

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 ariogênica 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 ariogênica estéril.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Daunoblastina® (cloridrato de daunorrubicia) esta 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 daunorrubicia na terapia de indução de leucemias agudas foi investigada em estudo que comparou a utilização de vincristina, prednisona e asparaginase com ou sem daunorrubicia. 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 catarabina e daunorrubicia ou o esquema DAT (catarabina, daunorrubicia e tioguanina) com vincristina e prednisona por causa das altas taxas de recidiva com vincristina, prednisona e daunorrubicia 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 daunorrubicia em adultos previamente não tratados com LLA. 53 pacientes receberam vincristina 2mg D1, 8 e 15 e prednisona 40mg/m²/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 daunorrubicia 45mg/m² no D1, D2, D3. A adição de daunorrubicia 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 daunorrubicia tenha aumentado o número de induções, não houve aumento na duração mediana de respostas completas (Gottlieb et al, 1984a). A daunorrubicia 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 daunorrubicia 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 daunorrubicia e a membrana celular, levando a alterações na dupla camada da superfície celular. A daunorrubicia 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 daunorrubicia.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A daunorrubicia não é absorvida pelo trato gastrintestinal. 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 daunorrubicia 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 daunorrubicia atravesse a barreira hematoencefálica, mas o fármaco aparentemente atravessa a placenta.

Metabolismo

A daunorrubicia sofre rápida e extensa metabolização no fígado e outros tecidos, principalmente por aldeacetoredutases citoplasmáticas. Uma hora após a administração, a predominância no plasma é do metabólito ativo daunorrubicinol (13-OH daunorrubicia). 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 daunorubicinol 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 daunorubicinol.

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 gastrintestinal.

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 gastrintestinal, rins, fígado e órgãos reprodutores. Estudos sub-agudos e de cardiototoxicidade indicam que a daunorrubicina é cardiotóxica 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 antraciclinas 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 antraciclinas 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 antraciclinas 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 antraciclinas 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 tarde 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 antraciclinas 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/m² em adultos, 300 mg/m² 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 daunorrubricina, 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/m² em adultos somente pode ser excedida com extrema cautela. A função cardíaca deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes recebendo altas doses cumulativas e aqueles 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 antraciclinas-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.

Gastrintestinal

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 micosite (principalmente estomatite, menos frequentemente esofagite) em pacientes recebendo terapia com Daunoblastina®. A micosite/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 daunorrubricina 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 hiperuricemias 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 allopurinol para prevenir a hiperuricemias 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. Segundo 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 (vesiculação, 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-attenuadas 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 cardiotóxicos, 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 sulfpirazona. Daunoblastina® pode aumentar a concentração de ácido úrico sanguíneo, tornando necessário um ajuste dos agentes antigotosos para controlar a hiperuricemias 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 daunorrbucina, 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 borraha 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

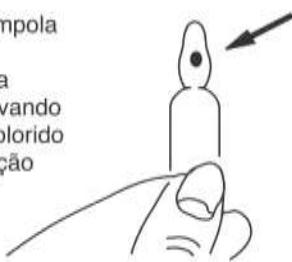
Se creatinina sérica estiver acima de 3,0 mg/dL, a dose de Daunoblastina® deve ser reduzida pela metade.

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 antitumoriais, 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	sepse/septicemia;
	Desconhecidos	infecção
	Incomuns	choque séptico
	Desconhecidos	leucemia mieloide aguda
		síndrome mielodisplásica
<i>Neoplasias Benignas e Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)</i>	Muito comuns	Insuficiência da medula óssea;
<i>Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático</i>		Leucopenia;
		Granulocitopenia;
		Neutropenia;
		Trombocitopenia;
		Anemia
<i>Distúrbios do Sistema Imunológico</i>	Desconhecidos	Reação anafilática/anafilactoide
<i>Distúrbios do Metabolismo e Nutrição</i>	Desconhecidos	Desidratação;
<i>Distúrbios Cardíacos</i>	Muito comuns	Hiperuricemias aguda ^a
		Cardiomiopatia (clinicamente manifestada por dispneia, cianose, edema
		gravitacional;hepatomegalia;
		ascite; efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva)
		Infarto do miocárdio
		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 ^b
		Hipóxia;
<i>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais</i>	Desconhecidos	Náusea/Vômito;
<i>Distúrbios Gastrointestinais</i>	Muito comuns	Diarreia;
		Esofagite;
		Mucosite/estomatite ^c
	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
<i>Distúrbios Renais e Urinários</i> <i>Distúrbios do Sistema Reprodutivo</i> <i>e da Mama</i> <i>Distúrbios Gerais e Condições do</i> <i>Local da Administração</i>	Desconhecidos Desconhecidos Muito comuns Comuns Desconhecidos	Cromaturia ^d Amenorreia; Azoospermia; Pirexia; Dor; Flebite no local da infusão Morte; Hiperpirexia; Extravasamento no local da infusão; ^e Calafrios
<i>Investigações</i>	Muito comuns Comuns	Aumento da bilirrubina sanguínea; Aumento de aspartato aminotransferase; Fosfatase alcalina no sangue aumentada. Anormalidades no eletrocardiograma (alteração na onda ST-T do eletrocardiograma, anormalidades no complexo QRS do eletrocardiograma, anormalidades na onda T do eletrocardiograma)

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

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

^c Dor ou sensação de queimação, eritema, úlcera, hemorragia, infecção.

^d Urina de cor vermelha por 1 ou 2 dias após administração.

^e 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 gastrintestinais (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	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. 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">• RESULTADO DE EFICÁCIA• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	20 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + DIL AMP VD INC X 10 ML (REST HOSP)