

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DAUNOBLASTINA 20 mg/10 ml Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene: daunorubicina cloridrato 20 mg.

Eccipienti con effetto noto:

Daunoblastina 20 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene 35,45 mg di sodio in ogni fiala di solvente da 10 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Leucemia acuta mieloblastica: Daunoblastina da sola o in associazione con altri farmaci antitumorali è indicata per il trattamento di tutti gli stadi di questa malattia. Daunoblastina trova inoltre una indicazione elettiva in quella varietà particolare di leucemia acuta rappresentata dalla leucemia a promielociti.

Leucemia linfoblastica acuta: Daunoblastina è molto attiva nell'indurre la remissione di questa condizione patologica, ma dati i suoi effetti collaterali e la disponibilità di altre forme di trattamento, il suo uso è fondamentalmente indicato solo in quei casi che si sono dimostrati resistenti ad altri farmaci.

Tuttavia, la somministrazione combinata di Daunoblastina, prednisone e vincristina, è stata effettuata con successo nella fase di attacco della malattia.

Altri tumori - Risultati positivi sono stati osservati con Daunoblastina nel neuroblastoma e nel rhabdomyosarcoma.

Daunoblastina, come parte di un regime di combinazione, è indicata per il trattamento della leucemia linfocitica acuta e della leucemia mieloide acuta nei bambini.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose singola può variare da 0,5 a 3 mg/kg.

Le dosi di 0,5-1 mg/kg possono essere ripetute ad intervalli di 1 o più giorni; le dosi di 2 mg/kg dovrebbero essere spaziate di 4 o più giorni; le dosi di 2,5-3 mg/kg, benché raramente impiegate, dovrebbero essere somministrate solo a intervalli di 7-14 giorni.

Il numero di iniezioni richieste varia ampiamente da paziente a paziente e deve essere fissato per ciascun caso secondo la risposta e la tollerabilità, con particolare riferimento al quadro ematologico e midollare e l'eventuale associazione con altri antitumorali.

Sia nell'adulto che nel bambino si raccomanda di non superare la dose totale di 20 mg/kg (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Il dosaggio di Daunoblastina deve essere ridotto in quei pazienti che presentano compromissione della funzionalità epatica onde evitare un aumento della tossicità globale.

Si raccomandano riduzioni della dose in pazienti con i seguenti parametri chimici nel siero:

Non somministrare la daunorubicina cloridrato a pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh Grado C [punteggio totale 10-15] - vedere paragrafo 4.3)

Per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh Grado A [punteggio totale 5-6] e B [punteggio totale 7-9]), le riduzioni delle dosi sono raccomandate in base ai seguenti valori di bilirubina sierica:

Bilirubina da 1,2 a 3 mg/dl: metà della dose iniziale raccomandata.

Bilirubina >3 mg/dl: un quarto della dose iniziale raccomandata.

#### Compromissione renale

Per pazienti con compromissione renale moderata, velocità di filtrazione glomerulare (VFR) compresa fra 10-20 ml/min o creatinina sierica compresa fra circa 3,4-7,9 mg/dl, ridurre a metà la dose di daunorubicina cloridrato (vedere paragrafo Error: Reference source not found).

#### Modo di somministrazione

Daunoblastina non è attiva per via orale e non deve essere somministrata per via intramuscolare o intratecale.

La somministrazione viene fatta solo per iniezione endovenosa; è opportuno eseguirla attraverso il tubolare di una fleboclisi di soluzione fisiologica in corso, dopo essersi accertati che l'ago sia perfettamente in vena. Questa tecnica riduce il pericolo della fuoriuscita del farmaco ed assicura il lavaggio della vena al termine della somministrazione.

Daunoblastina non deve essere mescolata con eparina in quanto questi farmaci presentano incompatibilità chimica ed in certe proporzioni formano un precipitato.

#### *Popolazione pediatrica*

Il dosaggio di Daunoblastina nei pazienti pediatrici (di età superiore ai 2 anni) è di solito calcolato in base all'area di superficie corporea e aggiustato per rispondere ai requisiti individuali di ogni paziente, sulla base della risposta clinica e dello status ematologico del paziente. I cicli possono essere ripetuti dopo 3-6 settimane.

Per il regime di trattamento appropriato devono essere consultati i protocolli correnti specializzati e le linee guida.

