

# DaunoXome<sup>®</sup>

citrato de daunorrubicina liposomal injetável

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

**DaunoXome<sup>®</sup>** para injeção está disponível em frasco ampola de uso único, estéril, isento de preservantes, contendo 50 mg de daunorrubicina base, encapsulada em liposomos.

## USO INJETÁVEL

## COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém citrato de daunorrubicina equivalente a 50 mg de base daunorrubicina, encapsulada em liposomas.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### INDICAÇÕES

**DaunoXome<sup>®</sup>** é indicado como uma terapia citotóxica de primeira linha para sarcoma de Kaposi em estado avançado relacionado com o HIV.

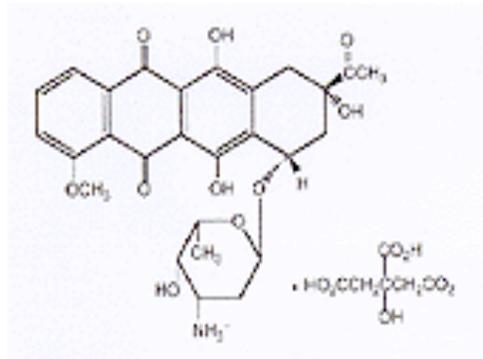
**DaunoXome<sup>®</sup>** não é recomendado em pacientes em estágio menores que o sarcoma de Kaposi relacionado com o HIV em estado avançado.

### DESCRIÇÃO

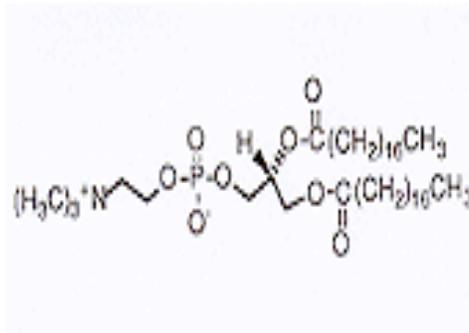
**DaunoXome<sup>®</sup>** é um produto estéril, apirogênico, isento de preservativos acondicionado em frasco de dose única para infusão intravenosa.

**DaunoXome<sup>®</sup>** contém uma solução aquosa do sal citrato de daunorrubicina encapsulada em vesículas lipídicas (liposomas) compostos por uma camada dupla de distearoilfosfatidilcolina e colesterol (2:1 molar), com um diâmetro médio de cerca de 45 nm. A porção de lipídios da droga é 18,7:1 (lipídio total: daunorrubicina base), equivalente a uma porção molar de distearoilfosfatidilcolina: colesterol: daunorrubicina. A daunorrubicina é um antibiótico antraciclínico com atividade neoplásica, originalmente obtido do *Streptomyces peucetius*. A daunorrubicina tem um núcleo antraciclínico de 4 anéis ligados por uma ligação glicosídica à daunosamina, um aminoaçúcar. A daunorrubicina pode também ser isolada do *Streptomyces coeruleorubidus* e tem a seguinte denominação química: cloridrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3- amino-2,3,6-trideoxi 7 alfa-L-lixo-hexopiranosil) oxi ]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona.

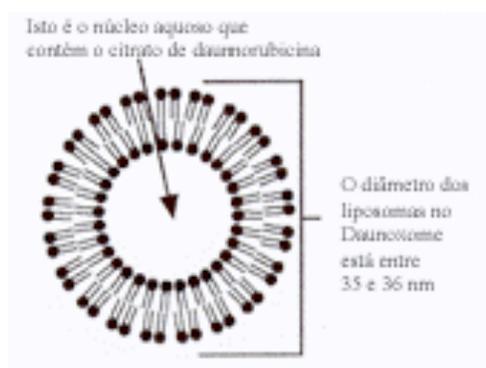
*O citrato de daunorrubicina apresenta a seguinte fórmula estrutural:*



A DSPC (distearoilfosfatidilcolina) tem a seguinte estrutura química:



A figura a seguir representa uma idéia da morfologia esférica de um lipossoma.



Nota: O encapsulamento lipossomal pode afetar substancialmente as propriedades funcionais da droga, se comparadas às drogas não encapsuladas. Além disso, produtos diferentes de drogas lipossomais podem variar de um para o outro em composição química e forma física dos lipossomas. Tais diferenças podem afetar substancialmente as propriedades funcionais das drogas lipossomais.

