



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3854

BUENOS AIRES, 13 ABR 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000342-16-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto FADA DOXORRUBICINA / DOXORRUBICINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg y 50 mg, autorizado por el Certificado N° 38.595.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 156 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

VP
✓



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

3 8 5 4

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 63 a 76, de fojas 77 a 90 y de fojas 91 a 104, desglosándose de fojas 63 a 76; e información para el paciente de fojas 105 a 112, de fojas 113 a 120 y de fojas 121 a 128; desglosándose de fojas 105 a 112, para la Especialidad Medicinal denominada FADA DOXORRUBICINA / DOXORRUBICINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORRUBICINA CLORHIDRATO 10 mg y 50 mg, propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.595 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.





"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº
3854

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-000342-16-5

DISPOSICIÓN Nº

mel-ji

3854


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO****13 ABR 2016****FADA DOXORRUBICINA
Clorhidrato de Doxorubicina 10 MG
Clorhidrato de Doxorubicina 50 MG
INYECTABLE LIOFILIZADO**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI – CUANTITATIVA:**Fada Doxorubicina 10 mg:**Cada frasco - ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina	10 mg
Lactosa	60 mg

Cada Ampolla de Disolvente contiene:

Agua para inyectables c.s.p.	5 ml
------------------------------	------

Fada Doxorubicina 50 mg:Cada frasco - ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina	50 mg
Lactosa	300 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antibiótico citotóxico.

CODIGO ATC:

L01DB01

INDICACIONES:

Fada Doxorubicina está indicado en el tratamiento de:

- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Tumor de Wilms
- Neuroblastoma
- Sarcoma de tejidos blandos y óseo
- Cáncer de mama (incluso como componente de una terapia adyuvante en mujeres con evidencia de compromiso de ganglios linfáticos axilares luego de la resección de un cáncer de mama primario)
- Cáncer de ovario
- Cáncer de células transicionales de vejiga
- Cáncer gástrico



JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M/N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

- Enfermedad de Hodgkin
 - Linfoma maligno
 - Cáncer broncogénico entre los cuales el tipo histológico de células pequeñas es el que mejor ha respondido en comparación con otros tipos celulares.
 - Cáncer de tiroides
- más

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Acción farmacológica

La Doxorubicina es un antibiótico citotóxico derivado de la antraciclina, aislado de cultivos del *Streptomyces peucetius var. caesius*.

Se cree que el efecto citotóxico de la Doxorubicina en células malignas y sus efectos tóxicos en varios órganos están relacionados con la intercalación de las bases nucleotídicas y las actividades de unión a las membranas lipídicas celulares de la Doxorubicina. La intercalación inhibe la replicación de nucleótidos y la acción de las ADN y ARN polimerasas. La intercalación de la Doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos de ADN escindibles parece ser un mecanismo importante de la actividad citocida de la Doxorubicina.

Farmacocinética

Absorción: La Doxorubicina no es absorbida por el tracto gastrointestinal. Dado que la droga es extremadamente irritante para los tejidos, debería ser administrada por vía intravenosa. La administración intravesical ha demostrado ser eficaz; siguiendo esta vía de administración, el pasaje a la circulación sistémica carece de significancia.

Distribución: La vida media de distribución inicial, es de aproximadamente 5 minutos, lo que sugiere una captación tisular rápida de la Doxorubicina, siendo su eliminación desde los tejidos lenta, como lo refleja su vida media terminal de 20 a 48 horas. El volumen de distribución en el estado estacionario varía desde 809 hasta 1214 L/m², indicando una extensa captación de la droga por los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas de la Doxorubicina y su metabolito principal, el doxorubicinol, es de aproximadamente 74 a 76% y es independiente de la concentración plasmática de Doxorubicina hasta 1,1 µg/mL.

La Doxorubicina fue excretada en la leche de una paciente amamantando, con una concentración pico alcanzada en la leche 24 horas después del tratamiento, siendo aproximadamente 4,4 veces mayor que la concentración plasmática correspondiente. La Doxorubicina fue detectable en la leche hasta 72 horas después de la terapia con 70 mg/m² de Doxorubicina, administrada como una infusión intravenosa de 15 minutos y 100 mg/m² de cisplatino como una infusión intravenosa de 26 horas. La concentración pico de doxorubicinol en la leche a las 24 horas, fue 0,11 µg/mL y el área bajo la curva (ABC) hasta las 24 horas, fue de 9,0 µg.h/mL, siendo el ABC de la Doxorubicina 5,4 µg.h/mL. La Doxorubicina es rápida y ampliamente distribuida en los compartimientos extravasculares, sin embargo, no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades detectables. **Metabolismo:** La reducción enzimática en la posición 7 y la escisión del azúcar daunosamina produce agliconas que se acompañan de la formación de radicales libres, cuya producción local puede contribuir a la actividad cardiotóxica de la Doxorubicina. La disposición del doxorubicinol

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECCIONABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

(DOX-OL) en los pacientes, está limitada por la velocidad de formación, siendo la vida media terminal del DOX-OL similar a la de la Doxorubicina. La exposición relativa al DOX-OL, o sea, la relación entre el ABC del DOX-OL y el ABC de la Doxorubicina, comparada con los valores del rango de la Doxorubicina, varía entre 0,4 y 0,6.

Excreción: La depuración plasmática está en el rango de 324 a 809 mL/min/m² y ocurre principalmente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente el 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que solamente del 5 al 12% de la droga y sus metabolitos, aparecen en la orina durante el mismo período de tiempo. En la orina, <3% de la dosis se recuperó como DOX-OL durante 7 días.