Per i pazienti pediatrici di età superiore a 2 anni la dose cumulativa massima è 300 mg/m<sup>2</sup>.

Per i pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni (o con area di superficie corporea inferiore a 0,5 m<sup>2</sup>), la dose cumulativa massima è 10 mg/Kg.

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- ipersensibilità alle antracicline;
- mielosoppressione persistente;
- gravi infezioni in atto;
- grave insufficienza epatica (Child-Pugh Grado C (punteggio totale 10-15)) o renale (velocità di filtrazione glomerulare (VFR) <10 ml/min o creatinina sierica >7,9 mg/dl);
- insufficienza miocardica;
- infarto miocardico recente;
- grave aritmia.

La daunorubicina cloridrato non deve essere utilizzata se la sua dose massima cumulativa (500-600 mg/m<sup>2</sup> negli adulti, 300 mg/m<sup>2</sup> nei pazienti pediatrici di età maggiore ai 2 anni, 10 mg/kg di peso

corporeo nei pazienti pediatrici sotto i 2 anni) o se un'altra antraciclina cardi tossica è già stata somministrata in precedenza, perché altrimenti il pericolo di un danno cardiaco aumenta notevolmente.

Le donne non devono allattare durante il trattamento.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il contatto con la pelle e le mucose deve essere evitato durante la manipolazione di daunorubicina cloridrato. Maggiori precauzioni di sicurezza devono essere osservate dai medici e dal personale infermieristico a causa della possibile azione mutagena e cancerogena di daunorubicina cloridrato. È consigliabile usare particolare cautela se si viene a contatto con escrementi e vomito dei pazienti in quanto possono contenere daunorubicina cloridrato o un suo metabolita attivo. Il personale in stato di gravidanza non deve entrare in contatto con i farmaci citostatici.

Controindicazioni relative sono la pancitopenia grave o leucocitopenia o trombocitopenia isolate.

Ulteriori controindicazioni relative sono le gravi aritmie cardiache, in particolare le tachicardie ventricolari o le aritmie con effetti emodinamici clinicamente rilevanti, l'insufficienza cardiaca clinicamente manifesta (anche all'anamnesi), l'infarto del miocardio, i gravi disturbi dei reni e del fegato, la gravidanza e le scarse condizioni generali del paziente. Il medico curante deve valutare i rischi e i benefici e decidere il trattamento su base individuale.

A causa dei suoi effetti immunosoppressivi, dopo il trattamento con daunorubicina cloridrato possono svilupparsi infezioni incontrollate, in particolare malattie virali (Herpes zoster), che possono peggiorare il quadro clinico del paziente fino a comportare un pericolo di vita.

Particolare cautela deve essere usata in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia o per i quali la radioterapia è in corso o è stata pianificata. Questi pazienti hanno un rischio maggiore di reazioni localizzate nella zona di radiazione (fenomeni di richiamo) durante il trattamento con daunorubicina cloridrato. Una radiazione precedente del mediastino aumenta la cardi tossicità di daunorubicina cloridrato.

Prima di iniziare il trattamento con daunorubicina cloridrato i pazienti devono riprendersi dalla tossicità acuta dovuta al precedente trattamento citotossico (come stomatiti, neutropenia, trombocitopenia, infezioni generalizzate).

#### Sistema ematopoietico

Una mielosoppressione si verifica in tutti i pazienti dopo la somministrazione di una dose terapeutica. Una soppressione reversibile del midollo osseo si sviluppa in base alla dose di farmaco utilizzata e consiste principalmente in leucopenia, granulocitopenia (neutropenia) e trombocitopenia. L'anemia si manifesta più raramente. Il nadir si ottiene dopo 8 – 10 giorni dall'inizio della terapia. Il recupero avviene generalmente dopo 2 – 3 settimane dall'ultima iniezione. Per evitare complicanze mielotossiche è necessario un attento monitoraggio della conta ematica prima e durante il trattamento, facendo particolare attenzione ai leucociti, granulociti, piastrine ed eritrociti. Come conseguenza della mielosoppressione possono verificarsi febbre, infezioni, sepsi, shock settico, emorragie e ipossia tissutale che possono portare anche alla morte. Si deve garantire che gravi infezioni e/o episodi di emorragia vengano trattati in modo rapido ed efficace. La mielosoppressione può richiedere un trattamento di terapia intensiva.