## FARMACOLOGIA CLÍNICA

### *Mecanismo de Ação*

**DaunoXome**<sup>®</sup> é um preparado liposomal de daunorrubicina formulado para maximizar a seletividade da daunorrubicina em tumores sólidos "in situ". Ao mesmo tempo que na circulação, **DaunoXome**<sup>®</sup> protege a daunorrubicina encapsulada da degradação química e enzimática, diminui as ligações protéicas, e em geral diminui a absorção pelos tecidos normais, (sistema não reticular-endotelial). O mecanismo específico pelo qual o **DaunoXome**<sup>®</sup> é capaz de liberar a daunorrubicina em tumores sólidos "in situ", não é conhecido. Contudo, acredita-se que seja uma função de uma crescente permeabilidade da neovasculatura do tumor para algumas partículas de dimensão semelhante ao **DaunoXome**<sup>®</sup>.

Em estudos com animais, a daunorrubicina acumulou-se em tumores numa extensão maior quando administrada como **DaunoXome**<sup>®</sup> do que quando administrada como daunorrubicina. Uma vez dentro do ambiente tumoral, a daunorrubicina é liberada aos poucos, permitindo exercer sua atividade antineoplásica.

### *Farmacocinética*

Após injeção intravenosa do **DaunoXome**<sup>®</sup>, o "clearance" plasmático da daunorrubicina apresenta um declínio monoexponencial. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos para a daunorrubicina total, após uma dose única de 40 mg/m<sup>2</sup> de **DaunoXome**<sup>®</sup> administrado durante um período de 30 - 60 minutos a pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado com AIDS e, seguido por dose única, rápida, intravenosa, de 80 mg/m<sup>2</sup> da daunorrubicina convencional, a pacientes com malignidades sólidas disseminadas são apresentados no Quadro I.

### **Quadro I: Parâmetros Farmacocinéticos do DaunoXome<sup>®</sup> em Pacientes com AIDS com Sarcoma de Kaposi e Parâmetros Relatados para a daunorrubicina Convencional**

Parâmetro (Unidades)	(a) <b>DaunoXome</b> <sup>®</sup>	b) daunorrubicina convencional
Clearance Plasmático (mL/min)	17.3(±)6.1	(c) 236(±)171
Volume de Distribuição (L)	6.4(±)1.5	1006(±)622
Meia-vida Distribuição (h)	4.41(±)2.33	0.77(±)0.3
Meia-vida Eliminação (h)	---	55.4(±)13.7

a) N= 30

b) N= 4

c) Calculado

A farmacocinética plasmática do **DaunoXome**<sup>®</sup> difere significativamente dos resultados relatados do cloridrato de daunorrubicina convencional. **DaunoXome**<sup>®</sup> tem um volume de distribuição estável de 6.4 L, (provavelmente porque está confinado ao volume do fluido vascular), e um "clearance" de 17 mL/min. Estas diferenças no volume de distribuição e "clearance" resultam numa exposição de daunorrubicina (em termos de plasma maior AUC) do **DaunoXome**<sup>®</sup> que o cloridrato de daunorrubicina convencional. A aparente meia-vida de eliminação do **DaunoXome**<sup>®</sup> é 4.4 horas, muito menor que a da

daunorrubicina, e provavelmente representa a meia-vida de distribuição. Embora dados pré-clínicos da biodistribuição em animais sugerem que o **DaunoXome**<sup>®</sup> atravessa a barreira sangüínea encefálica normal, não se sabe se o **DaunoXome**<sup>®</sup> atravessa a barreira sangüínea encefálica em seres humanos.

*Metabolismo:*

O daunorubicol, o maior metabólito ativo da daunorrubicina, foi detectado em níveis baixos no plasma após a administração intravenosa do **DaunoXome**<sup>®</sup>. Não foram feitas avaliações formais da farmacocinética de interações droga-droga entre o **DaunoXome**<sup>®</sup> e outros agentes.

*Populações Especiais:*

A farmacocinética do **DaunoXome**<sup>®</sup> não foi avaliada em mulheres, em grupos étnicos diferentes, ou em pessoas com insuficiências renal e hepática.

