

**DAUNOBLASTINA**

**LABORATÓRIOS PFIZER LTDA**

**Pó liofilizado injetável**

**20 mg**



**Daunoblastina®  
cloridrato de daunorrubicina**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**Nome comercial:** Daunoblastina®

**Nome genérico:** cloridrato de daunorrubicina

**APRESENTAÇÕES:**

Daunoblastina® pó liofilizado injetável 20 mg em embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola de diluente de 10 mL.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL EXCLUSIVO POR VIA INTRAVENOSA  
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola de Daunoblastina® pó liofilizado injetável contém 20 mg de cloridrato de daunorrubicina. Após reconstituição do pó com 10 mL de solução fisiológica apirogênica estéril, cada mL de Daunoblastina® contém o equivalente a 2 mg de daunorrubicina.

Excipientes: manitol.

Cada ampola de diluente contém 10 mL de solução fisiológica apirogênica estéril.

**CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO**



## **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

### **1. INDICAÇÕES**

Daunoblastina® (cloridrato de daunorrubicina) está indicado para:

- Leucemia aguda (linfocítica, mielocítica e eritrocitária);
- Carcinomas: tumores sólidos de crianças, tais como neuroblastoma;
- Linfomas, linfomas não-Hodgkin.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A utilização de daunorrubicina na terapia de indução de leucemias agudas foi investigada em estudo que comparou a utilização de vincristina, prednisona e asparaginase com ou sem daunorrubicina. O esquema com as 4 drogas produziu 94% de resposta em adultos jovens e é considerado o tratamento de escolha para LLA (Anon, 1993a). Entretanto, alguns investigadores recomendam ou o regime 7+3 com citarabina e daunorrubicina ou o esquema DAT (citarabina, daunorrubicina e tioguanina) com vincristina e prednisona por causa das altas taxas de recidiva com vincristina, prednisona e daunorrubicina usadas isoladamente (Holleb et al, 1991a; Skeel, 1991a; Linker, 1990). Um estudo comparou o esquema convencional de indução com vincristina, prednisona e asparaginase com ou sem daunorrubicina em adultos previamente não tratados com LLA. 53 pacientes receberam vincristina 2mg D1, 8 e 15 e prednisona 40mg/m<sup>2</sup>/dia do D1 ao D22. Do d22 ao D29, a dose de prednisona foi reduzida. Asparaginase 500 UI/Kg/dia foi administrado do D22 ao D32. 46 pacientes receberam o regime acima mais daunorrubicina 45mg/m<sup>2</sup> no D1, D2, D3. A adição de daunorrubicina aumentou o número de remissões completas (47% versus 83%). Os pacientes receberam também radioterapia e injeção intratecal de metotrexato para profilaxia do sistema nervoso central e tratamento de manutenção com mercaptopurina e metotrexato). Embora, a adição de daunorrubicina tenha aumentado o número de induções, não houve aumento na duração mediana de respostas completas (Gottlieb et al, 1984a). A daunorrubicina é usada também no tratamento de linfomas (Wollner et al, 1979; Tubergen et al, 1995; Anderson et al, 1993; Patte et al, 1992; Hvizdala et al, 1988).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

Daunoblastina® é um agente antineoplásico que exerce seus efeitos citotóxicos/antiproliferativos através da interferência em um número de funções bioquímicas e biológicas nas células-alvo. Embora o mecanismo de ação preciso não tenha sido completamente elucidado, o fármaco parece inibir principalmente a síntese de DNA e de RNA DNA-dependente através da formação de um complexo com o DNA, via intercalação entre os pares de bases nitrogenadas e desespiralização da hélice de DNA. A daunorrubicina pode interferir também com a atividade da polimerase e da topoisomerase II, com a regulação da expressão de genes e com reações de oxidação/redução (gerando radicais livres altamente reativos/ altamente tóxicos). Supõe-se que também exista uma interação direta entre a daunorrubicina e a membrana celular, levando a alterações na dupla camada da superfície celular. A daunorrubicina tem atividade citotóxica máxima durante a fase S, mas o fármaco não é ciclo- ou fase-específica. Propriedades antibacterianas e imunossupressoras também foram atribuídas à daunorrubicina.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

##### **Absorção**

A daunorrubicina não é absorvida pelo trato gastrointestinal. Como o fármaco é extremamente irritante para os tecidos, ele deve ser administrado por via IV: espera-se que por essa via a absorção seja completa (isto é, se não ocorrer extravasamento).