Leucemia secondaria: sono stati riportati casi di leucemia secondaria, con o senza fase pre-leucemica, nei pazienti trattati con antracicline (inclusa la daunorubicina). La leucemia secondaria è più comune quando questi medicinali vengono somministrati in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, in combinazione con la radioterapia, quando i pazienti sono stati pesantemente pretrattati con

farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni.

### Cardiotossicità

Il danno del miocardio è uno dei maggiori rischi del trattamento con daunorubicina cloridrato.

Il danno al miocardio causato dalla daunorubicina cloridrato può avvenire in due forme. La forma acuta dose-indipendente si manifesta con aritmie sopraventricolari (tachicardia sinusale, contrazioni ventricolari premature, blocco AV) e/o anomalie non specifiche all'ECG (alterazioni del tratto ST-T, complessi QRS a bassa frequenza, onde T). Sono stati riportati angina pectoris, infarto del miocardio, fibrosi endomiocardica, pericardite/miocardite. La forma ritardata può manifestarsi con cardiomiopatia congestizia, soprattutto dopo la somministrazione di alte dosi cumulative di daunorubicina cloridrato. A volte questo si verifica durante la terapia, ma spesso anche solo mesi o anni dopo aver completato il trattamento e si manifesta clinicamente con insufficienza cardiaca globale, che talvolta causa la morte attraverso l'insufficienza cardiaca acuta. La gravità e la frequenza di questi effetti collaterali dipendono dalla dose cumulativa di daunorubicina cloridrato.

Si raccomanda un attento monitoraggio della funzione cardiaca prima, durante e dopo il trattamento al fine di individuare il rischio di complicanze cardiache il più presto possibile. Per il controllo di routine i mezzi più idonei sono l'ECG e la determinazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (UCG, MUGA scan). La dose massima tollerata per adulti è di circa 550 mg/m<sup>2</sup>, per i pazienti pediatrici oltre i due anni è di circa 300 mg/m<sup>2</sup> e per i pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni è di circa 10 mg/kg di peso corporeo.

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca includono anche malattie cardiovascolari in atto o silenti, precedente o concomitante radioterapia del mediastino/zona pericardica, precedente terapia con altre antracicline o antracenedioni, e l'uso concomitante di farmaci che riducono la contrattilità cardiaca, o di farmaci cardiotossici (ad esempio, trastuzumab). Le antracicline inclusa la daunorubicina non devono essere somministrate in combinazione con altri agenti cardiotossici a meno che la funzione cardiaca del paziente sia attentamente monitorata.

In pazienti in trattamento con le antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri farmaci cardiotossici, soprattutto quelli con una lunga emivita come trastuzumab (emivita variabile; periodo di washout fino a 7 mesi), il rischio di sviluppare cardiotossicità può aumentare. Pertanto, si raccomanda di evitare una terapia a base di antracicline fino a quando l'esposizione ai precedenti agenti cardiotossici non sia trascurabile. Se ciò non è possibile, la funzione cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata. In queste condizioni, una dose cumulativa totale di 400 mg/m<sup>2</sup> negli adulti deve essere superata con estrema cautela.

I pazienti anziani, i pazienti con storia di malattia cardiaca o che hanno manifestato ipertensione arteriosa o hanno subito irradiazione toracica sono maggiormente esposti, come lo sono anche i bambini. In questi casi, una dose cumulativa totale di 400 mg /m<sup>2</sup> negli adulti non deve essere superata. A causa di maggiore rischio di danno del miocardio nei bambini e negli adolescenti, si consiglia un follow-up cardiologico a lungo termine.

Diversi studi a lungo termine nei bambini suggeriscono inoltre che dopo il trattamento con antracicline si può verificare una cardiomiopatia congestizia progressiva con una latenza di molti anni ed un progressivo peggioramento.

