



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **4168**

BUENOS AIRES, 28 ABR. 2017.

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012652-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOXORUBICINA GLENMARK / DOXORUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, CLORHIDRATO DE DOXORUBICINA 10 mg - 50 mg; aprobada por Certificado N° 49.913.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP
MSA

7



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 4168

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 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 el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOXORUBICINA GLENMARK / DOXORUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, CLORHIDRATO DE DOXORUBICINA 10 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 49.913 y Disposición N° 5267/01, propiedad de la firma GLENMARK GENERICS S.A., cuyos textos constan de fojas 78 a 89, para



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 4 1 6 8

los rótulos, de fojas 264 a 320, para los prospectos y de fojas 321 a 347, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5267/01 los rótulos autorizados por las fojas 78 a 81, los prospectos autorizados por las fojas 264 a 282 y la información para el paciente autorizada por las fojas 321 a 329, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.913 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012652-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

4 1 6 8

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

UP
MOA



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4168** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.913 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLENMARK GENERICS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOXORUBICINA GLENMARK / DOXORUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, CLORHIDRATO DE DOXORUBICINA 10 mg - 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5267/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002803-00-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5267/01.	Rótulos de fs. 78 a 89, corresponde desglosar de fs. 78 a 81. Prospectos de fs. 264 a 320, corresponde desglosar de fs. 264 a 282. Información para el paciente de fs. 321 a

VP
MOP.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

		347, corresponde desglosar de fs. 321 a 329.-
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLENMARK GENERICS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.913 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..2.8. ABR. 2017

Expediente N° 1-0047-0000-012652-16-0

DISPOSICIÓN N°

4 1 6 8

Jfs


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

UP
109



4168



28 ABR. 2017

DOXORUBICINA GLENMARK
Polvo liofilizado para inyectable 10 mg y 50 mg

PROYECTO DE ETIQUETA

DOXORUBICINA GLENMARK
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg
Polvo liofilizado para inyectable
VIA IV

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición:

Cada frasco ampolla contiene: Doxorubicina 10 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato y Manitol.

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

Vto:

Lote:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)
Certificado N° 49.913

Glenmark Generics S.A.

- ◆ *Idem para los elaboradores alternativos Laboratorios IMA S.A.I.C., Quality Pharma S.A. y Kemex S.A.*

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MCA



4 1 6 8



DOXORUBICINA GLENMARK
Polvo liofilizado para inyectable 10 mg y 50 mg

PROYECTO DE ETIQUETA

**DOXORUBICINA GLENMARK
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg
Polvo liofilizado para inyectable
VIA IV**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición:

Cada frasco ampolla contiene: Doxorubicina 50 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato y Manitol.

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

Vto:

Lote:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)
Certificado N° 49.913

Glenmark Generics S.A.

- ♣ *Idem para los elaboradores alternativos Laboratorios IMA S.A.I.C., Quality Pharma S.A. y Kemex S.A.*


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

100



4168



DOXORUBICINA GLENMARK
Polvo liofilizado para inyectable 10 mg y 50 mg

PROYECTO DE ESTUCHE

**DOXORUBICINA GLENMARK
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg
Polvo liofilizado para inyectable
VIA IV**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición:

Cada frasco ampolla contiene: Doxorubicina 10 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato y Manitol.

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Lote:

Vto:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)
Certificado N° 49.913

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A

Calle 9 No.593 – Parque Industrial Pilar – (B1629MAX) Pilar – Provincia de Buenos Aires – Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico.

♣ *Idem para los elaboradores alternativos Laboratorios IMA S.A.I.C., Quality Pharma S.A. y Kemex S.A.*

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

MOR



4 1 6 8



DOXORUBICINA GLENMARK
Polvo liofilizado para inyectable 10 mg y 50 mg

PROYECTO DE ESTUCHE

**DOXORUBICINA GLENMARK
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg
Polvo liofilizado para inyectable
VIA IV**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición:

Cada frasco ampolla contiene: Doxorubicina 50 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato y Manitol.

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Lote:

Vto:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)
Certificado N° 49.913

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A

Calle 9 No.593 – Parque Industrial Pilar – (B1629MAX) Pilar – Provincia de Buenos Aires – Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico.