##### **Distribuição**

A daunorrubicina é extensamente distribuída pelos tecidos, com níveis mais elevados no baço, rins, pulmões e coração. O fármaco penetra nas células e se liga aos componentes celulares, principalmente aos ácidos nucleicos. Não há evidências de que a daunorrubicina atravesse a barreira hematoencefálica, mas o fármaco aparentemente atravessa a placenta.

##### **Metabolismo**

A daunorrubicina sofre rápida e extensa metabolização no fígado e outros tecidos, principalmente por aldooxidoredutases citoplasmáticas. Uma hora após a administração, a predominância no plasma é do metabólito ativo daunorrubicinol (13-OH daunorrubicina). A metabolização posterior através da quebra da ligação glicosídica (redução) produz agliconas, que tem pequena ou nenhuma atividade antiproliferativa e são desmetiladas e conjugadas via sulfato e glicuronídeo por enzimas microssomais.

##### **Excreção**



Após administração IV rápida, as concentrações plasmáticas totais de daunorrubicina e seus metabólitos declinam de forma trifásica, enquanto as concentrações plasmáticas da daunorrubicina inalterada declinam de forma bifásica. A meia-vida média é de 45 minutos na fase inicial e de 18,5 horas na fase terminal. A meia-vida do daunorrubicinol excede as 24 horas. A daunorrubicina e seus metabólitos são excretados na urina e na bile (aproximadamente 40% da dose administrada). Relatou-se que a excreção urinária do fármaco e seus metabólitos é de 14 a 23% da dose administrada, com a maior parte da excreção urinária ocorrendo dentro de 3 dias. Após as primeiras 24 horas, o fármaco é excretado na urina principalmente como daunorrubicinol.

#### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

A DL50 da daunorrubicina é de 17,3-20 e de 13-15 em camundongos e ratos, respectivamente, e cerca de 5,0 mg/kg em cães. Os principais órgãos-alvo após dose única são o sistema hemolinfopoiético e, especialmente em cães, o trato gastrointestinal.

Os efeitos tóxicos em coelhos, cães e macacos foram investigados após administrações repetidas. Os principais órgãos-alvos da daunorrubicina nessas espécies animais foram o sistema hemolinfopoiético, trato gastrointestinal, rins, fígado e órgãos reprodutores. Estudos sub-agudos e de cardiotoxicidade indicam que a daunorrubicina é cardiotoxica em todos os animais de laboratório testados.

A daunorrubicina é genotóxica na maioria dos testes *in vitro* e *in vivo* realizados, tóxica para os órgãos reprodutores, embriotóxica para ratos e coelhos e teratogênica em ratos. Não há informações disponíveis sobre a administração de daunorrubicina em animais durante o período peri e pós-natal e não se sabe se a daunorrubicina é excretada no leite materno. A daunorrubicina, assim como as outras antraciclina e fármacos citotóxicos, é carcinogênica em ratos. Estudos de toxicidade mostram que o extravasamento do fármaco causa necrose tecidual.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- hipersensibilidade à daunorrubicina, a outros componentes da fórmula ou a outras antraciclina ou antracenedionas;
- mielossupressão persistente;
- presença de infecções graves/generalizadas;
- insuficiência hepática ou renal grave;
- história prévia ou atual de arritmia grave e insuficiência miocárdica;
- infarto do miocárdio recente;
- tratamento prévio com doses cumulativas máximas de daunorrubicina, outras antraciclina e/ou antracenedionas (vide item 5 - Advertências e Precauções);
- amamentação.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Geral**

Daunoblastina® deve ser administrado somente sob a supervisão de um médico experiente no uso de terapia citotóxica.