In confronto agli adulti, nei bambini l'assunzione di dosi cumulative totali più basse porta probabilmente a disfunzioni cardiache clinicamente rilevanti. Una pubblicazione di Steinherz et al. (JAMA, 25 Sett. 1991 - Vol. 266, no. 12) descrive gli effetti cardiotossici collaterali a lungo termine di doxorubicina e daunorubicina cloridrato in 201 bambini trattati. I pazienti hanno ricevuto una dose cumulativa totale di doxorubicina e/o daunorubicina cloridrato tra 200 e 1275 mg/m<sup>2</sup> (mediana 450 mg/m<sup>2</sup>), e in parte anche radiazioni del mediastino. I trattamenti hanno avuto luogo dai 4 ai 20 anni fa (mediana 7 anni). Era stato supposto che la cardiotossicità della doxorubicina potesse essere paragonabile a quella della daunorubicina cloridrato.

Fu osservata un'insufficienza cardiaca di pompaggio se la frazione di accorciamento dell'ecocardiogramma era stata fissata a <29% o se la frazione di eiezione risultante dalla ventricolografia del radionuclide era <50% o se si osservava una riduzione dopo esercizio fisico. L'incidenza della funzionalità cardiaca compromessa è stata dell'11% quando la dose cumulativa di antraciclina era inferiore a 400 mg/m<sup>2</sup>, del 28% con una dose compresa fra 400 mg e 599 mg/m<sup>2</sup>, del 47% con una dose tra 600 e 799 mg/m<sup>2</sup> e del 100% in sette pazienti che avevano ricevuto più di 800 mg/m<sup>2</sup>.

Ulteriori radiazioni hanno aumentato l'incidenza di disfunzione cardiaca ad ogni dose. Inoltre, 9 pazienti su 201 esaminati hanno manifestato sintomi cardiaci quali insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione e aritmia. In 4 dei 9 pazienti, i sintomi si sono verificati per la prima volta 12 -18 anni dopo la fine della chemioterapia.

#### Compromissione epatica

Daunorubicina cloridrato è metabolizzata principalmente nel fegato e viene escretata attraverso la bile. Per evitare complicazioni, si raccomanda il monitoraggio della funzione epatica prima di iniziare il trattamento con daunorubicina cloridrato. La compromissione della funzionalità epatica richiede una riduzione della dose, che si basa sul livello di bilirubina sierica (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con compromissione epatica grave non devono ricevere la daunorubicina cloridrato (vedere paragrafo Error: Reference source not found).

#### Compromissione renale

L'insufficienza renale può anche indurre un aumento della tossicità. Quindi la funzionalità renale deve essere monitorata prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.3).

Si possono verificare iperuricemia e nefropatia da acido urico come conseguenza della morte massiva delle cellule leucemiche con possibile alterazione della funzionalità renale, specialmente in presenza di valori elevati di globuli bianchi in fase di pre-trattamento. L'entità dipende dalla massa tumorale totale. La terapia profilattica con allopurinolo è necessaria per il trattamento della leucemia acuta (primo ciclo) al fine di evitare danni ai tubuli biliari con conseguente insufficienza renale. Lo sviluppo di una sindrome nefrosica può essere indotto. Dopo il trattamento iniziale devono essere valutati i livelli di acido urico nel sangue, di potassio, di fosfato di calcio e di creatinina. L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la profilassi con allopurinolo per prevenire l'iperuricemia possono minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

#### Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici inclusa la daunorubicina, possono determinare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono daunorubicina cloridrato. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

#### Patologie gastrointestinali

Daunorubicina cloridrato può indurre nausea e vomito. Nausea e vomito gravi possono determinare disidratazione. Si possono prevenire o alleviare nausea e vomito mediante la somministrazione di un'appropriate terapia antiemetica. Una mucosite (principalmente stomatite, più raramente esofagite) può comparire in pazienti in trattamento con daunorubicina cloridrato. Mucositi/stomatiti di solito compaiono immediatamente dopo l'inizio del trattamento e, se gravi, possono progredire in pochi giorni ad ulcerazioni della mucosa. Il recupero da questi eventi avversi avviene per la maggior parte dei pazienti entro la terza settimana di terapia.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Dopo somministrazione paravasale si può manifestare irritazione e, a seconda della quantità, cellulite grave, ulcerazioni dolorose e necrosi tissutale. In alcune circostanze essi possono richiedere un intervento chirurgico. È possibile che si verifichi un danno tissutale irreversibile. Si possono verificare anche flebiti locali, tromboflebiti e/o sclerosi venosa/flebosclerosi, soprattutto se la daunorubicina

cloridrato viene iniettata in piccoli vasi o più volte nella stessa vena. Il rischio di flebite/tromboflebite può essere ridotto seguendo le modalità di somministrazione consigliate (vedere paragrafo 4.2).