*Estudos Clínicos:*

Em um estudo clínico padronizado livre controlado em 13 centros nos Estados Unidos e no Canadá, em sarcoma de Kaposi relacionados com HIV em estado avançado (25 ou mais lesões mucocutâneas; o desenvolvimento de 10 ou mais lesões durante um mês; envolvimento sintomático visceral ou edema associado a tumor) dois tipos de tratamento foram comparados como terapia citotóxica de primeira linha: **DaunoXome**<sup>®</sup> 40 mg/m<sup>2</sup> e ABV (doxorubicina 10 mg/m<sup>2</sup>, bleomicina 15 U e vincristina 1,0 mg). Todas as drogas foram administradas por via intravenosa a cada 2 semanas. As respostas foram avaliadas de acordo com o critério da AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee of the National Institute of Alergy and Infectious Diseases (ACTG) (uma resposta positiva necessitou de pelo menos um dos seguintes parâmetros por pelo menos durante 28 dias).

a - > 50% de redução no número;

b - 50% de redução na soma dos produtos dos maiores diâmetros perpendiculares de medidas bidimensionais das lesões controle ou

c - achatamento completo de > 50% de todas as lesões previamente avaliadas.

**Quadro II: Dados de Eficácia Terapia Citotóxica de Primeira Linha para Sarcoma de Kaposi Avançado**

	<b>DaunoXome</b> <sup>®</sup> n=116	<b>ABV</b> n=111
Taxa de Resposta	23 % <sup>1</sup> *	30 %
Duração de Resposta (Média)	110 dias <sup>2</sup> **	113 dias
Tempo de Progressão (Média)	92 dias <sup>3</sup> ***	105 dias
Sobrevida	342 dias <sup>4</sup> ****	291 dias

\* Intervalo de confiança de 95% a diferença nos níveis de resposta (ABV - **DaunoXome**<sup>®</sup>) foi [-5%,18% ].

\*\* A proporção de risco (ABV/ **DaunoXome**<sup>®</sup>) para duração da resposta foi de 0,80 e os intervalos de confiança de 95% foram (0,44, 1,46).

\*\*\* A proporção de risco (ABV / **DaunoXome**<sup>®</sup>) por tempo para a progressão foi de 0,78, e os intervalos confiáveis de 95% foram de (0,57, 1,07).

\*\*\*\* A proporção de risco de mortalidade (ABV / **DaunoXome**<sup>®</sup>) foi de 1,29, e os intervalos confiáveis de 95% foram de (0,92, 1,79).

Vinte dos 33 pacientes tratados com ABV, responderam à terapia, por um critério mais restrito que achatamento das lesões (i.e., retração das lesões e/ou redução no número de lesões). Onze dos 27 pacientes tratados com **DaunoXome**<sup>®</sup> responderam à terapia por outros critérios que o achatamento das lesões. Evidências fotográficas da resposta tumoral ao **DaunoXome**<sup>®</sup> e ABV foi comparável ao longo de todos os locais anatômicos (e.g., faces, cavidade oral, tronco, pernas e pés).

### **CONTRA-INDICAÇÕES**

O tratamento com **DaunoXome**<sup>®</sup> é contra-indicado em pacientes que tenham tido reação de hiper sensibilidade em tratamentos prévios com **DaunoXome**<sup>®</sup> ou a qualquer um de seus constituintes.

### **ADVERTÊNCIAS**

A administração do **DaunoXome**<sup>®</sup> deve ser feita sob a supervisão de um médico no uso de agentes de quimioterapia em câncer. A toxicidade primária do **DaunoXome**<sup>®</sup> é a mielosupressão, principalmente das séries granulocíticas, que podem ser severas, com efeitos menos marcantes nas plaquetas e séries de eritrócitos. É necessária uma cuidadosa monitoração hematológica e uma vez que os pacientes portadores da infecção por HIV são imuno-comprometidos, devem ser rigorosamente observados para evidenciar infecções intercorrentes ou oportunistas.