Pacientes devem se recuperar de toxicidades agudas de tratamentos anteriores (tais como estomatites, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) antes de iniciar tratamento com Daunoblastina®.

**Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.**

##### **Toxicidade Hematológica**

É necessário avaliar a resposta com base no estado da celularidade da medula óssea para orientar o tratamento com Daunoblastina®: mielossupressão ocorrerá em todos os pacientes que receberem doses terapêuticas do fármaco. Deve-se avaliar o perfil hematológico antes e durante cada ciclo da terapia com Daunoblastina®, incluindo contagem diferencial de células brancas: pode-se esperar citopenia grave, que requer controle cuidadoso.

O *nadir* da contagem de leucócitos e plaquetas geralmente ocorre de 10 a 14 dias após a administração do fármaco, mas geralmente a contagem de células volta aos níveis pré-tratamento durante a terceira semana. Podem ocorrer também trombocitopenia e anemia. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecções, sepse/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipóxia tecidual ou morte. Durante o ciclo de tratamento, cuidado especial deve ser dispensado aos pacientes com neutropenia grave e febre (neutropenia febril), uma condição que pode ser, possivelmente, seguida por septicemia e morte.

##### **Leucemia Secundária**

Foi relatada leucemia secundária com ou sem fase pré-leucêmica em pacientes tratados com antraciclina incluindo Daunoblastina®. Leucemia secundária é mais comum quando tais fármacos são administrados em combinação com agentes antineoplásicos que causam dano ao DNA, em combinação com radioterapia, quando



pacientes são pré-tratados intensivamente com fármacos citotóxicos, ou quando doses de antraciclinas são aumentadas. Essas leucemias podem ter de 1 a 3 anos de períodos de latência.

### **Função Cardíaca**

Cardiotoxicidade é um risco do tratamento com antraciclinas que pode se manifestar por eventos precoces (ou seja, agudo) ou tardios.

Eventos precoces (ou seja, agudo): a cardiotoxicidade precoce de Daunoblastina® consiste principalmente de taquicardia sinusal e/ou anormalidades do eletrocardiograma (ECG), tais como alterações não específicas das ondas ST-T. Foram relatados taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, assim como bloqueio cardíaco. Esses efeitos geralmente não são preditivos de desenvolvimento posterior de cardiotoxicidade tardia e raramente são de importância clínica e, geralmente, não são considerados para descontinuação do tratamento com Daunoblastina®.

Eventos tardios (ou seja, atrasados): a cardiotoxicidade tardia geralmente se desenvolve tardiamente no curso da terapia com Daunoblastina® ou dentro de 2 a 3 meses após o término do tratamento, mas eventos mais tardios (vários meses a anos após o término do tratamento) também foram relatados. Cardiomiopatia tardia manifesta-se pela redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e/ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) tais como dispneia, edema pulmonar, edema gravitacional, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural e ritmo de galope. A insuficiência cardíaca congestiva com risco à vida é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida por antraciclina e representa uma toxicidade cumulativa dose-limitante do fármaco.

A função cardíaca deve ser avaliada antes dos pacientes receberem tratamento com Daunoblastina® e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar os riscos de incorrer em insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser reduzido pelo monitoramento regular da FEVE durante o tratamento com descontinuação imediata da Daunoblastina® ao primeiro sinal de função prejudicada. O método quantitativo apropriado para avaliação repetida da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui angiografia por radionuclídeos *multi-gated* (MUGA) ou ecocardiografia (ECO). A avaliação cardíaca basal com um ECG e com um MUGA ou um ECO é recomendado, especialmente em pacientes com fatores de risco para aumento de cardiotoxicidade. Determinações de MUGA ou ECO repetidas de FEVE devem ser executadas, particularmente com doses mais altas e cumulativas de antraciclinas. As técnicas usadas para avaliação devem ser consistentes durante o período de acompanhamento.

O risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) aumenta – na ausência de outros fatores de risco cardíaco – quando a dose cumulativa total de Daunoblastina® excede 500-600 mg/m<sup>2</sup> em adultos, 300 mg/m<sup>2</sup> em crianças com mais de 2 anos de idade, ou 10 mg/kg em crianças com menos de 2 anos de idade; essas doses somente devem ser excedidas com extrema cautela.

Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular latente ou ativa, radioterapia anterior ou concomitante na área mediastínica/pericardíaca, terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas e uso concomitante de fármacos com a habilidade para prejudicar a contratilidade cardíaca ou fármacos cardiotóxicos (exemplo: trastuzumabe). As antraciclinas, incluindo a daunorrubicina, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotóxicos, a menos que a função cardíaca do paciente seja rigorosamente monitorada. Pacientes que recebem antraciclinas após suspensão do tratamento com outros agentes cardiotóxicos, especialmente aqueles que apresentam longas meias-vidas como por exemplo o trastuzumabe, podem também apresentar um risco aumentado de desenvolvimento de toxicidade cardíaca. Sob essas condições, uma dose cumulativa total de 400 mg/m<sup>2</sup> em adultos somente pode ser excedida com extrema cautela. A função cardíaca deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles com fatores de risco. Contudo, cardiotoxicidade com Daunoblastina® pode ocorrer com doses cumulativas mais baixas independente dos fatores de risco cardíacos estarem presentes.

Em lactentes e crianças, parece haver maior susceptibilidade à toxicidade cardíaca antraciclina-induzida, e deve-se realizar avaliação periódica, à longo prazo, da função cardíaca.

É provável que a toxicidade da Daunoblastina® e outras antraciclinas ou antracenedionas seja aditiva.

### **Gastrointestinal**

A Daunoblastina® pode causar náusea e vômito. Vômitos e náuseas graves podem levar à desidratação. Náuseas e vômitos podem ser prevenidos ou controlados pela administração de terapia antiemética apropriada.

Pode ocorrer mucosite (principalmente estomatite, menos frequentemente esofagite) em pacientes recebendo terapia com Daunoblastina®. A mucosite/estomatite geralmente se manifesta logo após a administração do medicamento e, se grave, pode progredir em poucos dias para ulcerações da mucosa. A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso por volta da terceira semana de tratamento. Como a estomatite pode estar associada com desconforto considerável, os pacientes sob tratamento deverão ser instruídos no sentido de uma higiene oral adequada.

### **Função Hepática**

A principal via de eliminação da daunorrubicina é o sistema hepatobiliar. A bilirrubina sérica total deve ser avaliada antes e durante o tratamento com a Daunoblastina®. Pacientes com níveis de bilirrubina elevada podem



apresentar *clearance* mais lento do fármaco com um aumento de toxicidade total. São recomendadas doses mais baixas nesses pacientes (vide item 8 - Posologia – Disfunção Hepática). Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber Daunoblastina® (vide item 4 - Contraindicações).

#### **Função Renal**

A insuficiência renal também pode aumentar a toxicidade das doses recomendadas de Daunoblastina® e a função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com Daunoblastina® (vide item 8 - Posologia).

#### **Síndrome da Lise Tumoral**

A Daunoblastina® pode induzir a hiperuricemia em consequência do extenso catabolismo de purinas que acompanha a lise rápida de células neoplásicas induzida pelo fármaco (síndrome da lise tumoral). Os níveis séricos de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina devem ser avaliados após o início do tratamento. Hidratação, alcalinização da urina e profilaxia com o alopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar potenciais complicações decorrentes da síndrome da lise tumoral.

#### **Efeitos no Local da Injeção**

Fleboesclerose pode resultar de uma injeção em vasos pequenos ou de injeções repetidas na mesma veia. Seguindo os procedimentos de administração recomendados, pode-se minimizar os riscos de flebite/tromboflebite no local de injeção (vide item 8 - Posologia).

