MAXIDAUNO
Daunorubicina Clorhidrato

Polvo liofilizado inyectable - 20 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de 20 mg contiene:

Daunorubicina clorhidrato	21,4 mg
(equivalente a 20 mg de Daunorubicina base)	
Manitol	100,0 mg

ACCION TERAPEUTICA:
Antibiótico antineoplásico de acción antileucémica.

FARMACOLOGIA:
Mecanismo de acción: La daunorubicina HCl inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos: su efecto sobre el ARN es particularmente rápido y marcado. La droga tiene actividad antimitótica y citotóxica aunque se desconoce su exacto mecanismo de acción. También tiene efecto inmunosupresivo. Se ha demostrado que inhibe la producción de heterohemaglutininas en ratones. In vitro, inhibe la transformación de células blásticas de linfocitos caninos a 0,01 mcg/ml.
La daunorubicina posee un potente efecto antitumor contra un amplio espectro de tumores animales injertados o espontáneos.

FARMACOCINETICA:
Después de una inyección i.v. los niveles de daunorubicina en plasma declinan rápidamente, indicando una rápida absorción y concentración en los tejidos. De allí en más, los niveles en plasma declinan lentamente con una vida media de 18,5 horas. A la hora de administrada la droga, la especie predominante en plasma es el daunorubicinol, un metabolito activo, que desaparece con una vida media de 26,7 horas. Se ha demostrado el posterior metabolismo por medio de la descomposición de la reducción de la unión glicosídica, 4-0 demetilación y conjugación con sulfato y glucurónido. La descomposición glicosídica de daunorubicina o daunorubicinol no es un pasaje metabólico significativo en el hombre. El 25% de una dosis administrada de daunorubicina es eliminado en una forma activa por excreción urinaria y un 40% estimado por excreción biliar.
No hay evidencia que la daunorubicina cruce la barrera hemato-encefálica.
En el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda en adultos, la daunorubicina utilizada como agente único, ha producido porcentajes de remisión completa del 40 al 50% y en combinación con citarabina, ha producido porcentajes de remisión completa del 53 al 65%.
El agregado de daunorubicina HCl al régimen de inducción de dos drogas, vincristina-prednisona, en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en niños no aumenta el porcentaje de remisión completa.
En niños que recibieron terapia profiláctica y de mantenimiento del SNC idéntica (sin consolidación), hay prolongación de la duración de la remisión completa (estadísticamente significativa, p<0,02) en aquellos niños inducidos con el régimen de tres drogas en comparación con el de dos. No hay evidencia de impacto alguno de la daunorubicina HCl sobre la duración de la remisión completa cuando se emplea una fase consolidada (intensificación) como parte de un programa de tratamiento total.
En la leucemia linfocítica aguda en adultos, contrariamente a la leucemia linfocítica aguda en niños, la droga durante la inducción aumenta significativamente el porcentaje de remisión completa, pero no durante la remisión, en comparación con la obtenida con vincristina, prednisona y L-asparaginasa solamente. El uso de daunorubicina HCl en combinación con vincristina, prednisona y L-asparaginasa ha producido porcentajes de remisión completas del 83% en contraste con una remisión del 47% en pacientes que no recibieron daunorubicina HCl.

INDICACIONES:
La daunorubicina HCl en combinación con otras drogas antineoplásicas está indicada para la inducción de remisión en la leucemia linfocítica aguda (mielógena, monocítica, eritroide) de adultos y para la inducción de remisión en leucemia linfocítica aguda de niños y adultos.

DOSIS Y ADMINISTRACION:
Productos parenterales deberían ser inspeccionados visualmente por el tema de las partículas y la decoloración previa a su administración, cada vez que la solución y el envase lo permiten.
Principios: Con el objeto de erradicar las células de la leucemia e inducir una completa remisión, se requiere una profunda supresión de la médula ósea.
La evaluación tanto de la sangre periférica como de la médula ósea es obligatoria en la planificación para un adecuado tratamiento.
Se recomienda que la dosis de MAXIDAUNO se reduzca en casos de deterioro renal o hepático.
Por ejemplo usando bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores de la función hepática y renal, se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:

Bilirrubina sérica	Creatinina sérica	Dosis recomendada
1.2 a 3.0 mg %		3/4 dosis normal
>3 mg %	>3 mg %	1/2 dosis normal

Cuadro representativo de dosis y combinación para la indicación aprobada de Inducción de Remisión en adultos con leucemia No linfocítica:
100 mg/m^2 por día IV infusión diaria por 7 días para la primer serie y por 5 días para las series subsiguientes.
Para pacientes de 60 años en adelante Daunomicina 30 mg/m^2 por día IV en los días 1, 2, y 3 de la primera serie y en los días 1, 2 de las series subsiguientes y citosina arabinosido 100 mg/m^2 por día IV infusión diaria por 7 días para la primera serie y por 5 días para las series subsiguientes.
Esta reducción de dosis puede que no sea lo apropiado si se considera una terapia de apoyo óptima.
La evaluación de la médula luego de la recuperación de la terapia de inducción, determina si se requiere una terapia posterior de inducción.