La depuración sistémica de la Doxorubicina está disminuida significativamente en las mujeres obesas, o sea, con un peso mayor que el 130% de su peso ideal. En los pacientes obesos, hubo una disminución significativa en la depuración, sin ningún cambio en el volumen de distribución, en comparación con los pacientes normales cuyo peso era menor que el 115% de su peso ideal.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Pediátrica. Después de la administración de dosis de 10 a 75mg/m² de Doxorubicina a 60 niños y adolescentes, cuyas edades variaban desde 2 meses hasta 20 años, la depuración de la Doxorubicina promedio 1443±114 mL/min/m². Un análisis adicional demostró que la depuración en 52 niños mayores de 2 años (1540 mL/min/m²), estaba aumentada en comparación con la de los adultos. Sin embargo, la depuración en los lactantes menores de 2 años (813 mL/min/m²), estaba disminuida en comparación con la de los otros niños mayores y se aproximó al rango de los valores de depuración determinados en los adultos (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Geriatrica. Por lo que se ha evaluado de la farmacocinética en la edad avanzada (≥ 65 años de edad), no se requerirían ajustes de dosis basados en la edad.

Sexo. Un estudio clínico publicado, involucrando 6 hombres y 21 mujeres sin tratamiento previo con antraciclinas, reportó una mediana de depuración de Doxorubicina significativamente más alta en los hombres, en comparación con las mujeres (1088 mL/min/m² versus 433 mL/min/m²). Sin embargo, la vida media de eliminación terminal, era más prolongada en los hombres, que en las mujeres (54 versus 35 horas).

Raza. La influencia de la raza sobre la farmacocinética de la Doxorubicina, no ha sido evaluada.

Deterioro Hepático. La depuración de la Doxorubicina y el doxorubicinol, se vio disminuida en pacientes con deterioro de la función hepática (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, *Disfunción Hepática*).

Deterioro Renal. La influencia de la función renal sobre la farmacocinética de la Doxorubicina, no ha sido evaluada.

Estudios clínicos

La eficacia de los regímenes que contienen Doxorubicina en la terapia adyuvante del cáncer de mama precoz, se estableció principalmente en base a la información recolectada en un meta-análisis publicado en 1998, por el Grupo Colaborativo de Pruebas en Cáncer Temprano de Mama (EBCTCG, por sus siglas en inglés). El EBCTCG obtuvo sus datos primarios de todos los estudios relevantes realizados, publicados y no publicados, de cáncer de mama en estadios tempranos y las actualizaciones regulatorias de esos análisis. Los puntos finales principales

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

de los estudios de quimioterapia adyuvante, fueron supervivencia libre de enfermedad (LSE) y supervivencia total (ST). El meta-análisis permitió realizar comparaciones de la quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF) y sin quimioterapia (19 estudios incluyendo 7523 pacientes) y comparaciones de regímenes conteniendo Doxorubicina con CMF como un control activo (6 estudios incluyendo 3510 pacientes). Los estimados agrupados de LSE y ST de esos estudios, se usaron para calcular la eficacia del CMF con relación a no instaurar ningún tratamiento. El índice de riesgo de LSE para el CMF, comparado con no administrar quimioterapia, fue 0,76 (IC 95% 0,71-0,82) y para ST fue 0,86 (IC 95% 0,80-0,93). En base a un estimado conservador del efecto de CMF (- 2 desvíos estándar, IC 95% del índice de riesgo) y 75% de retención del efecto del CMF sobre el LSE, se determinó que los regímenes que contienen Doxorubicina se podrían considerar como no inferiores al CMF, si + 2 desvíos estándar, IC 95% del índice de riesgo, era menor que 1,06, es decir, no más que 6% peor que el CMF. Un cálculo similar para la ST, requeriría un margen de no-inferioridad de 1,02.

Seis estudios aleatorizados del meta-análisis EBCTCG, compararon los regímenes que contienen Doxorubicina con el CMF. Se evaluó un total de 3510 mujeres con cáncer de mama precoz y compromiso de ganglios linfáticos axilares; aproximadamente el 70% de ellas eran premenopáusicas y el 30% eran postmenopáusicas. Para el momento del meta-análisis habían ocurrido 1745 primeras recurrencias y 1348 muertes. Los análisis demostraron que los regímenes que contienen Doxorubicina, retuvieron por lo menos un 75% del efecto adyuvante histórico sobre la LSE y eran eficaces. El índice de riesgo para la LSE (dox: CMF) fue 0,91 (IC 95% 0,82-1,01) y para la ST fue 0,91 (IC 95% 0,81-1,03).

El más grande de los 6 estudios del meta-análisis EBCTCG, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto (NSABP B-15), se efectuó en aproximadamente 2300 mujeres (80% premenopáusicas; 20% postmenopáusicas) con cáncer de mama precoz y compromiso de ganglios linfáticos axilares. En este estudio, se comparó 6 ciclos del CMF convencional, con 4 ciclos de Doxorubicina y ciclofosfamida (AC) y 4 ciclos de AC seguidos por 3 ciclos de CMF. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, en terminos de LSE o ST.

Dox

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La Doxorubicina debe ser administrada a través de una tubuladura de infusión intravenosa de flujo libre (solución de cloruro de sodio 0,9% o de glucosa 5%), durante no menos de 3 minutos y no más de 10 minutos, para minimizar el riesgo de trombosis o de extravasación perivenosa.

No se recomienda una inyección directa, debido al riesgo de extravasación, la cual podría ocurrir aun en presencia de un retorno de sangre adecuado al aspirar con la aguja.

La Doxorubicina se administra comúnmente por vía intravenosa.

Administración intravenosa: La dosis total de Doxorubicina por ciclo puede variar de acuerdo a su empleo en regímenes específicos (como agente único o en combinación con otras drogas citotóxicas) y de acuerdo a la indicación

– *Dosis de inicio en regímenes estándar:* Como agente único, la dosis inicial recomendada en adultos es de 60-75 mg/m² por ciclo. La dosis inicial total puede ser administrada en una dosis única, o dividida en tres días consecutivos, o fraccionada en días 1 y 8. Si la recuperación de la

FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO

toxicidad inducida por Doxorubicina es normal (particularmente la mielosupresión y la mucositis), cada ciclo puede repetirse cada 3 o 4 semanas.

