| NOMBRE COMERCIAL | DAUNOXOME® CONCENTRADO PARA SOLUCION INYECTABLE POR INFUSION 2 mg/mL |
|---|---|

## 1. GENERALIDADES

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PRINCIPIO ACTIVO | Daunorubicina Liposomal Citrato | | | VIDA ÚTIL | 12 meses |
| FORMA FARMACÉUTICA | Concentrado para Solución inyectable por perfusión | CONCENTRACIÓN Y COMPOSICIÓN | Cada vial por 25 mL contiene:<br>Daunorubicina Citrato equivalente a Daunorubicina base.....50 mg<br>Excipientes.....c.s.p. | | |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | Infusión intravenosa | LÍNEA DE TRATAMIENTO | Oncología, Hematología | CÓDIGO ATC | L01DB02 |

| | | |
|---|---|---|
| LISTA DE EXCIPIENTES | Liposoma<br>Distearoilfosfatidilcolina<br>Colesterol<br>Ácido cítrico | Buffer<br>Sacarosa<br>Glicina<br>Cloruro de calcio<br>Agua para inyección c.s. |
| INCOMPATIBILIDADES | Se sabe que el componente activo, daunorubicina, es físicamente incompatible con heparina sódica y con dexametasona fosfato cuando se mezcla directamente, produciendo un precipitado.<br>Además, debido a la inestabilidad química del enlace glicosídico de daunorubicina, la mezcla en un medio altamente alcalino (pH> 8.0) no es recomendada. DaunoXome® no debe mezclarse con solución salina; puede producirse la agregación de los liposomas.<br>Aditivos que contienen agentes bacteriostáticos tales como alcohol bencílico u otras moleculas como detergentes, se deben evitar debido a que pueden romper la pared de la bicapa de los liposomas causando la fuga prematura del fármaco activo. | |
| CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO | Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C, protegido de la luz. No congelar.<br>El producto diluido se debe conservar entre 2°C y 8°C por un periodo no mayor a 24 horas. | |

| TIPO DE PRODUCTO | PRODUCTO ESTÉRIL | PRODUCTO IMPORTADO | ORIGEN |
|---|---|---|---|
| Medicamento de Control Especial ☐<br>Medicamento Vital No Disponible √ | Si √<br>No ☐ | Si √<br>No ☐ | Biológico ☐<br>Químico √ |

## 2. PRESENTACIÓN COMERCIAL

| | | | |
|---|---|---|---|
| PRESENTACIÓN COMERCIAL | Caja plegadiza con vial x 25 mL | CONTIENE INSERTO | Si √<br>No ☐ |
| MATERIAL DE ENVASE | Frasco vial de vidrio tipo I, transparente con tapón en butilo y agrafe de aluminio flip-off con tapa azul. | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| MATERIAL DE EMBALAJE | Cartón corrugado. | | |
| CÓDIGO DE BARRAS DEL PRODUCTO | N.A | CUM | N.A. |

## 3. REGISTRO SANITARIO

| | | | |
|---|---|---|---|
| No. REGISTRO SANITARIO | N.A. | MODALIDAD<br>MEDICAMENTO VITAL NO DISPONIBLE<br>Fabricar y Vender ☐<br>Importar y Vender √<br>Importar, Semielaborar y Vender ☐<br>Importar, Envasar y Vender ☐<br>Semielaborar y Vender ☐ | |
| FECHA VIGENCIA DEL REGISTRO | N.A. | | |
| IMPORTADOR | HB Human BioScience S.A.S. | | |
| TITULAR | N.A. | FABRICANTE / PAÍS | Baxter Oncology / Alemania |

**INDICACIONES**

DaunoXome® es un agente antineoplásico indicado como alternativo a la daunorubicina convencional y coadyuvante para el tratamiento de:
-sarcoma de Kaposi.
-leucemia mieloide aguda (LMA)
-leucemia linfoide aguda (LLA)

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

| Diluyente | Relacion dilución mL a mL | Concentración final daunorubicina mg/mL | Duración estabilidad química a 2°C-8°C |
|---|---|---|---|
| Dextrosa 5% | 1:2 | 1,0 | 24 horas |
| | 1:4 | 0,5 | 24 horas |
| | 1:8 | 0,25 | 24 horas |
| | 1:10 | 0,2 | 24 horas |