Uma atenção especial deve ser dada ao potencial de toxicidade cardíaca do **DaunoXome**<sup>®</sup>, principalmente nos pacientes previamente tratados com antraciclinas ou portadores de doença cardíaca pré-existente. Embora não existam meios confiáveis de prever insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia induzida por antraciclinas em geral está associada com a diminuição da fração da ejeção ventricular esquerda (LVEF). A função cardíaca deve ser avaliada em cada paciente por históricos e exames físicos, antes de cada ciclo de **DaunoXome**<sup>®</sup> e a determinação do LVEF deve ser feita em doses cumulativas totais do **DaunoXome**<sup>®</sup> de 320 mg/m<sup>2</sup>, 480 mg/m<sup>2</sup>, e cada 240 mg/m<sup>2</sup> e assim, sucessivamente.

Uma tríade de sintomas: dores nas costas, rubor e rigidez torácica foram relatadas em 13,8% de pacientes (16/116) tratados com **DaunoXome**<sup>®</sup> no ensaio clínico padronizado e em 2,7 % do ciclo de tratamento (27/994). Esta tríade geralmente ocorre durante os cinco primeiros minutos da infusão, e em geral não ocorre novamente se a infusão for reiniciada a um fluxo menor. Esta combinação de sintomas parece estar relacionada com o componente lipídico do **DaunoXome**<sup>®</sup>, já que um conjunto semelhante de sinais e sintomas tem sido observados com outros produtos lipossomais que não contém daunorrubicina.

A daunorrubicina tem sido associada com necrose tissular no local onde ocorre vazamento da droga. Embora tal necrose tissular não tenha sido observada com **DaunoXome**<sup>®</sup>, devem ser tomados os cuidados para assegurar que não haverá vazamento da droga quando o **DaunoXome**<sup>®</sup> for administrado. A dosagem deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática. (Ver DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO)

### **Gravidez Categoria D**

**DaunoXome**<sup>®</sup> pode causar danos ao feto se administrado à mulher grávida. **DaunoXome**<sup>®</sup> foi administrado a ratas do 6° até o 15° dia de gravidez, a 0,3 -1,0 ou 2,0mg/kg/dia, (cerca de 1/20, 1/6, ou 1/3 da dosagem recomendada para seres humanos, dose base de mg/m<sup>2</sup> ). **DaunoXome**<sup>®</sup> causou uma toxicidade materna severa e embriofetalidade a uma dosagem de 2,0 mg/kg/dia e uma toxicidade de embriões e causou malformações fetais (anofthalmia, microftalmia, ossificação incompleta) numa dosagem de 0,3 mg/kg/dia. A toxicidade embrionária foi caracterizada pelo aumento da mortalidade fetal e um menor número de ninhadas, as quais tiveram seu tamanho reduzido.

Não existem estudos de **DaunoXome**<sup>®</sup> em mulheres grávidas. Se o **DaunoXome**<sup>®</sup> for usado durante a gestação, ou se a paciente engravidar enquanto estiver se tratando com **DaunoXome**<sup>®</sup>, deverá ser avisada sobre os riscos em potencial para o feto. As pacientes devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem sendo tratadas com **DaunoXome**<sup>®</sup>.

### **PRECAUÇÕES**

#### *Interações de Drogas*

Na população de pacientes estudados, **DaunoXome**<sup>®</sup> tem sido administrado a pacientes tratados com vários medicamentos concomitantes (por exemplo, agentes anti-retrovirais, agentes antivirais, agentes anti-infecciosos).

Embora as interações de **DaunoXome**<sup>®</sup> com outras drogas não tenham sido observadas, nenhum estudo sistemático de interações foi realizado.

### **CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E DIMINUIÇÃO DA FERTILIDADE**

Não foram realizados estudos para avaliar a carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade com **DaunoXome**<sup>®</sup>.

*Carcinogênese:* Foram realizados estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade com a daunorrubicina, o componente ativo do **DaunoXome**<sup>®</sup>. Uma alta incidência de tumores mamários foram observados cerca de 120 dias após uma única dose intravenosa de 12,5 mg/kg de daunorrubicina em ratos (cerca de 2 vezes a dose em seres humanos em uma base de mg/m<sup>2</sup>).