#### **Extravasamento**

O extravasamento de daunorrubicina durante a injeção intravenosa pode produzir dor local, lesão grave do tecido (vesicação, celulite grave) e necrose. Podem ocorrer sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de Daunoblastina®, a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

#### **Alopecia**

Alopecia completa envolvendo crescimento da barba e do couro cabeludo, pêlos da axila e pubianos ocorre quase sempre com doses plenas de Daunoblastina®. Este efeito colateral pode causar angústia aos pacientes, mas geralmente é reversível, com recrescimento dos pêlos, que geralmente ocorre dentro de 2 ou 3 meses após o término da terapia.

#### **Efeitos imunossupressores / Aumento da suscetibilidade a infecções**

A administração de vacinas vivas ou vivas-atenuadas em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo daunorrubicina, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacinas vivas deve ser evitada em pacientes que estejam recebendo daunorrubicina. Vacinas mortas ou inativas podem ser administradas, entretanto a resposta a estas vacinas pode ser diminuída.

#### **Uso durante a Gravidez e Lactação**

Vide item 3 – Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos.

**A Daunoblastina® é classificada na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **Fertilidade**

A Daunoblastina® pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens recebendo tratamento com Daunoblastina® devem utilizar métodos contraceptivos eficazes.

#### **Gravidez**

Assim como outros fármacos antineoplásicos, a Daunoblastina® apresentou potencial teratogênico, mutagênico e carcinogênico em animais. De acordo com dados experimentais, o fármaco deve ser considerado como uma causa potencial de malformação fetal quando administrada a mulheres grávidas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, embora as poucas mulheres que receberam Daunoblastina® durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez tenham gerado crianças aparentemente normais.

Como regra geral, recomenda-se que Daunoblastina® não seja administrada a pacientes grávidas. Se o fármaco é usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento com o fármaco, a mulher deve ser informada do risco potencial para o feto. Mulheres com potencial para engravidar e que vão receber Daunoblastina®, devem ser alertadas quanto ao perigo potencial para o feto e devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento. A Daunoblastina® deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

#### **Lactação**

Não se sabe se a daunorrubicina é excretada no leite humano. Como regra geral, recomenda-se que a Daunoblastina® não seja administrada a mães que estejam amamentando.

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não há relatos relacionando, explicitamente, os efeitos do tratamento com Daunoblastina® sobre a habilidade de dirigir ou usar máquinas.



## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Daunoblastina® é administrada principalmente em combinação com outros fármacos citotóxicos. Pode ocorrer toxicidade aditiva especialmente em relação aos efeitos na medula óssea/hematológicos e gastrintestinais (vide item 5 - Advertências e Precauções). O uso de Daunoblastina® em associação com uma quimioterapia com outros fármacos potencialmente cardiotoxicos, assim como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por ex.: bloqueadores do canal de cálcio), requerem monitoramento da função cardíaca durante o tratamento. Alterações na função hepática ou renal induzidas por terapias concomitantes podem afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia terapêutica e/ou toxicidade da Daunoblastina®.

Daunoblastina® apresenta interação com colchicina, probenecida e sulfipirazona. Daunoblastina® pode aumentar a concentração de ácido úrico sanguíneo, tornando necessário um ajuste dos agentes antigotosos para controlar a hiperuricemia e a gota; pode também aumentar a quantidade de vírus vivos presente em vacinas, porque estando suprimidos os mecanismos de defesa normal, pode haver potencialização da replicação do vírus vacinal, aumento dos efeitos adversos da vacina e diminuição na formação de anticorpos. Tem sido descrita resistência cruzada entre daunorrubicina, dactinomicina e alcaloides da vinca. Para maiores informações, ver item "Incompatibilidades".

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Daunoblastina® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

**A solução reconstituída pode ser conservada protegida da luz durante 24 horas a temperatura ambiente ou durante 48 horas a temperatura entre 4 e 10°C.**

**Descartar devidamente qualquer solução não utilizada após a reconstituição.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

Características físicas e organolépticas: frasco de vidro incolor contendo uma massa ou bolo liofilizado, vermelho alaranjado. A solução reconstituída é uma solução vermelha clara e limpa.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A Daunoblastina® deve ser administrada apenas por injeção intravenosa (IV).