El manejo de DaunoXome® debe ser realizado por personal calificado. Antes de su uso, DaunoXome® se diluye en dextrosa 5% para obtener una solución de una concentración entre 0,2 mg y 1 mg de daunorubicina/mL y se administra por infusión intravenosa por un periodo de 30-60 minutos. La solución una vez preparada es estable por 24 horas, almacenada a 2°-8°C.
DaunoXome® es una preparación liposomal y no debe ser intercambiado su uso por daunorubicina convencional.
La dosis de DaunoXome® se calcula con base en el área de superficie corporal. La dosis inicial recomendada en pacientes con sarcoma de Kaposi es de 40 mg/m$^2$ cada 2 semanas. La dosis debe ser ajustada para cada paciente y para el tratamiento de LMA y LLA, es a criterio medico.
-Existe limitada experiencia clínica con DaunoXome® en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, basándose en la experiencia con daunorubicina convencional, se recomienda que la dosis de DaunoXome® se reduzca, si la bilirrubina se eleva como sigue:

- bilirrubina sérica 1,2 a 3 mg/dL (20,3 a 50,8 µmol/L), administrar el 75% de la dosis normal.

| | |
|---|---|
| | ○ bilirrubina sérica > 3 mg/dL (> 50,8 µmol/L), administrar el 50% de la dosis normal.<br>-Existe limitada experiencia clínica con DaunoXome® en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, basándose en la experiencia con daunorubicina convencional, se recomienda que la dosis de DaunoXome® se reduzca, si la creatinina se eleva como sigue:<br>○ creatinina sérica > 3 mg/dL (> 265 µmol/L), administrar el 50% de la dosis normal.<br>Una vez preparada la solución, debe administrarse en las primeras 24 horas. |
| CONTRAINDICACIONES | Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del DaunoXome® u otras antraciclinas/antracenedionas.<br><br>Embarazo y lactancia. |
| PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS | La decisión de tratar a un paciente debe estar basada en la evaluación por parte del médico, de los beneficios y los riesgos para el paciente individual.<br><br>*Cardiotoxicidad*<br>DaunoXome® y otras antraciclinas pueden causar cardiotoxicidad, especialmente insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía. El inicio de los síntomas puede ser repentino y puede no ocurrir hasta después de semanas o meses de haber suspendido el tratamiento. El daño cardíaco puede ser irreversible y ha habido reportes raros de casos de víctimas mortales, por lo general en pacientes con factores de riesgo.<br>El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con dosis acumulativas de antraciclinas. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes previamente tratados con antraciclinas, o aquellos con tratamiento previo (o concomitante) con otros compuestos cardiotóxicos como el 5-fluorouracilo (5-FU).<br>El riesgo de cardiotoxicidad parece ser mayor en aquellos con enfermedad cardiovascular preexistente, con historia de radiación mediastinal y en los ancianos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando DaunoXome® se da a estos pacientes. DaunoXome® sólo debe administrarse a los pacientes con enfermedades cardiovasculares cuando los beneficios superen los riesgos.<br>La experiencia en los pacientes tratados con altas dosis de DaunoXome® (por encima de 60 mg/m$^2$) para tumores malignos distintos de Sarcoma de Kaposi, indica que el riesgo de cardiotoxicidad puede ser mayor en estos pacientes.<br><br>*Monitoreo cardiaco:*<br>El monitoreo cuidadoso de la función cardíaca es esencial en pacientes tratados con DaunoXome®.<br>La cardiomiopatía inducida por antraciclinas, esta usualmente asociada con la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) medida por ecocardiografía o por MUGA (Multiple Gated Acquisition). La medición de la FEVI es un método más específico para la monitorización de la función cardíaca que el ECG (electrocardiograma).<br>Todos los pacientes deben someterse a los ECGs basales, ecocardiografía y la medición de la FEVI antes de comenzar el tratamiento con DaunoXome®. Estas pruebas deben repetirse periódicamente durante el tratamiento. Por otra parte, en todos los pacientes, la FEVI se debe determinar cuándo se ha alcanzado una dosis acumulativa de 320 mg/ m$^2$, luego cada 160 mg/m$^2$ a partir de entonces, con el fin de determinar, en una primera fase, los cambios en la FEVI que pueda ser un precursor a miocardiopatía si la terapia con DaunoXome® continua.<br>Los cambios transitorios del ECG tales como aplanamiento de la onda T, la depresión del segmento ST y las arritmias benignas, no se consideran indicaciones obligatorias para el |