♣ *Idem para los elaboradores alternativos Laboratorios IMA
S.A.I.C., Quality Pharma S.A. y Kemex S.A.*

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS SA
Apoderada y Co-Directora Técnica

PROYECTO DE PROSPECTO

**DOXORUBICINA GLENMARK
DOXORUBICINA 10 mg
DOXORUBICINA 50 mg**

Polvo liofilizado para inyectables

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Doxorubicina Glenmark 10 mg:

Cada frasco-ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina 10,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Manitol

Doxorubicina Glenmark 50 mg:

Cada frasco-ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina 50,00 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato, Manitol

ACCION TERAPEUTICA: Antineoplásico.

Código ATC: L01DB01

INDICACIONES

Doxorubicina Glenmark 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

Karina García
GLENMARK GENERICS S.A.
Aporerada y Co-Directora Técnica

- 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
- Cáncer de tiroides

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

La doxorubicina es un antibiótico citotóxico derivado de 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.

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 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 7.523 pacientes) y comparaciones de regímenes conteniendo doxorubicina con CMF como un control activo (6 estudios incluyendo 3.510 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 SLE, 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 3.510 mujeres con cáncer de mama precoz y compromiso de ganglios linfáticos axilares; aproximadamente el 70% de ellas eran pre-menopáusicas y el 30% eran postmenopáusicas. Para el momento del meta-análisis habían ocurrido 1745 primeras recurrencias y 1.348 muertes. Los análisis demostraron que los regímenes que contienen doxorubicina, retuvieron por lo menos un 75% del efecto adyuvante histórico sobre la SLE y eran eficaces. El índice de riesgo para la SLE (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 2.300 mujeres (80% pre-menopáusicas; 20% post-menopáusicas) 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 términos de SLE o ST.

Propiedades farmacocinéticas

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 cardiotoxica de la doxorubicina. La disposición del doxorubicinol (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 esta 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 75 mg/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 / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

-Geriátrica: 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, reporto una mediana de depuración de doxorubicina significativamente más alta en los hombres, en comparación con las mujeres (1.088 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 / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION).

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

POSOLOGÍA / DOSIFICACION

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.


Karina García
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

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 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 régimen 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 FARMACODINAMICAS), 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: 1/2 de la dosis de inicio recomendada



Karina García
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

- Bilirrubina mayor a 3 mg/dL: 1/4 de la dosis de inicio recomendada

La doxorubicina no debe ser administrada en pacientes con daño hepático severo.

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

MODO DE ADMINISTRACION

Instrucciones para su reconstitución

Los frascos de la Doxorubicina Glenmark conteniendo 10 y 50 mg deberían ser reconstituidos con 5 y 25 mL de cloruro de sodio estéril al 0,9% para obtener una concentración final de 2 mg/mL de clorhidrato de doxorubicina. Un adecuado volumen de aire debería ser retenido del frasco durante el procedimiento de reconstitución para evitar una excesiva acumulación de presión. No se recomienda el uso de diluyentes bacteriostáticos. Luego de agregar el compuesto diluyente, debería agitarse el frasco, tratando de disolver bien el contenido. La solución reconstituida permanece estable, a temperatura ambiente, durante 7 días y en condiciones luminosas normales. Refrigerada (a temperatura entre los 2 y 8° C), esta solución permanecerá estable durante 15 días. Debe 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. Resulta recomendable que la doxorubicina sea administrada lentamente a través de una infusión intravenosa de Cloruro Sódico en Dextrosa al 5%. En la vía de aplicación debería ser agregada una aguja "Butterfly" insertada preferentemente en una vena de gran dimensión. En lo posible, evite aplicar sobre venas situadas sobre articulaciones o sobre aquellas extremidades comprometidas con un drenaje venoso o linfático. La frecuencia de administración depende del tamaño de la vena y de la dosis administrada. No obstante, la dosis debería ser administrada en no menos de 3 a 5 minutos. La aparición de estrías eritematosas locales a lo largo de la vena así como el rubor facial son indicios de una administración demasiado rápida del medicamento. Una sensación de ardor o aquella propia de la aplicación subcutánea pueden ser indicativas de una infiltración perivenosa. En tal caso, debería optarse por concluir la infusión y reiniciarla sobre otra vena. Una infiltración perivenosa puede tener lugar sin que se evidencie dolor alguno.