*Mutagênese:* A daunorrubicina revelou-se mutagênica nos testes “in vitro” (ensaio de Ames, ensaio em célula V79 de “hamster”), e clastogênica “in vitro” (CCRF-CEM linfoblastos humanos) e em ensaio “in vivo” (ensaio de SCE em medula óssea de camundongos). Diminuição da fertilidade: Doses intravenosas de daunorrubicina de 0,25 mg/kg/dia (cerca de 8 vezes a dosagem humana numa base de mg/m<sup>2</sup>) causaram uma atrofia testicular em cachorros e uma total aplasia de espermatozoides nos túbulos seminíferos.

### **Uso Pediátrico / Uso Geriátrico**

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças e idosos.

### **Populações Especiais**

Não foi estabelecida a segurança em pacientes com hepatite pré-existente ou disfunção renal.

### **ARMAZENAMENTO**

Estocar **DaunoXome**<sup>®</sup> em refrigerador entre 2° a 8°C. Não congelar. Estocar ao abrigo da luz.

### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**DaunoXome**<sup>®</sup> pode ser administrado por via intravenosa durante um período de 60 minutos, em uma dosagem de 40 mg/m<sup>2</sup>, com repetição da dose a cada duas semanas. As contagens sangüíneas devem ser repetidas antes de cada dose, e a terapia suprimida se a contagem de granulócitos absoluta estiver abaixo de 750 células/mm<sup>3</sup>. O tratamento deve ser reiniciado até que haja evidências de progressão da doença (exemplo, baseado na melhor resposta encontrada: novos locais viscerais envolvidos ou progresso da doença visceral; desenvolvimento de 10 ou mais novas lesões cutâneas ou um aumento de 25% no número de lesões comparadas à linha base; uma alteração na característica de 25% ou mais, de todas as lesões achatadas previamente encontradas; aumento na superfície do indicador de lesões) ou outras complicações intercorrentes das doenças.

### **Pacientes com Insuficiência Hepática e Insuficiência Renal**

Existem estudos clínicos limitados no tratamento de pacientes portadores de insuficiência hepática e renal com o **DaunoXome**<sup>®</sup>.

No entanto, baseado na experiência com a daunorrubicina convencional, recomenda-se que a dosagem de **DaunoXome**<sup>®</sup> seja reduzida se a bilirrubina ou creatinina for elevada como segue: bilirrubina sérica 1,2 a 3 mg/dL, administrar 3/4 da dose normal; bilirrubina sérica ou creatinina > 3 mg/dL, administrar 1/2 da dose normal.

Não misturar o **DaunoXome**<sup>®</sup> com outras drogas.

### **Preparo da solução**

O **DaunoXome**<sup>®</sup> pode ser diluído 1:1 com dextrose 5% antes da administração.

Cada frasco de **DaunoXome**<sup>®</sup> contém citrato de daunorrubicina equivalente a 50 mg de daunorrubicina base em uma concentração de 2 mg/mL. A concentração recomendada após a diluição é de 1 mg de daunorrubicina por mL de solução.

### **Utilizar técnica asséptica**

A técnica asséptica deve ser rigorosamente observada em todos os manuseios, uma vez que o **DaunoXome**<sup>®</sup> e os materiais recomendados para diluição não contêm preservantes ou bacteriostáticos.

Retirar o volume calculado de **DaunoXome**<sup>®</sup> do frasco em uma seringa estéril e transferir para uma bolsa de infusão estéril contendo dextrose 5%. Administrar o **DaunoXome**<sup>®</sup> imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a infusão de **DaunoXome**<sup>®</sup> pode ser estocada sob refrigeração entre 2 - 8°C durante um período máximo de 6 horas.

**Cuidado:** O único fluido que pode ser misturado com o **DaunoXome**<sup>®</sup> é a dextrose 5%; o

**DaunoXome**<sup>®</sup> não deve ser misturado com salina, agentes bacteriostático como Álcool benzílico ou qualquer outra solução.

Não utilizar um filtro em linha para a infusão intravenosa de **DaunoXome**<sup>®</sup>.

Todos os medicamentos de uso parenteral devem se inspecionados quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração, quando a solução e o frasco permitirem.

**DaunoXome**<sup>®</sup> é uma dispersão transparente de liposomas que dispersam a luz em alguma proporção. Não utilizar o **DaunoXome**<sup>®</sup> se o mesmo parecer opaco ou contiver precipitado ou material estranho presente.

Devem ser adotados procedimentos adequados para o manuseio de descarte de drogas anticancerígenas (1-7).