cese de DaunoXome®. Una reducción de la onda QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca.
Siempre que se sospeche una cardiomiopatía, y/o la FEVI haya disminuido significativamente en comparación con los valores pre-tratamiento (por ejemplo, disminución del 20%) y/o si la FEVI es más baja que la esperada (por ejemplo, <45%), el beneficio de continuar con la terapia debe sopesarse cuidadosamente con el riesgo de producir daño cardíaco irreversible.
Se recomienda que DaunoXome® se suspenda si se presentan signos o síntomas de falla cardiaca.

*Toxicidad hematológica:*
DaunoXome® es un supresor de la médula ósea. El efecto más significativo es generalmente neutropenia, que puede ser severa y puede resultar en fiebre e infección. También se puede presentar anemia y trombocitopenia, pero suelen ser menos marcadas. La mielosupresión grave persistente puede ocasionar sepsis o hemorragia. Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis y frecuentemente durante el curso del tratamiento con DaunoXome®.
Los pacientes con enfermedades malignas o con infección por el VIH, cuyo sistema inmunológico ya está comprometido, se deben monitorear cuidadosamente por la evidencia de infecciones intercurrentes u oportunistas.
La terapia antiinfecciosa se debe emplear en presencia de infección sospechada o confirmada y durante la neutropenia febril.
La toxicidad hematológica puede requerir reducción de la dosis de DaunoXome®, suspensión o retraso de la terapia. El factor estimulante de colonias GCSF se ha utilizado para tratar a los pacientes con neutropenia.
Se debe tener precaución cuando se combina DaunoXome® con otros agentes que suprimen la función de la médula ósea.

*Reacciones en el lugar de inyección*
Se debe tener cuidado para asegurar que no ocurra extravasación de DaunoXome® durante la administración. La extravasación venosa se ha traducido en eritema, dolor e hinchazón alrededor del sitio de la infiltración. Estos cambios son generalmente transitorios, resolviéndose dentro de 6 meses. Sin embargo, la necrosis tisular localizada todavía debe considerarse como una posible consecuencia de la extravasación.
Si se produce algún signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema), la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y se debe reiniciar en otra vena. Puede ser inapropiado cualquier medida que pudiera causar la liberación del fármaco desde el liposoma (tales como la aplicación de hielo o de corticosteroides, la instilación de antídotos locales, la compresión local, etc.)

*Reacciones asociadas con infusión aguda*
Las reacciones relacionadas con la infusión aguda han sido observadas en pacientes tratados con DaunoXome®. Generalmente, los síntomas incluyen dolor de espalda, rubor, opresión en el pecho y dificultad para respirar. Estas reacciones a la infusión pueden ocurrir durante la primera exposición del paciente a DaunoXome®, o durante la reexposición en un paciente que ha recibido previamente DaunoXome® sin incidentes. Las reacciones relacionadas con la infusión generalmente ocurren dentro de los primeros 10 minutos de la infusión y desaparecen cuando la infusión se desacelera o se detiene. También se han reportado reacciones anafilácticas/alérgicas agudas, a veces asociadas con la hipotensión.
*Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a infecciones*

| | |
|---|---|
| | Administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo la daunorubicina, pueden causar infecciones graves o fatales.<br>La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben daunorubicina. Vacunas inactivadas pueden ser administradas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida. |

## 4. DATOS CLÍNICOS

**INTERACCIONES**

Inhibidores de la Proteasa (IP) e Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR) son conocidos inhibidores del citocromo P450 IIIA (CYP-3A) y también pueden tener un papel en la inhibición de la proteína transportadora de fármacos, P-glicoproteína (P-gp). La Daunorubicina y otras antraciclinas pueden sufrir algún metabolismo por CYP-3A y son sustratos conocidos de la P-gp. Por lo tanto, existe una posibilidad teórica de interacción entre DaunoXome® y los dos grupos de terapia antiviral mencionados inicialmente. Sin embargo a la fecha, un único estudio ha indicado que no hay ningún efecto de inhibidores de la proteasa o INNTRs en las propiedades farmacocinéticas de DaunoXome®. Los datos se limitan a un estudio pequeño donde los pacientes fueron tratados con y sin inhibidores de la proteasa, indicando que no hubo grandes cambios en la toxicidad asociada a DaunoXome®.