Incompatibilidades

No debería mezclarse la doxorubicina junto con heparina o fluorouracilo ya que, según ciertos informes, estas drogas pueden ser incompatibles debido a que puede producirse un precipitado. Hasta el momento de conseguir datos acerca de la compatibilidad, no resulta recomendable mezclar doxorubicina con otras drogas. Debe evitarse el contacto de la droga con soluciones alcalinas ya que esto puede causar la hidrólisis de la misma.

Manipuleo y eliminación del producto

Se han reportado reacciones cutáneas asociadas con doxorubicina. En caso de producirse un accidente que afectare la piel, debe lavarse la zona expuesta con abundante agua y jabón y enjuagarse. Si los ojos son los afectados, aplique alguna de las técnicas de irrigación estándar. Se recomienda el uso de guantes y vestimenta de protección mientras se administra el medicamento. Deberían considerarse los procedimientos destinados a un correcto manipuleo y eliminación de las drogas anticancerígenas. Ya se han publicado diversas pautas informativas al respecto. No obstante, no existe ningún acuerdo en general acerca que todos los procedimientos puedan ser comprendidos por una única pauta o principio absolutamente recomendable.



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Gerente y Co-Directora Técnica

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la doxorubicina y otros componentes del producto o a otras antraciclinas o antracenodionas.

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/antracenodionas
- 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

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.

El clearance sistémico de doxorubicina esta 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).

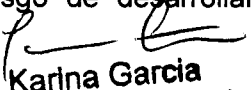
Eventos tempranos (agudos): La cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste fundamentalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías del ECG como cambios inespecíficos en el segmento ST y onda T. Taquiarritmias, incluyendo contracciones

ventriculares prematuras, taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculo-ventricular 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 cardiaca congestiva (ICC) como: disnea, edema pulmonar, edema por declive, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardiaco. La falla cardiaca 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 cardiaca debe evaluarse antes de comenzar un tratamiento con doxorubicina y monitorearse durante el mismo, para minimizar el riesgo de un deterioro cardiaco 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 cardiaca incluye la angiografía con radionucleidos (MUGA) o el ecocardiograma. Una evaluación basal cardiaca 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 cardiaca y la continuación del tratamiento debe ser cuidadosamente evaluada. La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca 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


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Acreditada y Co-Directora Técnica

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 cardiotoxícas (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclinas, incluyendo doxorubicina, no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotoxícos, a menos que la función cardíaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada. Los pacientes que reciben antraciclinas luego de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotoxícos, 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 periodo de tiempo, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función cardíaca. El monitoreo de la función cardíaca debe ser particularmente estricto en pacientes que reciben altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la toxicidad cardíaca 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 pre-leucémica, 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 periodo de latencia hasta el desarrollo de estas leucemias puede ser de entre 1 y 3 años.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad: La doxorubicina fue genotóxica en una batería de test *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.

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

MCA

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 pueden 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 (vesiculacion, 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.

Efecto inmunosupresor / 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).

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.


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

MOR

Administración por 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 medicamentosas: 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 cardiaca 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)


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

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 cardiaco, resultando en un menor tiempo de supervivencia.

-*Ciclosporina*: la adición de ciclosporina a la doxorubicina puede resultar en incremento de la ABC tanto para doxorubicina como para doxorubicinol, dado posiblemente por un descenso del 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. Dexrazoxano 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 ABC 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


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

MJA

ha reportado también leucemia mieloide aguda como afección maligna secundaria después del tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida.

-Otras interacciones: el fenobarbital aumenta la eliminación de doxorubicina; los niveles de fenitoína pueden disminuir con doxorubicina; el estreptozocina puede inhibir el metabolismo hepático de la doxorubicina; el saquinavir en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y etoposido 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 deberán 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.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias: El efecto de la doxorubicina sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinas, 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 MedDRA y según la frecuencia. La frecuencia se define como: Muy frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$, $< 10\%$), Poco frecuente ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), Rara ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), Muy rara ($< 0,01\%$) y Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación Sistemas y Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	infección
	Frecuente	sepsis