Se durante la somministrazione endovenosa di daunorubicina cloridrato dovessero comparire segni o sintomi di stravasamento, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Alopecia. L'alopecia totale si verifica quasi sempre con la dose intera di daunorubicina cloridrato e interessa la barba, i capelli, le ascelle ed il pube. Questo effetto collaterale può provocare ansia nel paziente ma è generalmente reversibile; la ricrescita solitamente riprende dopo 2-3 mesi dall'interruzione del trattamento.

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Daunorubicina cloridrato può causare genotossicità ed inibire la fertilità. Possono verificarsi amenorrea e azoospermia. La gravità è dose-dipendente. Sono possibili disturbi irreversibili della fertilità. Sia gli uomini che le donne devono far uso di metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con daunorubicina e per un determinato periodo dopo aver completato il trattamento. Se appropriato e possibile, ai pazienti che desiderano avere figli dopo il completamento della terapia deve essere consigliato di ottenere una consulenza genetica (vedere paragrafi 4.6 e 5.3)

#### Patologie neurologiche

##### Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES)

Sono stati riportati casi di PRES con daunorubicina usata in chemioterapia di combinazione. La PRES è un disturbo neurologico che può presentarsi con cefalea, convulsioni, letargia, confusione, cecità e altri disturbi visivi e neurologici. Può essere presente ipertensione da moderata a severa. Per confermare la diagnosi di PRES è necessaria una risonanza magnetica. In pazienti con PRES si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con daunorubicina.

Daunoblastina 20 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene 35,45 mg di sodio in ogni fiala di solvente da 10 ml equivalente a 1,78% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Poiché la daunorubicina cloridrato viene utilizzata in molti casi in associazione con altri farmaci citostatici, la tossicità totale può essere potenziata in particolare per quanto riguarda la mielosoppressione e la tossicità gastrointestinale. L'uso concomitante di daunorubicina cloridrato e di altre sostanze cardiotossiche o di radioterapia del mediastino aumentano la cardiotossicità di daunorubicina cloridrato. Pertanto, è necessario un monitoraggio particolarmente attento, come con la somministrazione concomitante di altre sostanze cardioattive (p.es. calcio-antagonisti). Se i pazienti sono stati pre-trattati o sono in trattamento con farmaci che influenzano la funzionalità del midollo osseo (p. es. citostatici, sulfamidici, cloramfenicolo, difenilidantoina, derivati dell'amidopirina, agenti antiretrovirali) deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una marcata patologia ematopoietica. Se necessario la dose di daunorubicina cloridrato deve essere modificata. Se associata a farmaci citostatici (p.es. citarabina, ciclofosfamide), gli effetti tossici della terapia con daunorubicina cloridrato possono essere potenziati.

Daunorubicina cloridrato viene metabolizzata principalmente nel fegato; i farmaci in associazione che influenzano la funzionalità epatica possono anche influenzare il metabolismo o la farmacocinetica di daunorubicina cloridrato e di conseguenza possono influenzare la sua efficacia e/o la sua tossicità. La combinazione di daunorubicina cloridrato con medicinali potenzialmente epatotossici (p.es. metotrexato) può portare ad un aumento della tossicità della sostanza attraverso la compromissione del metabolismo epatico e/o alla escrezione biliare di daunorubicina cloridrato. Questo può comportare un'esacerbazione degli effetti collaterali. Dopo la somministrazione concomitante con altri citostatici

aumenta il rischio d'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali. I medicinali che provocano una lenta escrezione di acido urico (ad esempio sulfamidici, alcuni diuretici) possono portare ad una grave iperuricemia dopo l'uso concomitante di daunorubicina cloridrato.

Si deve tener conto che l'assunzione e l'assorbimento dei farmaci orali utilizzati in associazione possono essere notevolmente influenzati da una mucosite orale e gastrointestinale che si manifestano frequentemente in associazione ad una chemioterapia intensiva a base di daunorubicina cloridrato.

Nel trattamento dei pazienti trombocitopenici deve essere prevista un maggiore tendenza al sanguinamento correlata all'assunzione concomitante di sostanze che inibiscono l'aggregazione dei trombociti (p.es. acido acetilsalicilico).