La administración de Doxorubicina en regimen semanal de 10-20 mg/m² también ha demostrado ser eficaz. Si la Doxorubicina se emplea en combinación con otras drogas citotóxicas, la dosis recomendada es de 30-60 mg/m² por ciclo.

En leucemias agudas la dosis recomendada es de 2,4 mg/kg de peso corporal (aprox. 75 a 90 mg/m²) ya que la aplasia medular es un logro terapéutico deseado. Esta dosis se divide en tres días consecutivos (un ciclo) y el intervalo entre ciclos es determinado por los resultados del estudio de la medula ósea y la sangre periférica y no debe ser menor a 10 días.

Terapia Adyuvante

En un estudio aleatorizado de gran dimensión, conducido por el Proyecto Nacional de Adyuvantes Quirúrgicos para Mama e Intestino (NSABP B-15, por sus siglas en inglés) de pacientes con cáncer de mama precoz con compromiso de ganglios linfáticos axilares, (ver REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Estudios clínicos), el régimen de dosificación de combinación AC (Doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m²) fue administrado intravenosamente el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 21 días. Se administraron cuatro ciclos de tratamiento.

– *Disfunción hepática*: Se recomienda reducción de dosis en pacientes con los siguientes parámetros de laboratorio:

Bilirrubina 1,2 a 3 mg/dl: mitad de la dosis de inicio recomendada

Bilirrubina mayor a 3 mg/dl: un cuarto de la dosis de inicio recomendada

La Doxorubicina no debe ser administrada en pacientes con severo daño hepático

– *Otras poblaciones especiales*: Dosis iniciales menores o intervalos interciclos mayores deben ser considerados en pacientes muy pretratados, niños, ancianos, obesos o pacientes con infiltración tumoral de la medula ósea.

Administración intravesical: La Doxorubicina intravesical puede emplearse en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga o en la profilaxis para reducir la recidiva luego de resección transuretral. La administración intravesical no es adecuada para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado la capa muscular de la pared de la vejiga. Instilaciones de 30-50 mg en 25-50 ml de solución fisiológica son recomendados.

En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debe ser instilada en 50-100 ml de solución fisiológica. Los pacientes pueden continuar recibiendo instilaciones a intervalos semanales o mensuales.

La Doxorubicina debe ser instilada usando un catéter y retenida intravesicalmente durante 1 a 2 horas. Durante la instilación, el paciente debe ser rotado, para asegurar que la mucosa vesical de la pelvis tenga un contacto más extenso con la solución. Para evitar una dilución indebida por la orina, el paciente debe recibir instrucciones de no tomar ningún líquido durante las 12 horas previas a la instilación. Asimismo, debe recibir instrucciones de evacuar al finalizar la instilación.

INCOMPATIBILIDADES

La Doxorubicina no debe mezclarse con heparina o fluorouracilo debido a que se ha reportado incompatibilidad química que puede llevar a precipitación de la droga. Debe evitarse el contacto de la droga con soluciones alcalinas ya que esto puede causar la hidrólisis de la misma.



**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

Hasta que se obtenga datos de compatibilidad específicos, no se recomienda la mezcla de Doxorubicina con otras drogas.

MODO DE PREPARACIÓN

Se debe tener precaución al insertar la aguja en el frasco.

Debe evitarse la inhalación de cualquier aerosol producido durante la reconstitución. Se recomiendan las siguientes normas de protección válidas para todos los citotóxicos:

- Personal entrenado (las embarazadas deberán abstenerse de manipular el medicamento)
- Uso de material de protección (máscaras, guantes descartables y guardapolvos).
- Deberá trabajarse en un área específica para reconstitución (preferiblemente en un sistema de flujo laminar), protegida por papel absorbente y descartable de base plástica.

Todos los insumos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos los guantes, deberán colocarse en bolsas de residuos descartables especiales, para su incineración posterior por alta temperatura.

El contacto accidental con la piel o los ojos deberá tratarse inmediatamente mediante lavado abundante con agua y atención médica.

La solución del liofilizado es conveniente reconstituirla con:

- 5 ml de agua para inyección en la Doxorubicina de 10 mg
 - 25 ml de agua para inyección en la Doxorubicina de 50 mg
- másDDcáncer

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la Doxorubicina y otros componentes del producto o a otras antraciclinas o antracenedionas.

Los casos en los cuales los pacientes no deberían ser tratados con Doxorubicina intravenosa son:

- Mielosupresión persistente
- Marcada disfunción hepática
- Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de Doxorubicina, daunorubicina, epirubicina o idarubicina y/u otra antraciclina/antracenediona
- Insuficiencia miocárdica severa
- Infarto miocárdico previo
- Arritmias severas
- Embarazo y lactancia

Los casos en los cuales los pacientes no deberían ser tratados con Doxorubicina intravesical son:

- Infecciones del tracto urinario
- Inflamación vesical
- Hematuria

D

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales: El tratamiento con Doxorubicina debe ser realizado por médicos experimentados en el uso de terapias citotóxicas.

Los pacientes deben haberse recuperado de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico anterior (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas), antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina.

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

El clearance sistémico de Doxorubicina está reducido en pacientes obesos (> 130 % del peso corporal ideal).

Función cardíaca: La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. Puede manifestarse como eventos tempranos (agudos) o tardíos (retardados).

Eventos tempranos (agudos): La cardiotoxicidad temprana de Doxorubicina consiste fundamentalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del ECG como cambios inespecíficos en el segmento ST y onda T. Taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama han sido informados. Estos efectos no predicen usualmente el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad tardía, raramente presentan relevancia clínica y generalmente no requieren suspender el tratamiento con Doxorubicina.

