como taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, bloqueo auriculoventricular) |
| <i>Trastornos vasculares</i> | Muy frecuentes | Hemorragia |
| | No conocida | Rubor Shock Tromboflebitis Feblosclerosis ^b |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | No conocida | Hipoxia |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Muy frecuentes | Náuseas/vómitos Diarrea Esofagitis Mucositis/estomatitis ^c |
| | Frecuentes | Dolor abdominal |
| | No conocida | Colitis |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | No conocida | Hepatitis Fallo hepático |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | Muy frecuentes | Alopecia Eritema Erupción cutánea |
| | No conocida | Dermatitis de contacto Fenómeno de retirada Prurito Hiperpigmentación de piel y pigmentación de uñas Urticaria |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | No conocida | Cromaturia ^d |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | No conocida | Amenorrea Azoospermia |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i> | Muy frecuentes | Fiebre Dolor |
| | Frecuentes | Flebitis en el lugar de la perfusión |
| | No conocida | Muerte Hiperpirexia Extravasación en el lugar de la perfusión ^e |

| | | |
|--------------------------------------|----------------|--|
| | | Escalofríos |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | Muy frecuentes | Aumento de la bilirrubina sérica Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina |
| | Frecuentes | Electrocardiograma anormal (cambio en el intervalo ST-T del electrocardiograma, electrocardiograma QRS complejo anormal, ondas T del electrocardiograma anormales) |

^a Con una posible alteración de la función renal, especialmente cuando el recuento de glóbulos blancos antes del tratamiento es elevado.

^b Se puede producir esclerosis venosa por la inyección del medicamento en un vaso sanguíneo pequeño o por inyecciones repetidas en la misma vena.

^c Dolor o sensación de quemazón, eritema, úlcera, hemorragia, infección.

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

^e Dolor en el lugar de la perfusión/ sensación de quemazón, celulitis, úlcera en la piel, necrosis.

* que algunas veces puede ser mortal

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano: <https://www.notificaram.es/>.

4.9. Sobredosis

Sobredosificación e intoxicación

Dosis únicas muy altas de daunorubicina pueden causar degeneración miocárdica aguda en 24 horas y mielosupresión grave (principalmente leucopenia y trombocitopenia) en 10-14 días y efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis).

Se han notificado casos de daño cardíaco, meses después de una sobredosis con antraciclinas.

Tratamiento de la intoxicación

No se conoce un antídoto específico. En el caso de debilidad miocárdica se deberá consultar con un cardiólogo e interrumpir el tratamiento con daunorubicina. En presencia de una marcada mielosupresión se deberá administrar el tratamiento de soporte adecuado que dependerá del tipo de afectación del sistema hematopoyético, por ejemplo transferir al paciente a un cuarto aséptico o transfusiones de los elementos sanguíneos necesarios.

Extravasación

Una inyección paravenosa puede provocar necrosis local y tromboflebitis. La sensación de quemazón en la región de la administración indica administración paravenosa del fármaco

Tratamiento de la extravasación

Si ocurriera extravasación del fármaco, se deberá interrumpir inmediatamente la perfusión o inyección del mismo. Inicialmente se dejará la aguja en el lugar de la administración y se extraerá después, tras una breve aspiración. Se recomienda la aplicación local de dimetilsulfóxido al 99% (DMSO 99%) en un área equivalente a dos veces el área afectada (4 gotas por cada 10 cm² de superficie cutánea) y se habrá de repetir tres veces al día, durante al menos 14 días. Si es necesario se habrá de considerar el desbridamiento

del área afectada. Debido a los mecanismos antagónicos que se producen, el enfriamiento del área afectada, por ejemplo para reducir el dolor, debe realizarse tras la aplicación de DMSO (vasoconstricción versus vasodilatación). Otras medidas descritas en la literatura son cuestionadas y no aportan un claro beneficio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01DB02.