Le vaccinazioni con agenti patogeni vitali non devono essere effettuate durante la terapia con daunorubicina cloridrato.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Studi condotti sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come la maggior parte dei farmaci antitumorali, la daunorubicina ha mostrato un potenziale embriotossico, teratogeno, mutageno e cancerogeno negli animali.

I dati sull'uso di daunorubicina cloridrato in donne in gravidanza non sono disponibili o sono limitati, sebbene alcune donne che hanno assunto daunorubicina cloridrato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza hanno partorito neonati normali.

Secondo dati sperimentali il farmaco deve essere considerato come fonte potenziale di malformazioni fetali quando somministrato in donne in gravidanza. Daunorubicina cloridrato non deve essere somministrata in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente non richiedano il trattamento con daunorubicina cloridrato e giustifichino il rischio potenziale per il feto. Le donne in età fertile che devono sottoporsi al trattamento con daunorubicina cloridrato, devono essere informate del rischio potenziale per il feto e si deve raccomandare loro di evitare di rimanere incinta durante il trattamento. Se il farmaco è utilizzato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione del farmaco, deve essere informata del rischio potenziale per il feto. Ci si deve avvalere anche di una consulenza genetica. In ogni caso, si raccomanda di eseguire esami cardiologici e una conta ematica dei feti e neonati nati da madri sottoposte a un trattamento con daunorubicina cloridrato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se daunorubicina cloridrato o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno; altre antracicline vengono escrete nel latte materno.

Poiché molti medicinali, incluse le altre antracicline, sono escreti nel latte materno e a causa delle potenziali gravi reazioni avverse nei lattanti dovute alla daunorubicina, l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Le donne che allattano devono essere avvisate di interrompere l'allattamento durante il trattamento con daunorubicina e per almeno 6 giorni dopo l'ultima dose.

##### Fertilità

Daunoblastina può determinare un danno cromosomiale negli spermatozoi umani. Gli uomini devono ricevere una consulenza genetica ed essere informati in materia di conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento con daunorubicina cloridrato dato il possibile rischio di infertilità irreversibile.

Per le donne in età fertile che, dopo il trattamento con daunorubicina cloridrato, desiderano una gravidanza, è raccomandata una consulenza genetica e un consulto sulle metodiche di preservazione della fertilità prima di iniziare il trattamento.

##### Contracezione maschile e femminile

Gli uomini in terapia con daunorubicina cloridrato devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 14 settimane dopo la dose finale.

Durante il trattamento con daunorubicina cloridrato le donne in età fertile devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci e per almeno 27 settimane dopo la dose finale. Per le donne che desiderano una gravidanza dopo aver completato il trattamento con daunorubicina cloridrato è raccomandata una consulenza genetica.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Daunoblastina può causare episodi di nausea e vomito, che possono compromettere la capacità di guidare o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse descritte secondo la classificazione MedDRA. La frequenza viene definita utilizzando i seguenti parametri: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi o organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Sepsi/setticemia*, Infezioni*
	Non nota	Shock settico*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	Leucemia mieloide acuta
	Non nota	Sindrome mielodisplastica
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
	Molto comune	Granulocitopenia (neutropenia)
	Molto comune	Leucopenia
	Molto comune	Insufficienza midollare
	Molto comune	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Anafilassi/reazioni anafilattoidi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Disidratazione
Patologie cardiache	Non nota	Iperuricemia acuta (con possibile compromissione della funzionalità renale specialmente in caso di livelli elevati di globuli bianchi in fase di pre-trattamento)
	Molto comuni	Cardiomiopatia (clinicamente si manifesta con dispnea, cianosi, edema periferico dipendente, ascite, versamento pleurico e insufficienza cardiaca congestizia conclamata)
	Non nota	Fibrosi endomiocardica
	Non nota	Ischemia miocardica (angina)
	Non comune	Infarto del miocardio
	Non nota	Pericardite/miocardite
	Non nota	Tachiaritmie sopraventricolari
	Non nota	Vampate
Patologie vascolari	Non nota	