Eventos tardíos (retardados): La cardiotoxicidad retardada, usualmente se desarrolla en etapas tardías del tratamiento con Doxorubicina o dentro de los 2 o 3 meses posteriores a la finalización del mismo, pero también hay descripciones de estos eventos varios meses a años luego de completado el tratamiento. La cardiomiopatía tardía, se manifiesta por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como: disnea, edema pulmonar, edema por declive, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. La falla cardíaca que amenaza la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa una toxicidad acumulativa dosis limitante de la droga.

La función cardíaca debe evaluarse antes de comenzar un tratamiento con Doxorubicina y monitorearse durante el mismo, para minimizar el riesgo de un deterioro cardíaco severo intercurrente. El riesgo puede reducirse mediante monitoreos constantes de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el curso del tratamiento, con una discontinuación rápida de la Doxorubicina ante el primer signo de deterioro funcional. El método de cuantificación más apropiado para evaluaciones repetidas de la función cardíaca incluye la angiografía con radionucleidos (MUGA) o el ecocardiograma. Una evaluación basal cardíaca con ECG y MUGA o ecocardiograma se recomiendan, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad. Estas determinaciones deben ser repetidas, particularmente si se alcanzan altas dosis acumulativas de Doxorubicina. El método de evaluación seleccionado debe ser siempre el mismo, durante el seguimiento. Como regla general, en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal normal, una disminución absoluta de más del 10% o una declinación por debajo del nivel límite inferior normal, son indicadores de un deterioro de la función cardíaca y la continuación del tratamiento debe ser cuidadosamente evaluada. La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva es estimada en 1-2% a una dosis acumulativa de 300 mg/m²; esta probabilidad se incrementa lentamente hasta la dosis máxima acumulativa de 450-550 mg/m². Luego, el riesgo de desarrollar ICC se incrementa rápidamente por lo que se recomienda no exceder la dosis acumulativa máxima de 550 mg/m². Los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en el área mediastino/pericardio, terapia previa con antraciclinas/antracenedionas o uso concomitante de cualquier otra droga que altere la contractilidad del miocardio, o drogas cardiotóxicas (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas, incluyendo Doxorubicina, no deben

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

ser administradas en combinación con otros agentes cardiotóxicos, a menos que la función cardiaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada. Los pacientes que reciben antraciclinas luego de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden presentar un aumento del riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media del trastuzumab es de aproximadamente 28,5 días y puede persistir en la circulación hasta por 24 semanas. Por lo tanto, los médicos deben evitar el uso de una terapia basada en antraciclinas por 24 semanas después de suspender un tratamiento con trastuzumab, siempre que sea posible. Si las antraciclinas son utilizadas antes de este período de tiempo, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función cardiaca. El monitoreo de la función cardiaca debe ser particularmente estricto en pacientes que reciben altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la toxicidad cardiaca por Doxorubicina podría ocurrir a dosis acumulativas menores con o sin factores de riesgo presentes. Los niños y adolescentes tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad retardada, después de la administración de la Doxorubicina.

Las mujeres podrían estar en mayor riesgo, que los hombres. Para monitorear estos efectos, se recomienda realizar evaluaciones cardiológicas periódicas de seguimiento. Es probable que la toxicidad de la Doxorubicina y otras antraciclinas o antracenedionas, sea aditiva.

Toxicidad hematológica: Al igual que con otros agentes citotóxicos, Doxorubicina puede producir mielosupresión. El perfil hematológico debe ser evaluado antes y durante cada ciclo de terapia, y debe incluir recuento diferencial de leucocitos. Una leucopenia y/o granulocitopenia dosis dependiente y reversible es la manifestación más importante de la toxicidad hematológica y es el efecto agudo dosis-limitante más común. La leucopenia y neutropenia generalmente alcanzan su nadir entre los días 10 y 14 luego de administrar Doxorubicina y el recuento de leucocitos/neutrófilos retorna a valores normales en la mayoría de los casos alrededor del día 21. Las plaquetas y los glóbulos rojos también deben monitorearse. Pueden ocurrir también trombocitopenia y anemia.

Las consecuencias clínicas de la severa mielosupresión incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, anemia sintomática, hipoxia tisular y muerte.

Riesgo de leucemia secundaria: Leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas (incluyendo Doxorubicina). La leucemia secundaria es más común cuando hay asociación con drogas que dañan el ADN, en combinación con radioterapia, en sujetos intensamente pretratados con drogas citotóxicas o cuando se han escalado dosis de antraciclinas. El período de latencia hasta el desarrollo de estas leucemias puede ser de entre 1 y 3 años.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad: La Doxorubicina fue genotóxica en una batería de tests *in vitro* e *in vivo*. Un incremento de la incidencia de tumores mamarios fue informado en ratas y una tendencia a demora o bloqueo de la maduración del folículo ovárico ha sido descrito en perras. En mujeres, puede causar infertilidad durante la administración. Puede ocasionar amenorrea. La ovulación y la menstruación reaparecen al finalizar la terapia, aunque puede ocurrir menopausia prematura.

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

En estudios con animales la Doxorubicina demostró toxicidad en los órganos reproductores masculinos, produciendo atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos e hipospermia.

La Doxorubicina es mutagénica y puede inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. La oligospermia o azoospermia pueden ser permanentes, aunque en ocasiones los recuentos de espermatozoides retornan a valores normales en algunas circunstancias. Esto puede ocurrir hasta varios años después de finalizado el tratamiento. Los hombres en terapia con Doxorubicina deben emplear métodos efectivos de contracepción.

Gastrointestinal: La Doxorubicina es emetogénica. La mucositis generalmente aparece en forma temprana luego de administrar la droga, y si es severa puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso a la tercer semana del tratamiento.

Función hepática: La principal vía de eliminación de la Doxorubicina es el sistema hepatobiliar. La bilirrubina sérica total debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Los pacientes con elevación de los valores de bilirrubina pueden presentar una eliminación más lenta de la droga con un incremento de la toxicidad general. Se recomienda reducir la dosis en este tipo de pacientes. Los pacientes con severo daño hepático no deberían ser tratados con Doxorubicina.