### **REAÇÕES ADVERSAS**

**DaunoXome**<sup>®</sup> contém daunorrubicina, encapsulada dentro de um liposoma. A daunorrubicina convencional causa mielosupressão aguda como efeito colateral limitado à dose administrada, apresentando o maior efeito na série granulocítica. Além disso, a daunorrubicina causou alopecia, náusea e vômitos, em um número significativo de pacientes tratados. O extravasamento da daunorrubicina convencional pode causar uma necrose tissular local severa. A terapêutica crônica em um total de doses acima de 300 mg/m<sup>2</sup>) causa uma cardiomiopatia relacionada com o acúmulo de doses, com insuficiência cardíaca congestiva.

Quando administrada como **DaunoXome**<sup>®</sup>, a daunorrubicina apresenta uma farmacocinética substancialmente alterada e algumas diferenças relativas a toxicidade. A toxicidade aguda mais importante do **DaunoXome**<sup>®</sup> continua sendo a mielosupressão, principalmente das séries granulocíticas, com efeitos consideravelmente menos marcantes nas plaquetas e séries eritrocitárias.

Num ensaio clínico livre, padronizado, controlado realizado em 13 centros nos Estados Unidos e Canadá por sarcoma de Kaposi relacionado com HIV em estado avançado, foram comparados dois tipos de tratamento como terapia citotóxica de primeira escolha: **DaunoXome**<sup>®</sup> e ABV (daunorrubicina, bleomicina, e vincristina).

Todas as drogas foram administradas por via intravenosa a cada 2 semanas. Os dados de segurança apresentados a seguir incluem todos os efeitos adversos observados ou relatados, incluindo aqueles que não são considerados como relacionados com a droga. Os pacientes com o sarcoma de Kaposi relacionados com HIV adiantado estão seriamente doentes devido à sua infecção subjacente e estão recebendo várias medicações concomitantes incluindo-se um antivirótico potencialmente tóxico e agentes anti-retrovirais. Portanto a contribuição do estudo de drogas para perfil dos efeitos adversos é difícil de ser estabelecida. O Quadro III resume os dados de segurança importantes:

### QUADRO III - RESUMO DOS DADOS DE SEGURANÇA IMPORTANTES

	<b>DaunoXome® n=116 % de pacientes</b>	<b>ABV n=111 % de pacientes</b>
Neutropenia (<1000 céls/mm <sup>3</sup> )	36%	35%
Neutropenia (<500 céls/mm <sup>3</sup> )	15%	5%
Infecções Oportunistas / doenças, % de pacientes.	40%	27%
Tempo médio para as primeiras infecções oportunistas / Doenças	214 dias	412 dias**
Número de casos com redução absoluta na fração de ejeção de 20-25%	3	1
Número de casos com terapia suspensa devido a problemas cardíacos*	2	0
Alopecia em todos os graus % de paciente	8%	36%***
Neuropatia em todos os graus % de pacientes	13%	41%***

\* O denominador é incerto, pois existem várias falhas na repetição das avaliações cardíacas.

\*\* p=0,21

\*\*\* p < 0,001

A tríade de sintomas: dores nas costas, rubor e rigidez torácica foi relatada em 13,8% dos pacientes (16/116) tratados com **DaunoXome®** na Fase III do teste clínico e em 2,7% dos ciclos de tratamento (27/994). A maioria dos episódios foi de suave a moderados em relação à severidade (12% dos pacientes e 2,5% do ciclo de tratamento).

Foi relatada uma leve alopecia em 6% dos pacientes tratados com **DaunoXome®** e uma alopecia moderada em 2% dos pacientes. Náuseas brandas foram relatadas em 35% dos pacientes tratados com **DaunoXome®**, náusea moderada em 16% dos pacientes e náusea severa em 3% dos pacientes. Para os pacientes tratados com **DaunoXome®**, foram relatados vômitos suaves em 10%, moderados em 10%, e severos em 3% dos pacientes. Embora um grau de inflamação 3-4 tenha sido relatado em 2 pacientes tratados com **DaunoXome®**, não foi observada necrose tissular local com extravasamento.

O Quadro IV apresenta uma listagem de todos os eventos brandos, moderados e severos que foram relatados em ambos os tipos de tratamentos no Protocolo 103-09 em > 5% de pacientes com **DaunoXome®**.

