



**DAUNOCIN**

**Meizler UCB Biopharma S/A**

**Pó Liófilo Injetável**

**20mg**

**DAUNOCIN**  
**cloridrato de daunorrubicina**

Pó liófilo injetável

**LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**APRESENTAÇÃO**

**DAUNOCIN** apresenta-se sob forma de pó liófilo, de coloração vermelha, para administração intravenosa após reconstituição, acondicionado em frascos-ampola contendo 20 mg de cloridrato de daunorrubicina. Caixas contendo 1 frasco-ampola.

**USO INTRAVENOSO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

cloridrato de daunorrubicina ..... 20 mg  
excipientes: manitol.

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

**1. INDICAÇÕES**

**DAUNOCIN** (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**

**DAUNOCIN** 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 específico. 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 aldo-cetoreductases 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 microsossomais.

#### **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 17,3-20,0 e de 13,0-15,0 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 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 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**

**DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN**.

**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 **DAUNOCIN**: 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 **DAUNOCIN**, 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 **DAUNOCIN**. 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 antraciclina são aumentadas. Essas leucemias podem ter de 1 a 3 anos de períodos de latência.

##### **Função Cardíaca**

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

Eventos precoces (ou seja, agudo): a cardiotoxicidade precoce de **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN**.

Eventos tardios: a cardiotoxicidade tardia geralmente se desenvolve tardiamente no curso da terapia com **DAUNOCIN** 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 dispnéia, 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 **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN** 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 antraciclina. 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 **DAUNOCIN** 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/pericárdica, terapia prévia com outras antraciclina ou antracenedionas e uso concomitante de fármacos com a habilidade para prejudicar a contratilidade cardíaca ou fármacos cardiotoxícos (exemplo: trastuzumabe). As antraciclina, incluindo a daunorrubicina, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotoxícos, a menos que a função cardíaca do paciente seja rigorosamente monitorada. Pacientes que recebem antraciclina após suspensão do tratamento com outros agentes cardiotoxícos, 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 **DAUNOCIN** 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, a longo prazo, da função cardíaca.

É provável que a toxicidade de **DAUNOCIN** e outras antraciclina ou antracenedionas seja aditiva.

#### **Gastrointestinal**

**DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN**. 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.

#### **Funções 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 **DAUNOCIN**. 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 **DAUNOCIN** (vide item 4 - Contraindicações).

#### **Função Renal**

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

#### **Síndrome da Lise Tumoral**

**DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN**, 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 **DAUNOCIN**. 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.

**DAUNOCIN** é classificado na categoria D de risco de gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **Fertilidade**

**DAUNOCIN** pode induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Homens recebendo tratamento com **DAUNOCIN** devem utilizar métodos contraceptivos eficazes.

#### **Gravidez**

Assim como outros fármacos antineoplásicos, **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN** durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez tenham gerado crianças aparentemente normais.

Como regra geral, recomenda-se que **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN**, devem ser alertadas quanto ao perigo potencial para o feto e devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento. **DAUNOCIN** deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

#### **Lactantes**

Não se sabe se a daunorrubicina é excretada no leite humano. Como regra geral, recomenda-se que **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN** sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**DAUNOCIN** é administrado 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 **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN**.

**DAUNOCIN** apresenta interação com colchicina, probenecida e sulfipirazona. **DAUNOCIN** 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**

**Daunocin** deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura entre 15 e 25°C, ao abrigo da luz e umidade excessiva.

A solução reconstituída deve ser protegida da luz.

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: **DAUNOCIN** apresenta-se sob forma de pó líofilo, de coloração vermelha, para administração intravenosa após reconstituição.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**DAUNOCIN** 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 **Daunocin** 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 **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN** 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

**DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN** 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), **DAUNOCIN** é recomendado na mesma dose diária, mas por somente 2 dias consecutivos. Em tratamentos combinados padrão, a dose diária recomendada de **DAUNOCIN** 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 necessário reduzir a dose de **DAUNOCIN** 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.

**Daunocin** 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 **DAUNOCIN** deve ser reduzida pela metade.

### Preparo da solução

**DAUNOCIN** deve ser reconstituído com diluente. 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.

### 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 **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN** com heparina sódica, que pode causar precipitação do fármaco na solução e com alumínio. Também se relatou incompatibilidade quando uma solução de cloridrato de daunorubicina foi misturada com uma solução de fosfato sódico de dexametasona, aztreonam, alopurinol sódico, fludarabina, piperacilina/tazobactam e aminofilina. **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN** 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 ( $<1/1.000$ ), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). (Ver também item 5 – Advertências e Precauções).