Efectos en el sitio de inyección: Puede producirse una flebosclerosis como resultado de la inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena. El cumplimiento de los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección.

Extravasación: La extravasación de Doxorubicina durante la administración intravenosa puede producir dolor local, severas lesiones tisulares (vesiculación, celulitis) y necrosis. Si se producen signos o síntomas de extravasación durante la administración, debe interrumpirse inmediatamente la infusión de la droga.

Síndrome de lisis tumoral: La Doxorubicina puede inducir el desarrollo de hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de las purinas, que acompaña a la rápida lisis de células neoplásicas inducida por drogas (síndrome de lisis tumoral). El monitoreo de los niveles de uricemia, potasio, fosfato de calcio y creatinina sérica debe efectuarse desde el inicio del tratamiento. La hidratación, alcalinización de orina y profilaxis con alopurinol previenen la hiperuricemia y pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Efectos Inmunosupresores/ Incremento en la susceptibilidad a las Infecciones: La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas a los pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la Doxorubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe ser evitada en los pacientes que reciben Doxorubicina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Otras: La Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antitumorales. Se ha reportado exacerbación de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida e incremento de la toxicidad hepática por 6-mercaptopurina. También se ha descrito potenciación de toxicidad por radiaciones (miocardio, mucosas, piel e hígado).

3854



**FADA DOXORRUBICINA
(INYECCIONABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

Al igual que con otros agentes citotóxicos, tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (a veces fatal) han sido informados en forma casual con el uso de Doxorubicina.

Precauciones y advertencias adicionales con otras vías de administración

Vía intravesical: La administración de Doxorubicina por esta vía puede producir síntomas de cistitis química (disuria, poliuria, nocturia, estranguria, hematuria, molestia vesical, necrosis de la pared vesical) y constricción vesical.

Interacciones con medicamentos: La Doxorubicina puede ser usada en combinación con otros agentes citotóxicos, en estos casos se debe considerar la posibilidad de toxicidad aditiva por ejemplo cuando se use con otras drogas mielotóxicas. El uso concomitante de drogas citotóxicas con otros agentes de este tipo que hayan sido reportados como potencialmente cardiotoxicos (ej.: 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida) así como también, el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (ej.: drogas bloqueantes de los canales de calcio) requiere un monitoreo cercano de la función cardíaca durante el tratamiento.

El paclitaxel puede ocasionar elevación de las concentraciones plasmáticas de la Doxorubicina y/o sus metabolitos cuando se administra antes de la Doxorubicina. Ciertos datos indican que este efecto es menor cuando la antraciclina es administrada antes del paclitaxel.

Se observaron incrementos (21% - 47%) y ningún cambio en el área bajo la curva de Doxorubicina durante el tratamiento concomitante de Doxorubicina con sorafenib 400 mg dos veces por día. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

La Doxorubicina es extensamente metabolizada en el hígado. Cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad de la Doxorubicina.

Toxicidades asociadas con Doxorubicina, especialmente hematológicas y gastrointestinales, pueden verse aumentadas cuando se utiliza Doxorubicina en combinación con otras drogas citotóxicas.

- Paclitaxel: hay un número de reportes en la literatura que describen el incremento en la cardiotoxicidad cuando se co-administra Doxorubicina con paclitaxel. Dos estudios publicados muestran que la administración inicial de paclitaxel por infusión durante 24 hs seguida de la administración de Doxorubicina administrada por 48 hs, resulta en una disminución significativa en el clearance de Doxorubicina con episodios más profundos de neutropenia y estomatitis que la secuencia de administración inversa.
- Progesterona: en un estudio publicado, se administró progesterona intravenosa a pacientes con enfermedades malignas avanzadas (ECOG PS<2) a dosis altas (hasta 10 g en 24 horas) concomitantemente con una dosis fija de Doxorubicina (60 mg/m²) mediante inyección en bolo. Se observó aumento de neutropenia inducida por Doxorubicina y de trombocitopenia.
- Verapamilo: un estudio de los efectos del verapamilo en la toxicidad aguda de Doxorubicina en ratones mostró un pico inicial mayor en la concentración de Doxorubicina en el corazón con una incidencia y severidad mayores en los cambios degenerativos en el tejido cardíaco, resultando en un menor tiempo de supervivencia.
- Ciclosporina: la adición de ciclosporina a la Doxorubicina puede resultar en incremento de la AUC tanto para Doxorubicina como para doxorubicinol, dado posiblemente por un descenso del

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

d

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

clearance de la droga y una disminución del metabolismo de doxorubicinol. Los reportes sugieren que el agregado de ciclosporina a la Doxorubicina resultan en toxicidad hematológica más profunda y prolongada comparado con Doxorubicina sola. También se describieron coma y convulsiones.

- Dexrazoxano: En un estudio clínico de mujeres con cáncer de mama metastásico, el uso concurrente del cardioprotector dexrazoxano, con la iniciación de un régimen con fluorouracilo, Doxorubicina y ciclofosfamida fue asociado con una menor tasa de respuesta tumoral.

La iniciación tardía de dexrazoxano (después de la administración de una dosis de Doxorubicina acumulativa de 300 mg/m² como componente del régimen junto con fluorouracilo y ciclofosfamida) no fue asociado con una reducción de la actividad quimioterápica.

Dexrazoxane solamente está indicado en mujeres con cáncer de mama metastásico que han recibido una dosis acumulativa de Doxorubicina de 300 mg/m² y continúan con terapia con Doxorubicina.

- Citarabina: Se asoció colitis necrosante manifestada por inflamación cecal (tiflitis), deposiciones sanguinolentas e infecciones serias y a veces fatales, con el uso combinado de Doxorubicina administrado por bolo intravenoso diariamente por 3 días con citarabina administrada en infusión continua diaria por 7 o más días.