### QUADRO IV- EXPERIÊNCIAS ADVERSAS: PROTOCOLO 103-09 INSERIR

	<b>DaunoXome® (n=116)</b>		<b>ABV (n=111)</b>	
	<b>Médio Moderado %</b>	<b>Severo</b>	<b>Médio Moderado %</b>	<b>Severo</b>
<b>Náusea</b>	51	3	45	5
<b>Fadiga</b>	43	6	44	7
<b>Febre</b>	42	5	49	5
<b>Diarréia</b>	34	4	29	6
<b>Tosse</b>	26	2	19	0
<b>Dispneia</b>	23	3	17	3

<b>Dor de Cabeça</b>	22	3	23	2
<b>Reações Alérgicas</b>	21	3	19	2
<b>Dores Abdominais</b>	20	3	24	4
<b>Anorexias</b>	21	2	26	2
<b>Vômito</b>	20	3	26	2
<b>Rigidez</b>	19	0	23	0
<b>Dores nas Costas</b>	16	0	8	0
<b>Aumento da Sudorese</b>	12	2	12	0
<b>Neuropatia</b>	12	1	98	3
<b>Rinite</b>	12	0	6	0
<b>Edema</b>	9	2	8	1
<b>Dores no Peito</b>	9	1	7	0
<b>Depressão</b>	7		6	0
<b>Mal Estar</b>	9	3	11	1
<b>Estomatite</b>	9	1	8	0
<b>Alopecia</b>	8	1	36	0
<b>Tontura</b>	8	0	9	0
<b>Sinusite</b>	8	0	5	1
<b>Artralgia</b>	7	0	6	0
<b>Constipação</b>	7	0	18	0
<b>Mialgia</b>	7	0	12	0
<b>Pruridos</b>	7	0	14	0
<b>Insônia</b>	6	0	14	0
<b>Sintomas Semelhantes à Gripe</b>	5	0	5	0
<b>Tenesmo</b>	4	1	1	0
<b>Visão Anormal</b>	3	2	3	0

Os eventos adversos a seguir foram relatados em < 5% dos pacientes tratados com **DaunoXome®**, tabulados pelos sistemas do corpo humano:

*Corpo Como Um Todo:* Infecção no local da inflamação

*Cardiovascular:* Ondas de calor, hipertensão, palpitação, síncope, taquicardia.

*Digestivo:* Aumento de apetite, disfagia, hemorragia gastrointestinal, gastrite, sangramento de gengiva, hemorróidas, hepatomegalia, melena, boca seca, cáries dentárias.

*Hemático e Linfático:* Linfadenopatia, esplenomegalia.

*Metabólico e Nutricional:* Desidratação, sede.

*Nervoso:* Amnésia, ansiedade, ataxia, confusão, convulsões, labilidade emocional, andar anormal, alucinação, hipercinesia, hipertonia, meningite, sonolência, pensamento/raciocínio anormal, tremor.

*Respiratório:* Hemoptise, infiltração pulmonar, salivação aumentada.

*Pele:* Foliculite, seborréia, pele seca.

*Sensores especiais:* Conjuntivite, surdez, dores nos ouvidos, dores nos olhos, alteração na gustação, tinnitus.

*Urogenital:* Diurese, enurese, poliúria.

### **SUPERDOSAGEM**

Os sintomas de uma superdosagem aguda são relacionados com a toxicidade observada nas doses terapêuticas limites de **DaunoXome®**, mielosupressão (principalmente granulocitopenia), fadiga, náusea e vômitos.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Lote, data de fabricação e data de validade:** vide rótulo.

Reg. M.S. 1.2576.0009.001-0

Farm. Resp.: Dr. Ademir Tesser - CRF-SP n.º 14.570

**Fabricado por Gilead, San Dimas, CA, EUA.**

650 Cliffside Drive

San Dimas, Califórnia, USA

**Distribuído por *United Medical Ltda.***

Av. dos Imarés, 401

CEP 04085-000 São Paulo, SP Brasil

CNPJ n.º 68.949.239/0001-46 Ind. Brasileira

[www.unitedmedical.com.br](http://www.unitedmedical.com.br)

**SAC 0800-7705180**