Mecanismo de acción

Daunorubicina es un fármaco antineoplásico que ejerce sus efectos citotóxicos/antiproliferativos mediante interferencia con un número de funciones biológicas y bioquímicas en células diana. Aunque el mecanismo de acción exacto no se conoce por completo, parece que el fármaco inhibe principalmente la síntesis de ADN y ARN dependiente de ADN por formación de un complejo con el ADN, vía intercalación entre los pares de bases y desenrollado de la hélice. Daunorubicina también puede interferir en la actividad de la polimerasa y la topoisomerasa II, con regulación de la expresión genética y con reacciones de oxidación/reducción (generándose radicales libres altamente reactivos/altamente tóxicos). Se ha especulado también acerca de una interacción directa entre daunorubicina y la membrana celular, dando lugar a alteraciones en la doble capa de la superficie celular. La citotoxicidad de daunorubicina es máxima durante la fase S pero el fármaco carece de especificidad por una fase o un ciclo. Se han atribuido también a daunorubicina propiedades antibacterianas e inmunosupresoras.

Población pediátrica

No se han realizado estudios controlados en pediatría.

La bibliografía menciona el uso de daunorubicina en regímenes de tratamiento de LLA y LMA que incluyen grupos pediátricos. Sin embargo, según la investigación que se está llevando a cabo para encontrar un equilibrio entre el aumento o el mantenimiento de la eficacia y la reducción de la toxicidad, el uso de daunorubicina en la práctica clínica en el tratamiento de LLA y LMA en pacientes pediátricos varía, dependiendo principalmente de la estratificación del riesgo y de subgrupos específicos. Los estudios publicados sugieren que no existen diferencias en el perfil de seguridad entre pacientes pediátricos y adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Daunorubicina no se absorbe por el tracto gastrointestinal. Como el fármaco es extremadamente irritante para los tejidos, ha de administrarse por vía intravenosa: en estas condiciones, es de esperar que la absorción sea completa (esto es, si no se produce extravasación).

Distribución

Daunorubicina se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, siendo los niveles más altos en bazo, riñones, pulmones y corazón. El fármaco penetra en las células y se une a los componentes celulares, particularmente a los ácidos nucleicos. No hay evidencia de que daunorubicina pueda atravesar la barrera hematoencefálica, pero el fármaco aparentemente atraviesa la placenta.

Metabolismo o Biotransformación

El fármaco sufre un metabolismo rápido e intenso en el hígado y otros tejidos, principalmente por las aldoo-ceto reductasas citoplasmáticas. Una hora después de la administración del fármaco, la forma predominante en plasma es el metabolito activo daunorubicinol (13-OH daunorubicina). El metabolismo posterior vía rotura por reducción del enlace glucosídico, da lugar a agluconas que tienen poca o ninguna actividad

antiproliferativa las cuales se desmetilan y conjugan vía sulfatación y glucuronidación por enzimas microsómicas.

Eliminación

Tras administración intravenosa rápida, las concentraciones plasmáticas totales de daunorubicina y sus metabolitos declinan de forma trifásica, en tanto que las concentraciones plasmáticas de daunorubicina inalterada declinan de forma bifásica. La vida media es de un promedio de 45 minutos en la fase inicial y 18,5 horas en la fase terminal. La vida media del daunorubicinol supera las 24 horas. Daunorubicina y sus metabolitos se excretan en orina y bilis (aproximadamente un 40% de la dosis administrada). Se ha comunicado que la excreción urinaria del fármaco y sus metabolitos es del 14 al 23% de la dosis administrada, teniendo lugar en su mayor parte en 3 días. Después de las primeras 24 horas, el fármaco se excreta en la orina principalmente en forma de daunorubicinol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL₅₀ de daunorubicina es 17,3-20,0 y 13,0-15,0 en ratones y ratas, respectivamente y aproximadamente 5,0 mg/kg en perros. Los principales órganos diana después de una dosis única son el sistema hemolinfopoyético y, especialmente en perros, el tracto gastrointestinal.

Se han investigado los efectos tóxicos después de administraciones repetidas en conejos, perros y monos. Los principales órganos diana de daunorubicina en estas especies animales resultaron ser el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, riñón, hígado y órganos de la reproducción. Los estudios de toxicidad subaguda y cardiotoxicidad indican que daunorubicina es cardiopélica en todos los animales de laboratorio evaluados.