Grupo Sistêmico	Frequência	Efeitos Indesejáveis
Infecções e Infestações	Muito comum	sepsis/septicemia; infecção
	Desconhecida	choque séptico
Neoplasias benignas e malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)	Incomum	leucemia mielóide aguda
	Desconhecida	síndrome mielodisplásica
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum	insuficiência da medula óssea; leucopenia; granulocitopenia; neutropenia; trombocitopenia; anemia
Distúrbios do Sistema Imunológico	Desconhecida	reação anafilática/anafilactóide
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	Desconhecida	desidratação; hiperuricemia aguda <sup>a</sup>
Distúrbios Cardíacos	Muito comum	cardiomiopatia (cl clinicamente manifestada por dispneia, cianose, edema gravitacional, hepatomegalia, ascite, efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva)
	Incomum	infarto do miocárdio
	Desconhecida	isquemia miocárdica (angina pectoris); fibrose endomiocárdica; pericardite/miocardite; taquiarritmias supraventriculares (como taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, bloqueio atrioventricular)
Distúrbios Vasculares	Muito comum	hemorragia
	Desconhecida	rubor; choque; tromboflebite; fleboesclerose <sup>b</sup>
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	Desconhecida	hipóxia
Distúrbios Gastrointestinais	Muito comum	náusea/vômito; diarreia; esofagite; mucosite/estomatite <sup>c</sup>
	Comum	dor abdominal
	Desconhecida	colite
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	Muito comum	alopecia; eritema; rash
	Desconhecida	dermatite de contato; fenômeno de hipersensibilidade; prurido; hiperpigmentação da pele e pigmentação da unha; urticária
Distúrbios Renais e Urinários	Desconhecida	cromatúria <sup>d</sup>
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama	Desconhecida	amenorreia; azoospermia
Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração	Muito comum	pirexia; dor



	Comum	flebite no local da infusão
	Desconhecida	morte; hiperpirexia; extravasamento no local da infusão; calafrios
Investigações	Muito comum	aumento da bilirrubina sanguínea; aumento de aspartato aminotransferase; fosfatase alcalina no sangue aumentada
	Comum	anormalidades no eletrocardiograma (alteração na onda ST-T do eletrocardiograma, anormalidades no complexo QRS do eletrocardiograma, anormalidades na onda T do eletrocardiograma)
<p>a – Com possibilidade de insuficiência renal, especialmente na presença de contagem elevada das células brancas do sangue no pré-tratamento.</p> <p>b – A esclerose venosa pode resultar da injeção do medicamento em um pequeno vaso ou de repetidas injeções na mesma veia.</p> <p>c – Dor ou sensação de queimação, eritema, úlcera, hemorragia, infecção.</p> <p>d – Urina de cor vermelha por 1 ou 2 dias após administração.</p> <p>e – Dor no local da infusão/sensação de queimação, celulite, ulceração de pele e necrose.</p>		

**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 **DAUNOCIN** 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 **DAUNOCIN** 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 antraciclina 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 sobre como proceder.**

#### III – DIZERES LEGAIS

##### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

##### USO RESTRITO A HOSPITAIS

M.S. 1.2361.0025

Farmacêutica Responsável:  
Lenita A. Alves Gnochí CRF-SP: 14.054

Fabricado por: Cipla Limited  
Plot nº, S-103 to S-105 & S-107 to S-112  
Verna Indl. Estate, Verna, Salcette  
Goa/Índia

Importado e Distribuído por:  
Meizler UCB Biopharma S/A.  
Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré  
CEP.: 06455-000 - Barueri - SP  
C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

0302013008 R5 Setembro 2014




0800-166613



## Histórico de alteração para bula<sup>20</sup>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de texto de Bula - RDC 60/12	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USA ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20mg
09/12/2013	1036257/13-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2013	1036257/13-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2013	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	20mg



01/07/2013	0526420/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/07/2013	0526420/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/07/2013	Adequação da Bula conforme Bula Padrão do Medicamento Daunoblastina – Adequação RDC 47/09	VP/VPS	20mg
------------	--------------	--	------------	--------------	---	------------	---	--------	------