Devido ao risco de necrose tecidual local grave no caso de extravasamento do fármaco, recomenda-se injetar Daunoblastina® pelo tubo de borracha do equipo de infusão IV de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose a 5%. A duração da infusão pode variar de 2-3 minutos até 30-45 minutos. Não é recomendada a administração por punção direta da veia (*push*) devido ao risco de extravasamento, que pode ocorrer mesmo na presença de retorno sanguíneo adequado com a aspiração da agulha (vide item 5 - Advertências e Precauções).

A dose de Daunoblastina® é normalmente baseada na área de superfície corporal do paciente ( $m^2$ ), mas, em crianças abaixo de 2 anos de idade (ou com uma área de superfície corporal menor que  $0,5 m^2$ ), sugere-se que a dose seja calculada pelo peso corporal (kg) ao invés da área de superfície corporal.

A dose de Daunoblastina® a ser administrada por ciclo pode variar de acordo com diversos parâmetros, incluindo:

- o objetivo terapêutico (por exemplo, indução de remissão ou manutenção);
- o uso como agente único ou em combinação com outros fármacos citotóxicos ou radioterapia;
- a idade do paciente a ser tratado (crianças, adultos ou idosos);
- a tolerabilidade do paciente.

### Uso em Crianças

Daunoblastina® é administrada em tratamentos combinados na faixa de doses de 0,5-1,5 mg/kg/dia (25 a 45 mg/ $m^2$ /dia), com frequência de administração dependendo do regime empregado.

### Uso em Adultos

A dose diária recomendada de Daunoblastina® como agente único para o primeiro esquema da indução de remissão em pacientes adultos é de 60 mg/ $m^2$  a ser repetido em 3 dias sucessivos. Para os esquemas subsequentes de indução (a ser administrado a cada 3-4 semanas de acordo com a situação da medula óssea e contagem de células sanguíneas), a Daunoblastina® é recomendada na mesma dose diária, mas por somente 2 dias consecutivos. Em tratamentos combinados padrão, a dose diária recomendada de Daunoblastina® é de 45 mg/ $m^2$  a ser administrada de acordo com o esquema descrito acima. Em pacientes idosos (> 65 anos de idade), pode ser necessária reduzir a dose de Daunoblastina® para 45 mg/ $m^2$  quando administrada como agente único e para 30 mg/ $m^2$  em esquemas combinados.





### Modificação da dose

#### Disfunção Hepática

São recomendadas reduções da dose em pacientes com os seguintes valores da bioquímica sérica:

Bilirrubina 1,2 a 3 mg/dL: metade da dose inicial recomendada.

Bilirrubina > 3 mg/dL: um quarto da dose inicial recomendada.

Daunoblastina® não deve ser administrada a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 4 - Contraindicações).

#### Disfunção Renal

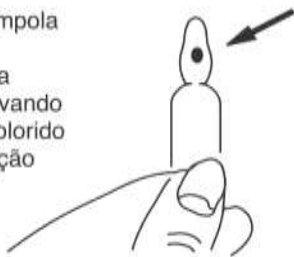
Se creatinina sérica estiver acima de 3,0 mg/dL, a dose de Daunoblastina® deve ser reduzida pela metade.

### Preparo da solução

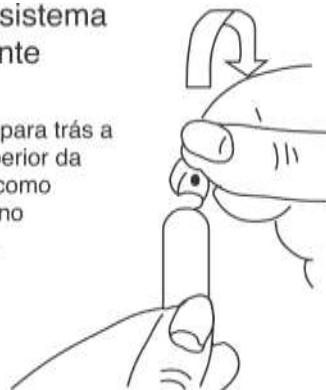
Daunoblastina® deve ser reconstituída com o diluente que acompanha a embalagem. A solução obtida após reconstituição contém 2 mg de daunorrubicina por mL. O conteúdo no frasco-ampola está sob pressão negativa a fim de reduzir a formação de aerossol durante a reconstituição. Deve-se exercer especial cautela quando a agulha é inserida: deve-se evitar a inalação de qualquer aerossol produzido durante a reconstituição. O frasco-ampola deve ser agitado suavemente até a dissolução completa do medicamento. A solução reconstituída deve ser protegida da luz e é estável por 24 horas em temperatura ambiente ou por 48 horas entre 4 e 10°C.