Karina García
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

MCA

Clasificación Sistemas y Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	Desconocida	leucemia linfocítica aguda, leucemia mielo gena aguda
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuente	leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuente	disminución del apetito
	Desconocida	deshidratación, hiperuricemia
Trastornos oculares	Frecuente	conjuntivitis
	Desconocida	queratitis, lagrimeo
Trastornos cardiacos	Frecuente	insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia sinusal
	Desconocida	bloqueo auriculo-ventricular, taquiarritmia, bloqueo de rama
Trastornos vasculares	Poco frecuente	embolia
	Desconocida	shock, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	mucositis / estomatitis, diarrea, vómitos / nauseas
	Frecuente	esofagitis, dolor abdominal
	Desconocida	hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, decoloración de mucosas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuente	eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia
	Frecuente	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 frecuente	pirexia, astenia, escalofríos
	Frecuente	reacciones en el sitio de la infusión
	Desconocida	malestar
Investigaciones	Muy frecuente	disminución de la fracción de eyección, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, aumento de peso ^b

^aDurante uno o dos días luego de la administración

^bInformado en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos que recibían un tratamiento adyuvante que contenía doxorubicina



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

168

SOBREDOSIS

La sobredosis aguda con doxorubicina puede resultar en severa mielosupresión, mucositis y alteraciones cardíacas 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 cardíacas. 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 una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

PERIODO DE VALIDEZ

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

DOXORUBICINA GLENMARK liofilizado 10 mg por 1 frasco-ampolla.

DOXORUBICINA GLENMARK liofilizado 50 mg por 1 frasco ampolla.

CONSERVACION

DOXORUBICINA GLENMARK liofilizado: Conservar el frasco entre 15 y 30 °C.

Proteger de la luz.

Estabilidad de la solución reconstituida:

Luego de agregar el compuesto diluyente, debe agitarse el frasco, tratando de disolver bien el contenido.

Permanece estable a *temperatura ambiente*, durante 7 días, protegida de la luz.

Refrigerada (a una temperatura entre los 2 y 8 °C), esta solución permanecerá estable durante 15 días.

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


Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

almacenamiento, debe desecharse por completo el medicamento no utilizado hasta la fecha.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N° 49.913

Última revisión: Enero 2017

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

Elaborado en: Palpa 2870-(C1426DPB)-Ciudad Autónoma de Buenos Aires-Argentina.

◆ *Ídem para los elaboradores alternativos Laboratorios IMA S.A.I.C., Quality Pharma S.A. y Kemex S.A.*



Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DOXORUBICINA GLENMARK

DOXORUBICINA 10 mg
DOXORUBICINA 50 mg

Polvo liofilizado para inyectables

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es DOXORUBICINA GLENMARK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar DOXORUBICINA GLENMARK
3. Cómo tomar DOXORUBICINA GLENMARK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DOXORUBICINA GLENMARK
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es DOXORUBICINA GLENMARK y para qué se utiliza?

DOXORUBICINA GLENMARK es un antibiótico anticanceroso que pertenece al grupo de las antraciclinas y se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, administrado bien por vía intravenosa y en algún caso por vía intravesical (inyección directa en el órgano). DOXORUBICINA GLENMARK actúa inhibiendo el ciclo celular, impidiendo la proliferación de células cancerígenas.



Karina García
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

DOXORUBICINA GLENMARK puede utilizarse sola o combinada con otros medicamentos, en el tratamiento de niños y adultos, en los siguientes tipos de cánceres:

- a) Cáncer de mama
- b) Sarcomas óseos: tumores malignos en los huesos.
- c) Sarcoma de partes blandas: tumores malignos que pueden afectar a los cartílagos, músculos, grasa, vasos sanguíneos, u otros.
- d) Cáncer de pulmón
- e) Cáncer de estómago
- f) Linfomas como los Linfomas No Hodgkin (enfermedades que afectan a los glóbulos blancos o linfocitos) y Linfoma de Hodgkin (enfermedad del sistema linfático)
- g) Cáncer de la glándula tiroides
- h) Tumores ginecológicos y genitourinarios: tumores en ovarios o vejiga.
- i) Tumores sólidos en pediatría como neuroblastoma (cáncer de las células inmaduras y que afecta mayoritariamente a lactantes y niños) y Tumor de Wilms (enfermedad en la que se encuentran células malignas en el riñón)
- j) Leucemias (cáncer de la médula ósea) como la leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda

DOXORUBICINA GLENMARK únicamente le será recetado por un médico con experiencia en medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona DOXORUBICINA GLENMARK o por qué este medicamento le ha sido recetado, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar DOXORUBICINA GLENMARK

No use DOXORUBICINA GLENMARK si:

Si es alérgico (hipersensible) a doxorubicina, a otros agentes anticancerosos del mismo grupo o a cualquiera de los demás componentes de DOXORUBICINA GLENMARK polvo para solución inyectable.