CRONOGRAMA REPRESENTATIVO DE DOSIS Y COMBINACION PARA LA INDICACION APROBADA DE INDUCCION DE REMISION EN LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA EN PEDIATRIA.
En combinación: Daunomicina 25 mg/m^2 IV en el día 1 cada semana, Vincristina 1.5 mg/m^2 IV el 1 cada semana, predinisone 40 mg/m^2 PO diariamente.
Generalmente, una remisión completa se obtendrá dentro de las 4 series de terapia, sin embargo si después de cuatro series el paciente está en remisión parcial, una serie adicional o si fuera necesario dos series más pueden ser dadas en un esfuerzo para obtener una completa remisión.
En niños de menos de 2 años de edad o por debajo de 0,5 m^2 de superficie corporal, se ha recomendado que el cálculo de la dosis de Daunomicina se debería basar en el peso (1 mg/kg) en lugar de la superficie corporal.

CRONOGRAMA REPRESENTATIVO DE DOSIS Y COMBINACION PARA LA INDICACION APROBADA DE REMISION EN LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA EN ADULTOS.
En combinación: Daunomicina 50 mg/m^2 por día IV en los días 1, 2 y 3 y Vincristina 2 mg IV en los días 1, 8 y 15; prednisona 40 mg/m^2 por día PO en los días 1 hasta 22, luego reducir entre los días 22 al 29; L-asparaginasa 500 IU/kg/por día x 10 días IV en los días 22 hasta 32.

El contenido del frasco debería ser reconstituído con 4 ml de agua estéril para inyección y agitar suavemente hasta que el material se haya disuelto completamente. El contenido del frasco provee una actividad de 20 mg de Daunomicina, con 5 mg de Daunomicina por ml.
La dosis es tomada en una jeringa que contenga 10 ml a 15 ml de salina normal y luego se inyecta en el tubo en una infusión IV de dextrosa al 5% o una inyección de clorhidrato de sodio al 0.9%.
Daunomicina no debería ser administrada con otras drogas o heparina.
La solución reconstituida es estable por 24 horas, a temperatura ambiente y 48 horas en refrigerador. Se debe proteger de la exposición solar. Se debería considerar los procedimientos para un correcto manejo de las drogas. Varias guías sobre este tema han sido publicadas. No hay acuerdo en general en que todos los procedimientos recomendados en las guías sean necesarias o apropiadas.

Manipuleo y descarte: Se han informado reacciones cutáneas asociadas con daunorubicina. Debe tenerse cuidado en el manipuleo del polvo y la preparación de la solución. Se recomienda el uso de guantes, protección ocular, máscaras y guardapolvos. Si el polvo o solución de daunorubicina entra en contacto con la piel o mucosa, inmediatamente lavar cuidadosamente con jabón y agua.
Guía para la preparación y manipuleo seguros:
1.- La preparación de soluciones antineoplásicas debe realizarse en una campana de flujo laminar vertical (Gabinete de seguridad biológica - Clase II)
2.- El personal que prepare las soluciones de daunorubicina debe usar guantes de PVC, anteojos de seguridad y guardapolvo protector. Si las soluciones de daunorubicina toman contacto con la piel, el área debe ser lavada con jabón y agua en forma inmediata.
3.- El personal regularmente involucrado en la preparación y manipuleo de antineoplásicos debe someterse a análisis de sangre en forma regular.
Material de descarte:
1.- Evitar el contacto con la piel y la inhalación de partículas con el uso de guantes de PVC y barbijos descartables y máscaras.
2.- Todas las jeringas, agujas, viales y otros materiales que han estado en contacto con la daunorubicina deben ser descartados en bolsas plásticas, selladas y marcadas como desechos riesgosos. Incinerar a 1000 °C ó más. Los recipientes sellados pueden explotar si no están bien cerrados.
3.- Si no se dispone de incinerador, la daunorubicina debe ser detoxificada agregando solución de hipoclorito de sodio al vial, en cantidad suficiente como para descolonizar la daunorubicina, teniendo cuidado de ventear el vial para evitar la presión producida por el cloro que se genera. Descartar los viales detoxificados de la misma forma.
Agujas, jeringas, equipo descartable y no descartable:
Enjuagar el equipo con una cantidad adecuada de solución de hipoclorito de sodio. Descartar la solución en la alcantarilla con agua corriente y descartar el equipo descartable en forma segura. Lavar cuidadosamente el equipo no descartable con jabón y agua.
Derrames /Contaminación: Usar guantes, máscara, guardapolvo protector. Tratar el polvo o líquido derramado con solución de hipoclorito de sodio. Absorber cuidadosamente la solución con gasa o toallas, lavar el área con agua y absorber con gasa o toallas nuevamente y colocar en bolsas de polietileno; sellar, colocar en doble bolsa y marcar como desecho riesgoso. Descartar los desechos por incineración o por otros métodos aprobados para materiales riesgosos. El personal involucrado en la limpieza debe lavarse con jabón y agua.