	Molto comune	Emorragia
	Non nota	Shock
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Ipossia tissutale
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale
	Molto comune	Diarrea
	Molto comune	Esofagite
	Molto comune	Mucosite/stomatite
	Molto comune	Nausea/vomito
	Non nota	Colite
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite
	Non nota	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia
	Non nota	Dermatite da contatto
	Molto comune	Eritema
	Non nota	Ipersensibilità del tessuto irradiato (“reazione di richiamo su aree irradiate”)
	Non nota	Prurito
	Molto comune	Rash cutaneo
	Non nota	Iperpigmentazione della cute e delle unghie
	Non nota	Orticaria
Patologie renali e urinarie	Non nota	Colorazione rossa delle urine per 1 o 2 giorni dalla somministrazione
Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Amenorrea
	Non nota	Azoospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Brividi
	Molto comune	Febbre
	Molto comune	Dolore
	Non nota	Decesso
	Non nota	Iperpiressia fulminante
	Non nota	Stravaso perivenoso
	Comune	Flebiti localizzate
	Non nota	Sclerosi venosa
	Non nota	Tromboflebiti
	Non nota	Flebosclerosi
Esami diagnostici	Comune	Anomalie dell’ECG
	Molto comune	Aumento transitorio delle concentrazioni di bilirubina sierica
	Molto comune	Aumento transitorio della aspartato aminotransferrasi
	Molto comune	Aumento transitorio della fosfatasi alcalina

\* a volte fatali.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sovradosaggio e intossicazione

Dosi singole molto elevate di daunorubicina cloridrato possono causare degenerazione miocardica acuta entro 24 ore e grave mielosoppressione entro 10-14 giorni.

È stato riportato un danno cardiaco fino a diversi mesi dopo un sovradosaggio da antracicline.

##### Trattamento dell'intossicazione

Non è noto se esista un antidoto specifico per la daunorubicina cloridrato. In caso di debolezza del miocardio si deve consultare un cardiologo e il trattamento con daunorubicina cloridrato deve essere interrotto. In presenza di marcata mielosoppressione deve essere iniziato un trattamento di supporto idoneo, a seconda di quale sistema mielopoietico è stato maggiormente colpito, per esempio il trasferimento del paziente in una stanza asettica o la trasfusione di cellule mancanti.

##### Stravaso

L'iniezione paravenosa porta a necrosi locale e a tromboflebite. Se si sviluppa una sensazione di bruciore nella zona di infusione, ciò sta ad indicare una somministrazione paravenosa.

##### Trattamento in caso di stravaso

In caso di stravaso, l'infusione o iniezione deve essere immediatamente interrotta. L'ago deve essere inizialmente lasciato nel sito di iniezione e poi rimosso in seguito ad aspirazione breve. Si raccomanda di applicare dimetilsolfossido 99% (DMSO 99%) a livello locale su una superficie due volte più estesa della zona interessata (4 gocce per 10 cm<sup>2</sup> di superficie della pelle) e ciò dovrebbe essere ripetuto tre volte al giorno per un periodo di almeno 14 giorni. Se necessario, deve anche essere preso in considerazione lo sbrigliamento. A causa del meccanismo controverso, il raffreddamento della zona, ad esempio, per ridurre il dolore, deve avvenire in modo sequenziale con l'applicazione di DMSO (vasocostrizione rispetto a vasodilatazione). Altre misure descritte in letteratura sono controverse e non hanno valore univoco.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici citotossici – antracicline; codice ATC: L01DB02

Pur essendo noto che le antracicline possono interferire con diverse funzioni biochimiche e biologiche delle cellule eucariotiche, i precisi meccanismi delle proprietà citotossiche e/o antiproliferative della daunorubicina cloridrato non sono stati interamente chiariti. Il farmaco sembra inibire la sintesi del DNA e dell'RNA DNA-dipendente mediante la formazione di un complesso molecolare con lo stesso DNA: ossia l'intercalazione degli anelli planari del farmaco fra le paia di basi nucleotidiche, con srotolamento dell'elica e impedimento dell'attività di stampo del DNA. La daunorubicina cloridrato può anche interferire con l'attività polimerasica, modificare la regolazione dell'espressione genica, e coinvolgere le reazioni ossidoriduttive con formazione di radicali liberi altamente reattivi o altamente tossici. L'attività antiproliferativa e citotossica della daunorubicina cloridrato potrebbe essere dovuta a uno o più dei meccanismi appena citati; e potrebbero essercene degli altri. La daunorubicina cloridrato esplica la sua massima citotossicità nella fase S, ma non è un farmaco ciclo- o fase-specifico.