- Sorafenib: En estudios clínicos, se observaron aumentos del 21% y 47% sin cambio en el AUC de Doxorubicina en el tratamiento concomitante con sorafenib 400 mg dos veces por día. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos.

- Ciclofosfamida: La adición de ciclofosfamida al tratamiento con Doxorubicina no afecta la exposición a la Doxorubicina, pero puede dar un aumento a la exposición al doxorubicinol, un metabolito. El doxorubicinol tiene solamente un 5% de la actividad citotóxica de la Doxorubicina. Se ha reportado que el tratamiento concurrente con Doxorubicina puede exacerbar la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida. Se ha reportado también leucemia mieloide aguda como afección maligna secundaria después del tratamiento con Doxorubicina y ciclofosfamida.

- También se han reportado las siguientes interacciones: el fenobarbital aumenta la eliminación de Doxorubicina; los niveles de fenitoína pueden disminuir con Doxorubicina; el estreptozocin puede inhibir el metabolismo hepático de la Doxorubicina; el saquinavir en combinación con ciclofosfamida, Doxorubicina y etopósido aumentaron la toxicidad de mucosas en pacientes con linfoma no Hodgkin asociado con HIV; la administración de vacunas vivas a pacientes inmunosuprimidos, incluyendo aquellos bajo quimioterapia citotóxica, puede ser riesgosa.

Embarazo: La Doxorubicina es embriotóxica y teratogénica en ratas y es embriotóxica y abortiva en conejos. No hay adecuada información proveniente de estudios bien controlados sobre su uso en mujeres durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas sobre el potencial riesgo al feto y recomendarles evitar quedar embarazadas durante el tratamiento. Si su uso fuera necesario durante el embarazo deberá evaluarse cuidadosamente los beneficios potenciales versus los posibles riesgos al feto.

Lactancia: La Doxorubicina es excretada en la leche materna. Debería evitarse la lactancia durante el tratamiento con Doxorubicina.

Los hombres en tratamiento con Doxorubicina también deben ser advertidos sobre los posibles efectos en la fertilidad.

FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

El efecto de la Doxorubicina sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas, no ha sido evaluado sistemáticamente.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas informadas en relación con el tratamiento con Doxorubicina se enumeran debajo según la clasificación de órganos del sistema MedRA y según la frecuencia. La frecuencia se define como: Muy común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$, $< 10\%$), Poco común ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), Rara ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), Muy rara ($< 0,01\%$), y Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones: Muy común: infección; Común: sepsis *Neoplasmas benignos, malignos* y no especificados (incluidos quistes y pólipos); Desconocida: leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Muy común: leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Desconocida: reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Muy común: disminución del apetito; Desconocida: deshidratación, hiperuricemia.

Trastornos oculares: Común: conjuntivitis; Desconocida: queratitis, lagrimeo.

Trastornos cardíacos: Comunes: insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia sinusal; Desconocida: bloqueo auriculoventricular, taquiarritmia, bloqueo de rama.

Trastornos vasculares: Poco comunes: embolia; Desconocida: shock, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, sofocos.

Trastornos gastrointestinales: Muy comunes: mucositis/estomatitis, diarrea, vómitos/nauseas; Comunes: esofagitis, dolor abdominal.

Desconocida: hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, decoloración de mucosas.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Muy comunes: eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia; Comunes: urticaria, rash, hiperpigmentación de la piel y uñas; Desconocida: reacción de fotosensibilidad, fenómeno de recuerdo, prurito, trastorno cutáneo.

Trastornos renales y urinarios: Desconocida: cromaturia^a

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: Desconocida: amenorrea, azoospermia, oligospermia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Muy comunes: pirexia, astenia, escalofríos; Comunes: reacciones en el sitio de la infusión; Desconocida: malestar.

Investigaciones: Muy comunes: disminución de la fracción de eyección, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, aumento de peso^b

^a Durante uno o dos días luego de la administración

^b Informado en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos que recibían un tratamiento adyuvante que contenía Doxorubicina (ensayo NSABP B-15).

D

**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

SOBREDOSIFICACION:

La sobredosis aguda con Doxorubicina puede resultar en severa mielosupresión, mucositis y alteraciones cardiacas agudas. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en la hospitalización, el uso de antibióticos intravenosos, transfusiones sanguíneas de plaquetas, tratamiento y control adecuados de las toxicidades gastrointestinales y cardiacas. La sobredosificación crónica, cuando se exceden los 550 mg/m², incrementa el riesgo de cardiomiopatía y podría resultar en ICC; el tratamiento de la ICC no difiere del habitual.

Ante la eventualidad de sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

infección

Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES:

Fada Doxorubicina 10 mg

Envase conteniendo 1 frasco – ampolla de polvo liofilizado y 1 ampolla de disolvente.

Fada Doxorubicina 50 mg

Envase conteniendo 1 frasco – ampolla de polvo liofilizado.

CONSERVACION: En su envase original. Proteger de la luz conservar entre 15 °C y 30 °C.

Luego de agregar el compuesto diluyente, debe agitarse el frasco, tratando de disolver bien el contenido. La solución reconstituida permanece estable, a temperatura ambiente, durante 7 días, protegida de la luz. Refrigerada (a una temperatura entre los 2 °C y 8 °C), esta solución permanecerá estable durante 15 días. Deberá evitarse toda exposición directa a la luz solar. Habrá que desechar por completo aquel contenido no utilizado correspondiente a los frascos de dosis única conteniendo 10 y 50 mg. Una vez vencido el período de almacenamiento, debe desecharse por completo el medicamento no utilizado hasta la fecha.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Nazarre 3446 C.A.B.A

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.595

Laboratorios Laboratorio Internacional Argentino S.A.