CONTRAINDICACIONES:
Cardiopatías descompensadas preexistentes.

ADVERTENCIAS:
El producto debe ser administrado en una infusión intravenosa de flujo rápido. Nunca debe ser administrada por vía intramuscular o subcutánea. Si hay extravasación durante la administración se producirá una severa necrosis tisular localizada.
Puede aparecer toxicidad del miocardio manifestada en su forma más severa por insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente fatal

anverso

32 cm x 16,5 cm

durante la terapia o meses a años después de terminada la terapia.
La incidencia de toxicidad del miocardio aumenta después de que la dosis acumulada total excede los 400 - 550 mg/m^2 en adultos, los 300 mg/m^2 en niños de más de 2 años de edad ó de 10 mg/m^2 en niños de menos de 2 años de edad.
Administrada a las dosis terapéuticas, el producto produce mielosupresión severa.
La daunorubicina es una droga potente y debe ser utilizada sólo por profesionales experimentados en el uso de quimioterapia para la leucemia y con acceso a fuentes de laboratorio y de mantenimiento adecuadas para controlar la tolerancia a la droga y para proteger y mantener un paciente comprometido por la toxicidad de la droga. El profesional y la institución deben ser capaces de responder rápida y completamente a condiciones hemorrágicas severas y/o infección generalizada.
La dosis debe ser reducida en pacientes con función hepática o renal deteriorada.
Médula ósea: La daunorubicina es un potente supresor de la médula ósea. Esta supresión se observará en todos los pacientes que reciban dosis terapéuticas de la droga. La terapia con daunorubicina no debe ser comenzada en pacientes con supresión preexistente de médula ósea inducida por drogas a menos que el beneficio por el tratamiento justifique el riesgo.

Efectos cardíacos: Debe prestarse especial atención a la potencial toxicidad cardíaca del producto, particularmente en infantes y niños. La enfermedad cardíaca preexistente y la terapia previa con doxorubicina son co-factores que aumentan el riesgo de toxicidad cardíaca inducida por daunorubicina y debe sopesarse la razón beneficio/riesgo de la terapia con daunorubicina en tales pacientes antes de comenzar el tratamiento. En adultos, a dosis acumulativas totales de menos de 550 mg/m^2, algunas veces se observa insuficiencia cardíaca congestiva aguda. No obstante, se han informado casos raros de pericarditis-miocarditis, no relacionados con la dosis.

En adultos, a dosis acumulativas superiores a los 550 mg/m^2, hay una aumentada incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por la droga. Tomando como base la experiencia clínica anterior con doxorubicina, este límite parece menor, es decir 400 mg/m^2, en pacientes que reciben terapia con rayos que comprende el corazón. En infantes y niños, parece haber una mayor suceptibilidad a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en comparación con los adultos, que está más claramente relacionada con la dosis. Se ha informado que la terapia con antraciclinas (incluyendo daunorubicina HCl) en pacientes pediátricos produce funcionamiento sistólico dañado del ventrículo izquierdo, contractilidad reducida, insuficiencia cardíaca congestiva o muerte. Estas condiciones pueden ocurrir meses a años después de terminada la quimioterapia. Esto parece estar relacionado con la dosis y es agravado por irradiación toráxica. Por lo tanto, en esos pacientes debe realizarse una evaluación periódica prolongada de la función cardíaca. Tanto en niños como en adultos, la dosis total de daunorubicina HCl administrada debe contemplar cualquier terapia previa o concomitante con otros agentes potencialmente cardiotóxicos o compuestos relacionados como la doxorubicina.
No hay método absolutamente confiable para anticipar en qué pacientes se desarrollará insuficiencia cardíaca congestiva aguda como resultado del efecto tóxico cardíaco de la daunorubicina HCl. No obstante, ciertos cambios en el electrocardiograma y una disminución en la fracción de eyección sistólica desde la línea de base pretratamiento puede ayudar a reconocer a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Sobre la base del electrocardiograma, una disminución igual o mayor al 30% en el voltaje QRS del conductor del miembro ha estado asociada con un significativo riesgo de cardiomiopatía inducida por la droga. Por lo tanto, deben realizarse un electrocardiograma y/o la determinación de la fracción de eyección sistólica antes de cada curso de daunorubicina. En caso de que uno u otro de estos parámetros predictivos pudiera ocurrir, el beneficio de la terapia debe ser evaluado contra el riesgo de producir daño cardíaco.
El diagnóstico clínico precoz de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por drogas parece ser esencial para el exitoso tratamiento con digitálicos, diuréticos, restricción de sodio y reposo absoluto.