No use DOXORUBICINA GLENMARK si la administración es por vía intravenosa:

- Si padece una alteración persistente de su sistema inmunológico (alterada la capacidad de combatir infecciones o enfermedades)
- Si tiene o ha tenido problemas graves de hígado
- Si tiene problemas cardíacos graves (arritmias, infartos o insuficiencia)

No use DOXORUBICINA GLENMARK si la administración es por vía intravesical:

- Si tiene infecciones en el aparato urinario, inflamación de la vejiga o sangre en la orina.

Advertencias y Precauciones

Tenga especial cuidado con DOXORUBICINA GLENMARK:

- Si tiene o ha tenido problemas cardíacos o si recibe o ha recibido radioterapia en zonas próximas al corazón.
- Si ha recibido tratamiento con otras antraciclinas.
- Si está en tratamiento con otros medicamentos capaces de suprimir la contracción del corazón
- Si está en tratamiento con otros medicamentos para tratar el cáncer.
- Si su sistema inmunitario está alterado, es decir ha perdido la capacidad de combatir infecciones o enfermedades.
- Si usted tiene o ha tenido problemas de hígado.
- Si usted tiene o ha tenido gota, ya que doxorubicina puede producir elevación del ácido úrico.
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo (ver los detalles abajo).
- Si está amamantando a su hijo (ver los detalles abajo).
- Si es usted varón, debe utilizar métodos contraceptivos eficaces durante el tratamiento con doxorubicina, dado el potencial tóxico del medicamento.

Si se encuentra en cualquiera de los casos listados anteriormente, consulte con su médico antes de usar DOXORUBICINA GLENMARK.

Su médico le controlará regularmente su estado para comprobar si DOXORUBICINA GLENMARK está teniendo el efecto esperado.

Mientras esté en tratamiento con DOXORUBICINA GLENMARK le realizarán análisis de sangre y análisis del funcionamiento del corazón de forma periódica.

MPA

Uso de DOXORUBICINA GLENMARK con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Es posible que puedan aumentar los efectos adversos o modificar la acción de otros medicamentos como por ejemplo los que se utilizan para alteraciones del corazón, para el tratamiento del cáncer, antibióticos, hormonas femeninas, medicamentos que alteran el sistema inmunitario y medicamentos utilizados en el tratamiento de la epilepsia. Su médico también deberá ser informado de la administración de vacunas.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada o piensa que pudiera estarlo.

No debe utilizar DOXORUBICINA GLENMARK durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Su médico le informará de los riesgos potenciales de tomar DOXORUBICINA GLENMARK durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con DOXORUBICINA GLENMARK.

Si está amamantando a su hijo, informe a su médico. No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con DOXORUBICINA GLENMARK.

DOXORUBICINA GLENMARK puede ocasionar pérdida de la menstruación e infertilidad durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si DOXORUBICINA GLENMARK tiene algún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. No obstante si usted experimenta algún efecto que modifique la capacidad de conducir (debilidad, náuseas o vómitos) no debe conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

3. Cómo usar DOXORUBICINA GLENMARK

Su médico establecerá la dosis y duración del tratamiento así como la vía de administración más adecuada para usted, de acuerdo a su estado y a la respuesta al tratamiento.

Su médico le indicará el número de ciclos de tratamiento que usted necesita.