### Instruções para a utilização do novo sistema de abertura da ampola de diluente

Para abrir a ampola do diluente, mantenha-a na vertical, observando que o ponto colorido esteja na posição indicada no desenho.



Empurre para trás a parte superior da ampola, como indicado no desenho.



### Administração intravenosa

A dose necessária da solução reconstituída deve ser retirada para uma seringa contendo 10 a 15 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% e lentamente injetada no tubo do equipo onde corre uma solução para infusão IV de cloreto de sódio a 0,9% ou dextrose a 5%, a fim de minimizar o risco de extravasamento do fármaco e assegurar que a veia seja lavada após a administração do fármaco.

### Cuidados na administração

Recomendam-se as seguintes medidas de proteção, devido à natureza tóxica do composto:

- As pessoas devem ser treinadas nas boas práticas para reconstituição e manipulação;
- Mulheres grávidas não devem trabalhar com este medicamento;
- As pessoas que manipulam a Daunoblastina® devem utilizar roupas protetoras (óculos de proteção, avental, máscaras e luvas descartáveis);
- Deve-se delimitar uma área para reconstituição (de preferência sob um sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente descartável, recoberto com plástico na parte posterior;
- Todos os materiais utilizados na reconstituição, administração ou limpeza, incluindo luvas, devem ser descartados em sacos para resíduos de alto risco e destinados à incineração em altas temperaturas;
- Respingos ou vazamentos devem ser tratados com solução diluída de hipoclorito de sódio (1% de cloro disponível), de preferência por adsorção, e depois com água;
- Todos os materiais de limpeza devem ser descartados como indicado previamente;
- O contato acidental com pele ou olhos deve ser tratado imediatamente através de lavagens abundantes com água ou água e sabão ou solução de bicarbonato de sódio. Deve-se buscar atenção médica.
- Sempre lavar as mãos após remoção das luvas;
- O fármaco deve ser usado dentro de 24 horas após a primeira penetração no batoque de borracha. Qualquer solução restante não utilizada deve ser descartada.

### Incompatibilidades

Relatou-se incompatibilidade de Daunoblastina® com heparina sódica, que pode causar precipitação do fármaco na solução e com alumínio. Também se relatou incompatibilidade quando uma solução de cloridrato de daunorrubicina foi misturada com uma solução de fosfato sódico de dexametasona, aztreonam, alopurinol





sódico, fludarabina, piperacilina/tazobactam e aminofilina. Daunoblastina® pode ser usada em combinação com outros agentes antitumorais, mas não se recomenda que seja misturada com outros fármacos na mesma seringa.

#### Dose Omitida

Como Daunoblastina® é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas por grupo sistêmico, categoria de frequência e grau de gravidade. As categorias de frequência são definidas como: muito comuns ( $\geq 1/10$ ), comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). (Ver também a item 5 – Advertências e Precauções)