Evaluación de la función hepática y renal: La insuficiencia hepática o renal significativas pueden aumentar la toxicidad de las dosis recomendadas de daunorubicina HCl; por lo tanto, antes de la administración, se recomienda la evaluación de la función hepática y de la función renal usando tests de laboratorio clínicos convencionales (ver **"POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION"**).

Uso durante el embarazo: La daunorubicina HCl puede causar daño fetal al ser administrada a una mujer embarazada por su potencial teratogénico. En los estudios llevados a cabo en conejos, se informó una aumentada incidencia de anormalidades fetales (hernias umbilicales o raquitismo) y abortos. En ratones se observaron disminuciones en el peso del feto al nacer y en el ritmo del crecimiento post-parto. No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma el medicamento, debe advertirse a la paciente del potencial riesgo para el feto. Debe advertirse a las mujeres con potencial de quedar embarazadas que lo eviten.

Extravasación en el lugar de la inyección: La extravasación del medicamento en el lugar de la administración i.v. puede causar necrosis tisular severa localizada.

PRECAUCIONES:
La terapia con daunorubicina requiere el estrecho control del paciente y frecuentes determinaciones completas de la cuenta sanguínea. Antes de cada curso de tratamiento debe evaluarse el funcionamiento cardíaco, renal y hepático.

La daunorubicina puede inducir hiperuricemia secundaria a la rápida lisis de las células leucémicas. Como precaución, la administración de allopurinol se comienza usualmente antes de empezar la terapia antileucémica. Deben controlarse los niveles de ácido úrico en sangre y la apropiada terapia iniciada en caso de que se desarrolle hiperuricemia.
Deben tomarse medidas adecuadas para controlar cualquier infección sistémica antes de comenzar la terapia con daunorubicina.
El producto puede impartir transitoriamente una coloración rojiza a la orina después de la administración, debiéndose advertir a los pacientes de esta consecuencia.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: El producto, al ser administrado s.c. a ratones, produce el desarrollo de fibrosarcomas en el lugar de la inyección. Al ser administrado por vía oral o intraperitoneal a ratones, no se observó efecto carcinogénico después de 22 meses de observación.
En perros macho, a la dosis diaria de 0,25 mg/kg administrada i.v., se observó atrofia testicular en el momento de la autopsia. El examen histológico reveló aplasia total de la serie de espermatocitos en los túbulos seminíferos con aspermatogénesis completa.

REACCIONES ADVERSAS:
La toxicidad dosis-limitante incluye mielosupresión y cardiotoxicidad (ver **"ADVERTENCIAS"**). Otras reacciones incluyen:

Cutáneas: En la mayoría de los pacientes se observa alopecía.

Gastrointestinales: Se registran náuseas y vómitos agudos, pero usualmente son leves. La terapia antiemética puede ser de alguna ayuda. Puede observarse mucositis a los 7 días después de la administración. Ocasionalmente se ha observado diarrea.

Locales: Si durante la administración ocurre extravasación, puede observarse necrosis en el lugar de la inyección.

Reacciones agudas: Raramente, pueden ocurrir reacciones anafilactóideas, fiebre, escalofríos y rash cutáneo.

SOBREDOSIS:
La sobredosis aguda aumenta los efectos tóxicos de mucositis, leucopenia y trombopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en: hospitalización del paciente con mielosupresión severa, transfusiones de plaquetas y granulocitos, antibióticos y tratamiento sintomático de la mucositis.
La sobredosis crónica con dosis acumulativas que exceden los 550 mg/m^2 aumenta el riesgo de cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca. El tratamiento consiste en el tratamiento intensivo de la insuficiencia cardíaca con digitálicos y diuréticos. También se recomienda el uso de vasodilatadores periféricos.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

CONSERVAR ENTRE 15°C Y 25°C AL ABRIGO DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 47.631

Elaborado en:
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar
Buenos Aires - Argentina
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

V10-Ene17 - 512-000-410

VARIFARMA