Si usa más DOXORUBICINA GLENMARK de la que debiera

Aunque no es probable, si usted recibiera más DOXORUBICINA GLENMARK de la que debiera, podrían aparecer algunos de los efectos adversos conocidos del medicamento. Consulte a su médico inmediatamente ya que puede requerir hospitalización.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, DOXORUBICINA GLENMARK puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos muy frecuentes (que probablemente ocurran en al menos 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Alteraciones en el electrocardiograma.
- Reducción del número de glóbulos blancos, de glóbulos rojos, y/o de plaquetas en la sangre.
- Inflamación de la mucosa de la boca y/o encías, diarrea, náuseas y vómitos.
- Caída del cabello (alopecia).
- Infección.
- Obstrucción e inflamación de un vaso sanguíneo (tromboflebitis).
- Fiebre.

Los efectos adversos frecuentes (que probablemente ocurran en al menos 1 de cada 100 pacientes) incluyen:

- Pérdida de la capacidad del corazón para bombear la sangre (insuficiencia cardiaca congestiva).
- Inflamación del esófago (esofagitis).
- Erupción, manchas en la piel y uñas (hiperpigmentación), urticaria.
- Inflamación de los vasos sanguíneos (flebitis).

Los efectos adversos de frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- Disminución asintomática de la cantidad de sangre bombeada por el ventrículo izquierdo del corazón, alteración de los niveles de las enzimas del hígado (transaminasas), ganancia de peso.

MA

- Aumento de la frecuencia cardiaca que se origina en el nudo sinusal del corazón, alteraciones de la frecuencia cardiaca (taquiarritmias), deterioro de la conducción de los impulsos cardiacos de las aurículas a los ventrículos (bloqueo auriculo-ventricular y de rama).
- Disminución del número de neutrófilos (neutropenia).
- Conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo), queratitis (inflamación de la córnea), producción excesiva de lágrima (lagrimación).
- Manchas en la mucosa de la boca, dolor en el abdomen, erosiones en el estómago, hemorragias en el tracto gastrointestinal, inflamación del colon (colitis).
- Coloración rojiza de la orina durante 1 o 2 días después de la administración.
- Toxicidad sobre la piel, picor, cambios en la piel, sensibilidad de la piel a la luz (fotosensibilidad), aumento de la sensibilidad de la zona de la piel irradiada, enrojecimiento, sensibilidad y/o descamación de las palmas de las manos y plantas de los pies (eritrodisestesia plantar palmar y/o eritema acral).
- Pérdida de apetito, deshidratación, aumento del ácido úrico en sangre (hiperuricemia).
- Infección generalizada.
- Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda.
- Hemorragia, sofocos, obstrucción de un vaso sanguíneo con material transportado por la sangre, shock.
- Malestar/debilidad, escalofríos.
- Reacción alérgica severa en todo el cuerpo (anafilaxia).
- Ausencia de menstruación (amenorrea), reducción en el número de espermatozoides (oligospermia), ausencia de espermatozoides (azoospermia).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.



4 1 6 8



DOXORUBICINA GLENMARK
Polvo liofilizado para inyectables

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

5. Conservación de DOXORUBICINA GLENMARK

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice DOXORUBICINA GLENMARK después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

DOXORUBICINA GLENMARK liofilizado: Conservar el frasco entre 15 y 30 °C.

Estabilidad de la solución reconstituida:

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 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.

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

MA



416



DOXORUBICINA GLENMARK
Polvo liofilizado para inyectables

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de DOXORUBICINA GLENMARK

El principio activo es el clorhidrato de doxorubicina. Cada vial contiene 10 mg ó 50 mg de clorhidrato de doxorubicina.

Los excipientes incluyen lactosa monohidrato y manitol.

Aspecto de DOXORUBICINA GLENMARK y contenido del envase

Polvo para solución para infusión

Polvo color rojo en vial transparente con sello de aluminio y tapa de plástico.

PRESENTACION

1 vial de DOXORUBICINA GLENMARK con 10 mg de doxorubicina en polvo liofilizado para inyectables.

1 vial de DOXORUBICINA GLENMARK con 50 mg de doxorubicina en polvo liofilizado para inyectables.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)

Certificado N° 49.913

Última revisión: Enero 2017

Karina García
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica



4168



DOXORUBICINA GLENMARK
Polvo liofilizado para inyectables

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

www.glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

♣ *Ídem para los elaboradores alternativos Laboratorios IMA S.A.I.C.,
Quality Pharma S.A. y Kemex S.A.*

Karina Garcia
GLENMARK GENERICS S.A.
Apoderada y Co-Directora Técnica

MOA