Grupo Sistêmico	Frequência	Efeitos Indesejáveis
<i>Infecções e Infestações</i>	Muito comuns	sepsse/septicemia; infecção
<i>Neoplasias Benignas e Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)</i>	Desconhecidos	choque séptico
<i>Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático</i>	Incomuns	leucemia mieloide aguda
	Desconhecidos	síndrome mielodisplásica
<i>Distúrbios do Sistema Imunológico</i>	Muito comuns	Insuficiência da medula óssea; Leucopenia; Granulocitopenia; Neutropenia; Trombocitopenia; Anemia
<i>Distúrbios do Metabolismo e Nutrição</i>	Desconhecidos	Reação anafilática/anafilactóide
<i>Distúrbios Cardíacos</i>	Desconhecidos	Desidratação; Hiperuricemia aguda <sup>a</sup>
	Muito comuns	Cardiomiopatia (cl clinicamente manifestada por dispneia, cianose, edema gravitacional;hepatomegalia; ascite; efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva)
	Incomuns	Infarto do miocárdio
	Desconhecidos	Isquemia miocárdica (angina pectoris); Fibrose endomiocárdica; Pericardite/miocardite; Taquiarritmias supraventriculares (como taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, bloqueio atrioventricular)
<i>Distúrbios Vasculares</i>	Muito comuns	Hemorragia
	Desconhecidos	Rubor; Choque; Tromboflebite; Fleboesclerose <sup>b</sup>
<i>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais</i>	Desconhecidos	Hipóxia;
<i>Distúrbios Gastrointestinais</i>	Muito comuns	Náusea/Vômito; Diarreia; Esofagite; Mucosite/estomatite <sup>c</sup>
	Comuns	Dor abdominal
	Desconhecidos	Colite
<i>Distúrbios da Pele e Tecido</i>	Muito comuns	Alopecia;

<i>Subcutâneo</i>	Desconhecidos	Eritema; <i>Rash</i> Dermatite de contato; Fenômeno de hipersensibilidade; Prurido; Hiperpigmentação da pele e pigmentação da unha; Urticária Cromaturia <sup>d</sup>
<i>Distúrbios Renais e Urinários</i>	Desconhecidos	Amenorreia;
<i>Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama</i>	Desconhecidos	Azoospermia;
<i>Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração</i>	Muito comuns	Pirexia;
	Comuns	Dor;
	Desconhecidos	Flebite no local da infusão Morte; Hiperpirexia; Extravasamento no local da infusão; <sup>e</sup> Calafrios
<i>Investigações</i>	Muito comuns	Aumento da bilirrubina sanguínea; Aumento de aspartato aminotransferase; Fosfatase alcalina no sangue aumentada.
	Comuns	Anormalidades no eletrocardiograma (alteração na onda ST-T do eletrocardiograma, anormalidades no complexo QRS do eletrocardiograma, anormalidades na onda T do eletrocardiograma)

<sup>a</sup> Com possibilidade de insuficiência renal, especialmente na presença de contagem elevada das células brancas do sangue no pré-tratamento.

<sup>b</sup> A esclerose venosa pode resultar da injeção do medicamento em um pequeno vaso ou de repetidas injeções na mesma veia.

<sup>c</sup> Dor ou sensação de queimação, eritema, úlcera, hemorragia, infecção.

<sup>d</sup> Urina de cor vermelha por 1 ou 2 dias após administração.

<sup>e</sup> Dor no local da infusão/sensação de queimação, celulite, ulceração de pele e necrose.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Superdosagem aguda com Daunoblastina® resultará em mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos tóxicos gastrointestinais (principalmente mucosite) e complicações cardíacas agudas. Espera-se que doses únicas muito elevadas de Daunoblastina® causem degeneração miocárdica aguda (dentro de 24 horas) e mielossupressão grave (dentro de 10-14 dias). Deve-se oferecer tratamento de suporte para o paciente durante esse período. Insuficiência cardíaca tardia foi observada com antraciclinas por até 6 meses após uma superdosagem. Os pacientes devem ser observados cuidadosamente. Se surgirem sinais de insuficiência cardíaca, instituir o tratamento convencional.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



### III - DIZERES LEGAIS:

MS - 1.0216.0214

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

#### **Registrado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

#### **Fabricado e Embalado por:**

Actavis Italy S.p.A.

Nerviano, Milão – Itália

#### **Importado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 - Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

**CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO**

DAUPOI\_03





#### HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28-08-2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	28-08-2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"><li>• RESULTADO DE EFICÁCIA</li><li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>	VP / VPS	20 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + DIL AMP VD INC X 10 ML (REST HOSP)