Se debe tener precaución cuando el DaunoXome® se usa junto con otros agentes mielosupresores o cardiotóxicos.

Precaucion se debe tener cuando DaunoXome® se administra concurrentemente con fármacos antiplaquetarios como aspirina, clopidogrel y otros. Pacientes trombocitopenicos estarán en un riesgo mayor de trastornos hemorrágicos.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas consideradas, al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con DaunoXome® se enumeran a continuación, clasificadas por órganos, sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy comunes ≥ 10%; comunes ≥ 1% y <10%; no comunes ≥ 0,1% y <1%; raras ≥0,01% y <0,1%; muy raras <0,01%; no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Organo- sistema | Frecuencia de reacciones adversas | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Muy común | Común | No común | Rara | No conocida |
| Infecciones e infestación | Infecciones | | Sepsis, choque séptico | | |
| Trastornos sanguíneos y linfáticos | Supresión de médula osea, agranulocitosis, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia y anemia. | | | | |
| Trastornos del sistema inmune | Reacciones asociadas a la infusión (incluye dolor de espalda, rubor, opresión en el pecho, disnea, reacciones alérgicas). | | | Reacción anafiláctica | |
| Trastornos nutricionales y metabólicos | | Deshidratación | | | |
| Trastornos psiquiátricos | | Depresión | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Mareos | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Trastornos cardiacos | | Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda | Falla cardiaca congestiva, cardiomiopatia | Fibrilación auricular, infarto de miocardio | |
| | Trastornos vasculares | Hemorragia | | | | Shock |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos | Disnea | | | | |
| | Desordenes gastrointestinales | Estomatitis, ulceración mucosa, náusea, vomito, diarrea, dolor abdominal | | | | |
| | Desordenes hepatobiliares | | | | | Elevaciones transitorias en bilirrubina sérica, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina, hepatitis, falla hepática |
| | Trastornos en piel y tejido subcutaneo | Alopecia | | | Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar | |
| | Trastornos renales y urinarios | | | | | Decoloración roja de la orina |
| | Trastornos del sistema reproductivo | | | | | Amenorrea, azoospermia |
| | Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Astenia, fatiga, fiebre, resfriado | Extravasación en el sitio de inyección puede resultar en eritema, dolor e hinchazón | | | |

| | |
|---|---|
| USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA | *Fertilidad*<br>Daunorubicina podría inducir daño cromosomal en espermatozoides humanos. Los hombres deben recibir asesoramiento sobre crioconservación de esperma antes de iniciar tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible. Hombres y mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos durante y por 6 meses después del tratamiento.<br>*Embarazo y lactancia*<br>Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Como la mayoría de los otros fármacos contra el cáncer, daunorubicina ha demostrado ser embriotóxico, teratogénico, mutagénico y carcinogénico en animales. DaunoXome® esta contraindicado durante la lactancia. |
| SOBREDOSIS | A partir de la experiencia con los preparados de antraciclina no liposomal, la toxicidad primaria esperada de una sobredosis sería la mielosupresión. Otros efectos secundarios pueden ocurrir en forma más pronunciada, como la cardiomiopatía. En caso de sobredosis, la función de la médula ósea y la función cardiaca deben ser controladas cuidadosamente con una terapia apropiada para los posibles efectos secundarios graves. |
| EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINARIAS | Los efectos sobre la capacidad de conducir o manipular maquinaria son moderados pues hay reportes clínicos de pacientes que presentaron náuseas y vomitos con DaunoXome®. |