Director Técnico: Jorge Moglia

Tabaré 1641 – C.A.B.A – Rep. Argentina

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

385

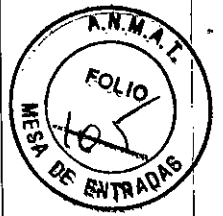


**FADA DOXORRUBICINA
(INYECTABLE LIOFILIZADO)
PROYECTO DE PROSPECTO**

Fecha de Revision: 12/02/2016 - Disposición 1676


JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

3854



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FADA DOXORRUBICINA INYECTABLE LIOFILIZADO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES FADA DOXORRUBICINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Fada Doxorubicina es un antibiótico citotóxico y tiene distintas indicaciones: Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloide aguda, Tumor de Wilms, Neuroblastoma, Sarcoma de tejidos blandos y óseo, Cáncer de mama (incluso como componente de una terapia adyuvante en mujeres con evidencia de compromiso de ganglios linfáticos axilares luego de la resección de un cáncer de mama primario), Cáncer de ovario, Cáncer de células transicionales de vejiga, Cáncer gástrico, Enfermedad de Hodgkin, Linfoma maligno, Cáncer broncogénico entre los cuales el tipo histológico de células pequeñas es el que mejor ha respondido en comparación con otros tipos celulares y Cáncer de tiroides.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON DOXORRUBICINA

No debe recibir FADA DOXORRUBICINA si:

Tiene hipersensibilidad a la Doxorubicina y otros componentes del producto o a otras antraciclinas o antracenedionas.

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Los casos en los cuales los pacientes no deberían ser tratados con Doxorubicina intravenosa son: mielosupresión persistente, marcada disfunción hepática, Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de Doxorubicina, daunorubicina, epirubicina o idarubicina y/u otra antraciclina/antracenediona, insuficiencia miocárdica severa, infarto miocárdico previo, arritmias severas, embarazo y lactancia.

Los casos en los cuales los pacientes no deberían ser tratados con Doxorubicina intravesical son: Infecciones del tracto urinario, inflamación vesical y hematuria.

Precauciones y Advertencias

Generales: El tratamiento con Doxorubicina debe ser realizado por médicos experimentados en el uso de terapias citotóxicas.

Los pacientes deben haberse recuperado de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico anterior (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas), antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina.

Función cardíaca: La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclina. Puede manifestarse como eventos tempranos (agudos) o tardíos (retardados).

Eventos tempranos (agudos): La cardiotoxicidad temprana de Doxorubicina consiste fundamentalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del ECG como cambios inespecíficos en el segmento ST y onda T. Taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama han sido informados. Estos efectos no predicen usualmente el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad tardía, raramente presentan relevancia clínica y generalmente no requieren suspender el tratamiento con Doxorubicina.

Eventos tardíos (retardados): La cardiotoxicidad retardada, usualmente se desarrolla en etapas tardías del tratamiento con Doxorubicina o dentro de los 2 o 3 meses posteriores a la finalización del mismo, pero también hay descripciones de estos eventos varios meses a años luego de completado el tratamiento. La cardiomiopatía tardía, se manifiesta por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como: disnea, edema pulmonar, edema por declive, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. La falla cardíaca que amenaza la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclina y representa una toxicidad acumulativa dosis limitante de la droga.

3857



La función cardíaca debe evaluarse antes de comenzar un tratamiento con Doxorubicina y monitorearse durante el mismo, para minimizar el riesgo de un deterioro cardíaco severo intercurrente.

Toxicidad hematológica: Al igual que con otros agentes citotóxicos, Doxorubicina puede producir mielosupresión. El perfil hematológico debe ser evaluado antes y durante cada ciclo de terapia, y debe incluir recuento diferencial de leucocitos. Una leucopenia y/o granulocitopenia dosis dependiente y reversible es la manifestación más importante de la toxicidad hematológica y es el efecto agudo dosis-limitante más común. Pueden ocurrir también trombocitopenia y anemia.

Las consecuencias clínicas de la severa mielosupresión incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, anemia sintomática, hipoxia tisular y muerte.

Riesgo de leucemia secundaria: Leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas (incluyendo Doxorubicina). La leucemia secundaria es más común cuando hay asociación con drogas que dañan el ADN, en combinación con radioterapia, en sujetos intensamente pretratados con drogas citotóxicas o cuando se han escalado dosis de antraciclinas. El período de latencia hasta el desarrollo de estas leucemias puede ser de entre 1 y 3 años.

En estudios con animales la Doxorubicina demostró toxicidad en los órganos reproductores masculinos, produciendo atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos e hipospermia.

La Doxorubicina es mutagénica y puede inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos.

Los hombres en terapia con Doxorubicina deben emplear métodos efectivos de contracepción.

Gastrointestinal: La Doxorubicina es emetogénica (causa vómitos). La mucositis (inflamación de las mucosas) generalmente aparece en forma temprana luego de administrar la droga, y si es severa puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso a la tercer semana del tratamiento.

Función hepática: La principal vía de eliminación de la Doxorubicina es el sistema hepatobiliar. La bilirrubina sérica total debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Los pacientes con elevación de los valores de bilirrubina pueden

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



presentar una eliminación más lenta de la droga con un incremento de la toxicidad general. Se recomienda reducir la dosis en este tipo de pacientes. Los pacientes con severo daño hepático no deberían ser tratados con Doxorubicina.

Efectos en el sitio de inyección: Puede producirse una flebosclerosis como resultado de la inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena. El cumplimiento de los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección.

Extravasación: La extravasación de Doxorubicina durante la administración intravenosa puede producir dolor local, severas lesiones tisulares (vesiculación, celulitis) y necrosis. Si se producen signos o síntomas de extravasación durante la administración, debe interrumpirse inmediatamente la infusión de la droga.