Daunorubicina es genotóxica en la mayoría de las pruebas *in vitro* e *in vivo* realizadas, resulta tóxica para los órganos de la reproducción, embriotóxica en ratas y conejos, y teratogénica en ratas. No se dispone de información sobre la administración de daunorubicina a animales durante los periodos peri- y postnatales y se desconoce si el compuesto se excreta en leche materna. Al igual que otras antraciclinas y fármacos citotóxicos, daunorubicina es carcinogénica en ratas. Los estudios de toxicidad muestran que la extravasación del fármaco causa necrosis tisular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial con polvo:

Manitol (E-421)

Ampolla con disolvente:

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Se ha comunicado que daunorubicina es incompatible tanto con heparina sódica, pues podría precipitar el fármaco en la solución, como con el aluminio. También se ha notificado incompatibilidad en el caso de mezcla de una solución de hidrócloruro de daunorubicina con una solución de fosfato sódico de dexametasona, aztreonam, alopurinol sódico, fludarabina, piperacilina/tazobactam y aminofilina. Daunorubicina puede utilizarse en combinación con otros agentes antitumorales pero no es recomendable que se mezcle con otros fármacos en la misma jeringa.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Solución reconstituida

Para reducir el riesgo de contaminación microbiológica se recomienda utilizar inmediatamente tras la reconstitución o apertura del vial. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Partiendo de los resultados obtenidos y parámetros evaluados, los resultados de las pruebas de estabilidad de la solución reconstituida con cloruro de sodio al 0,9%, muestran una estabilidad química y física en uso durante 24 horas a una temperatura no superior a 30°C y durante 48 horas en nevera entre 2°-8°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 1 vial de vidrio incoloro Tipo I con tapón de goma y cápsula de aluminio, y 1 ampolla conteniendo 10 ml de disolvente.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución – El hidrocloreto de daunorubicina en polvo para inyección deberá reconstituirse disolviendo con 10 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable. La preparación de las soluciones inyectables debe realizarse en campanas de flujo laminar. El contenido del vial está bajo presión negativa para reducir al mínimo la formación de un aerosol durante la reconstitución; se tendrá particular cuidado cuando se inserte la aguja: debe evitarse inhalar el aerosol producido durante la reconstitución. El vial se agitará suavemente hasta la disolución completa del fármaco. La solución resultante contiene 2 mg de hidrocloreto de daunorubicina por ml. La solución reconstituida es estable durante 72 horas en nevera (entre 2°C-8°C). El fármaco deberá utilizarse en las 24 horas siguientes a la primera penetración del tapón de goma. Desechar la solución no utilizada.

Si se reconstituye como se indica, la concentración final de la solución es de 2 mg/ml.

Administración intravenosa – La dosis requerida de la solución reconstituida se extrae introduciéndola en una jeringa conteniendo 10 ml de solución salina (cloruro de sodio 9 mg/ml) y se inyecta lentamente en un sistema de perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% o de dextrosa al 5% con el fin de reducir al máximo el riesgo de extravasación del fármaco y asegurar el lavado de la vena tras la administración del fármaco. La concentración final de la solución diluida depende de la dosis.

Medidas de protección - Debido a la naturaleza tóxica del compuesto, deberán seguirse las siguientes recomendaciones de protección:

- El personal deberá ser instruido en las técnicas de reconstitución y manejo de quimioterapia antineoplásica.
- Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal que manipule daunorubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas, y guantes y mascarillas desechables.

- Realizar la reconstitución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Todo el material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para agentes citotóxicos para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.
- En caso de contacto accidental con la piel o los ojos, lavar inmediatamente con abundante agua, o con jabón y agua, o con solución de bicarbonato de sodio y procurar atención médica.
- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.

Procedimiento de vertidos: el personal involucrado en la preparación, transporte o administración de productos citotóxicos debe estar advertido y completamente entrenado en el procedimiento de manipulación de vertidos. Por ello, es imperativo contar con un protocolo de tratamiento de vertidos adecuado y validado en todos aquellos lugares donde se manipulen fármacos citotóxicos. El tratamiento recomendado debe degradar completamente el fármaco sin liberar posteriormente productos tóxicos. Los utensilios utilizados para la dilución o el material en contacto con el fármaco, deben meterse en una bolsa de polietileno e incinerarse a 1100 °C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20 B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid).
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

46.427

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 noviembre 1968

Fecha de la última renovación: 30 noviembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.