Non sono stati condotti studi pediatrici controllati.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Daunorubicina cloridrato non viene assorbita dal tratto gastrointestinale. Essendo estremamente irritante per i tessuti, essa deve essere somministrata per via endovenosa. In tali condizioni l'assorbimento è completo.

### Distribuzione

Con la somministrazione endovenosa daunorubicina cloridrato si distribuisce largamente nei tessuti, con livelli massimi nella milza, reni, fegato, polmoni e cuore. Non risulta che daunorubicina cloridrato attraversi la barriera ematoencefalica; sembra invece che attraversi la placenta.

### Biotrasformazione

Daunorubicina cloridrato è metabolizzata a fondo nel fegato e in altri tessuti a opera di aldo-cheto riduttasi citoplasmatiche. A un'ora dalla somministrazione la specie predominante nel plasma è il metabolita attivo daunorubicinolo (13-OH daunorubicina). Ulteriori processi metabolici per clivaggio riduttivo del legame glicosidico producono diversi agliconi con poca o nessuna attività citotossica, a loro volta soggetti a demetilazione e coniugazione a solfato e glucuronato a opera di enzimi microsomiali.

### Eliminazione

Dopo somministrazione per iniezione endovenosa rapida, le concentrazioni plasmatiche di daunorubicina cloridrato e dei suoi metaboliti declinano in maniera trifasica, mentre quelle della daunorubicina cloridrato immodificata declinano in maniera bifasica. L'emivita plasmatica media di daunorubicina cloridrato è dell'ordine di 45 minuti per la fase iniziale e di 18 ore per la fase terminale. L'emivita terminale mediale del daunorubicinolo è di oltre 24 ore. Daunorubicina cloridrato e i suoi metaboliti si eliminano con l'urina e la bile. Il 40% della dose viene eliminato per escrezione biliare. L'escrezione urinaria del farmaco e dei suoi metaboliti varia dal 14 al 23% della dose somministrata, la maggior parte nei primi tre giorni. Dopo le prime 24 ore il farmaco viene escreto nelle urine principalmente come daunorubicinolo.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La DL50 di daunorubicina cloridrato è risultata di 17,3-20,0 mg/kg nel topo e 13,0-15,0 mg/kg nel ratto; circa 5,0 mg/kg nel cane. I principali organi bersaglio di dosi uniche erano il sistema emolinfopoietico e (specialmente nel cane) il tratto gastrointestinale. Gli effetti tossici di dosi ripetute sono stati studiati in conigli, cani e scimmie. In tali specie animali i principali bersagli del farmaco erano il sistema emolinfopoietico, il tratto gastrointestinale, il rene, il fegato e gli organi riproduttivi maschili e femminili. Per quanto riguarda il cuore, gli studi della tossicità subacuta e cardiaca indicano che daunorubicina cloridrato è cardiottossica in tutte le specie esaminate.

Daunorubicina cloridrato si è rilevata genotossica in quasi tutti i test eseguiti *in vitro* e *in vivo*; il farmaco risultava tossico per gli organi riproduttivi, embriotossico nel ratto e nel coniglio, e teratogeno nel ratto. Non si hanno dati sulla somministrazione di daunorubicina cloridrato negli animali nei periodi perinatali e postnatali; né si sa se il farmaco venga escreto nel latte materno. Come altri composti antraciclinici e farmaci citotossici, daunorubicina cloridrato è risultata cancerogena nel ratto. Negli studi di tossicità si è accertato che lo stravasamento del farmaco fuori vena è causa di necrosi dei tessuti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- Mannitolo
- Solvente: soluzione fisiologica salina.

### **6.2 Incompatibilità**

Daunoblastina non deve essere mescolata con eparina per incompatibilità chimica che, in certe proporzioni, dà luogo alla formazione di un precipitato.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

La soluzione ricostituita è stabile per 24 ore a temperatura ambiente, protetta dalla luce, e per 48 ore conservata in frigorifero (2°-8° C).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro neutro con tappo in gomma butilica.

Fiala in vetro neutro.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l. – Via Isonzo 71, 04100 Latina

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

021035023 – 20 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile”

1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 10 ml

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 giugno 1968

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**