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

| | |
|---|---|
| PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS | DaunoXome® es una preparación de daunorubicina encapsulada en liposomas. Los liposomas son pequeñas vesículas unilamelares con un diámetro promedio de 45 nm. Daunorubicina esta en el grupo de las antraciclinas, con actividad antineoplásica, obtenida originalmente del hongo *Streptomyces peucetius* y actualmente aislado de *Streptomyces coeruleorubidus*. La formulación del DaunoXome® se desarrolló para maximizar la selectividad del fármaco por los tumores sólidos *in situ*. Esta selectividad del tumor se ha demostrado para los tumores trasplantados en modelos animales. Mientras en la circulación, la formulación del DaunoXome® protege la daunorubicina de la degradación química y enzimática, minimiza la unión a proteinas, y generalmente disminuye su captación por los tejidos normales y por el sistema reticuloendotelial. El mecanismo específico por el cual DaunoXome® es capaz de entregar Daunorrubicina a los tumores sólidos *in situ* no se conoce. Sin embargo, se cree que se debe al aumento de la permeabilidad de la neovasculatura tumoral a algunas partículas en el rango de tamaño de DaunoXome®. Por lo tanto, por una disminución en la distribución y absorción de los tejidos normales y la unión a proteínas plasmáticas y por extravasación selectiva en neovasculatura del tumor, la farmacocinética de la daunorubicina es favorablemente desplazada hacia una acumulación de DaunoXome® en el tejido tumoral. Una vez dentro del ambiente del tumor, las vesículas de DaunoXome® entran en las células tumorales intactas. La daunorubicina se libera luego con el tiempo en el citoplasma, donde es capaz de ejercer su actividad antineoplásica durante un período más largo. |
| PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS | DaunoXome® tiene un perfil farmacocinético significativamente diferente al de la daunorubicina convencional. DaunoXome® se administró por vía intravenosa durante aproximadamente 30 minutos a dosis unica de 10, 20, 40, 60, u 80 mg/m$^2$. Los perfiles farmacocinéticos plasmáticos para la mayoría de los pacientes demostraron disminución monoexponencial, aunque se produjeron cinéticas biexponenciales o cinéticas de Michaelis-Menton (saturación) en algunos casos. Los niveles plasmáticos máximos de 40 mg/m$^2$ oscilaron entre 14,8 a 22,0 µg/mL con una concentración plasmática máxima media de 18,0 µg/ml. La vida media terminal promedio en esta dosis fue de 4,0 horas, y un aclaramiento corporal promedio total de 10,5 mL/minuto. Esto resultó en un área media bajo la curva de 120 µg.hr/mL. El metabolismo de DaunoXome® parece no ser significativo en dosis más bajas. A 60 mg/m$^2$ y por encima, se observaron tres metabolitos, aunque aún no han sido identificados.<br>Los parámetros farmacocinéticos de DaunoXome® también se compararon con los valores publicados para daunorubicina convencional. A 80 mg/m$^2$, los niveles plasmáticos máximos oscilaron entre 33,4 - 52,3 µg/mL para DaunoXome® en comparación con 0,40 µg/mL para la daunorubicina convencional. A esta dosis, los niveles plasmáticos de DaunoXome® disminuyen en forma monoexponencial con una vida media terminal de 5,2 horas en comparación con una vida media inicial de 0,77 horas y una vida media final de 55,4 horas para daunorubicina convencional. El aclaramiento promedio de DaunoXome® es 6,6 mL/min frente a 223 mL/minuto para daunorubicina. Cuando se combinan, estos parámetros indican que DaunoXome® produce un aumento 36 veces mayor del área media bajo la curva plasmática en comparación con el fármaco convencional (375,3 vs 10.33 µg.hr/mL). |
| TOXICIDAD | Ver precauciones y advertencias.<br>Ver uso en fertilidad, embarazo y lactancia |

## 6. DESCRIPCIÓN DEL ATC

Grupo anatómico L: agentes inmunomoduladores y antineoplásicos
Subgrupo terapéutico L01: agentes antineoplásicos
Subgrupo farmacológico L01D: antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas
Subgrupo químico L01DB: antraciclinas y sustancias relacionadas

## 7. OBSERVACIONES

NA