Efectos Inmunosupresores/ Incremento en la susceptibilidad a las Infecciones: La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas a los pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la Doxorubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe ser evitada en los pacientes que reciben Doxorubicina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Interacciones:

Su médico debe estar informado sobre cualquier medicación que usted esté recibiendo como ser: Paclitaxel, progesterona, verapamilo, ciclosporina, dexrazoxano, citarabina, sorafenib, ciclofosfamida, fenobarbital, fenitoina, estreptozocin, saquinavir y etopósido.

Embarazo: La Doxorubicina es embriotóxica y teratogénica en ratas y es embriotóxica y abortiva en conejos. No hay adecuada información proveniente de estudios bien controlados sobre su uso en mujeres durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas sobre el potencial riesgo al feto y recomendarles evitar quedar embarazadas durante el tratamiento. Si su uso fuera necesario durante el embarazo deberá evaluarse cuidadosamente los beneficios potenciales versus los posibles riesgos al feto.

Lactancia: La Doxorubicina es excretada en la leche materna. Debería evitarse la lactancia durante el tratamiento con Doxorubicina.

Los hombres en tratamiento con Doxorubicina también deben ser advertidos sobre los posibles efectos en la fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO N. N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



El efecto de la Doxorubicina sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas, no ha sido evaluado sistemáticamente.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA FADA DOXORRUBICINA

La Doxorubicina debe ser preparada y administrada exclusivamente por profesionales de la salud debidamente capacitados para tal fin. No se recomienda una inyección directa, debido al riesgo de extravasación.

La Doxorubicina se administra comúnmente por vía intravenosa.

Administración intravesical: La Doxorubicina intravesical puede emplearse en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga o en la profilaxis para reducir la recidiva luego de resección transuretral.

MODO DE PREPARACIÓN

Se debe tener precaución al insertar la aguja en el frasco.

Debe evitarse la inhalación de cualquier aerosol producido durante la reconstitución. Se recomiendan las siguientes normas de protección válidas para todos los citotóxicos:

- Personal entrenado (las embarazadas deberán abstenerse de manipular el medicamento)
- Uso de material de protección (máscaras, guantes descartables y guardapolvos).
- Deberá trabajarse en un área específica para reconstitución (preferiblemente en un sistema de flujo laminar), protegida por papel absorbente y descartable de base plástica.

Todos los insumos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos los guantes, deberán colocarse en bolsas de residuos descartables especiales, para su incineración posterior por alta temperatura.

El contacto accidental con la piel o los ojos deberá tratarse inmediatamente mediante lavado abundante con agua y atención médica.

La solución del liofilizado es conveniente reconstituirla con:

5 ml de agua para inyección en la Doxorubicina de 10 mg

25 ml de agua para inyección en la Doxorubicina de 50 mg

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas informadas en relación con el tratamiento con Doxorubicina se enumeran debajo según la clasificación de órganos del sistema MedRA y según la frecuencia. La frecuencia se define como: Muy común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$, $< 10\%$), Poco común ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), Rara ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), Muy rara ($< 0,01\%$), y Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones: Muy común: infección; Común: sepsis *Neoplasmas benignos, malignos* y no especificados (incluidos quistes y pólipos); Desconocida: leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Muy común: leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Desconocida: reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Muy común: disminución del apetito; Desconocida: deshidratación, hiperuricemia.

Trastornos oculares: Común: conjuntivitis; Desconocida: queratitis, lagrimeo.

Trastornos cardíacos: Comunes: insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia sinusal; Desconocida: bloqueo auriculoventricular, taquiarritmia, bloqueo de rama.

Trastornos vasculares: Poco comunes: embolia; Desconocida: shock, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, sofocos.

Trastornos gastrointestinales: Muy comunes: mucositis/estomatitis, diarrea, vómitos/nauseas; Comunes: esofagitis, dolor abdominal.

Desconocida: hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, decoloración de mucosas.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Muy comunes: eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia; Comunes: urticaria, rash, hiperpigmentación de la piel y uñas; Desconocida: reacción de fotosensibilidad, fenómeno de recuerdo, prurito, trastorno cutáneo.

Trastornos renales y urinarios: Desconocida: cromaturia.

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: Desconocida: amenorrea, azoospermia, oligospermia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Muy comunes: pirexia, astenia, escalofríos; Comunes: reacciones en el sitio de la infusión; Desconocida: malestar.

Investigaciones: Muy comunes: disminución de la fracción de eyección, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, aumento de peso.

3854



5 – CÓMO CONSERVAR FADA DOXORRUBICINA

En su envase original. Proteger de la luz conservar entre 15 °C y 30 °C.

Luego de agregar el compuesto diluyente, debe agitarse el frasco, tratando de disolver bien el contenido. La solución reconstituida permanece estable, a temperatura ambiente, durante 7 días, protegida de la luz. Refrigerada (a una temperatura entre los 2 °C y 8 °C), esta solución permanecerá estable durante 15 días. Deberá evitarse toda exposición directa a la luz solar. Habrá que desechar por completo aquel contenido no utilizado correspondiente a los frascos de dosis única conteniendo 10 y 50 mg. Una vez vencido el periodo de almacenamiento, debe desecharse por completo el medicamento no utilizado hasta la fecha.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES:

Fada Doxorubicina 10 mg

Envase conteniendo 1 frasco – ampolla de polvo liofilizado y 1 ampolla de disolvente.

Fada Doxorubicina 50 mg

Envase conteniendo 1 frasco – ampolla de polvo liofilizado.

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

Atención especializada para adultos:

Hospital A. Posadas: (011)4658-7777 – 4654-6648

Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)

Hospital Fernández: (011)4801-5555

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 811
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

3854



Cerviño:3356 (C.A.B.A.)

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Elaborado en: Nazarre 3446 C.A.B.A

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.595

Laboratorios Laboratorio Internacional Argentino S.A. .

Director Técnico: Jorge Moglia

Tabaré 1641 – C.A.B.A – Rep. Argentina

Fecha de Revisión: 02-2016

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A