República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3566-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Abril de 2019

Referencia: EX-2019-09136297-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-09136297-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ADRIBLASTINA DR / DOXORUBICINA Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORUBICINA 50 mg; aprobada por Certificado N° 34.449.

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.

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 sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ADRIBLASTINA DR / DOXORUBICINA Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORUBICINA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-15223277-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.449, cuando el

mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-09136297-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.24 11:41:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.24 11:41:17 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

ADRIBLASTINA DR
DOXORUBICINA
Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada Industria Italiana

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

COMPOSICIÓN

Adriblastina DR 50 mg, inyectable liofilizado
Cada frasco ampolla, contiene:

Clorhidrato de doxorubicina	50,00 mg

Excipientes:

Metilparabeno	5,00 mg
Lactosa	250,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antibiótico citotóxico.

INDICACIONES
Adriblastina 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
- 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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
ACCIÓN FARMACOLÓGICA
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

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Apoderada Legal

ORIGINAL

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/m^2, 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/m^2 de doxorubicina, administrada como una infusión intravenosa de 15 minutos y 100 mg/m^2 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 (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/m^2 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/m^2 de doxorubicina a 60 niños y adolescentes, cuyas edades variaban desde 2 meses hasta 20 años, la depuración de la doxorubicina promedió 1443 ± 114 mL/min/m^2. Un análisis adicional demostró que la depuración en 52 niños mayores de 2 años (1540 mL/min/m^2), estaba aumentada en comparación con la de los adultos. Sin embargo, la depuración en los lactantes menores de 2 años (813 mL/min/m^2), estaba disminuida en comparación con la de los otros niños mayores y se aproximó al rango de los valores de depuración

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simonetti
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-06828093-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

determinados en los adultos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN 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, reportó una mediana de depuración de doxorubicina significativamente más alta en los hombres, en comparación con las mujeres (1088 mL/min/m^2 *versus* 433 mL/min/m^2). 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 POSOLOGÍA 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 estadíos 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 7523 pacientes) y comparaciones de regímenes conteniendo doxorubicina con CMF como un control activo (6 estudios incluyendo 3510 pacientes). Los estimados agrupados de SLE 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 SLE 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 de 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 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 2300 mujeres (80% premenopáusicas; 20% postmenopáusicas) con cáncer de mama precoz y compromiso de ganglios linfáticos axilares. En

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Apoderada Legal

IF-2019-09628093-APN-DERM#AMMAT

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.

POSOLOGÍA Y 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 aún 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 60-90 mg/m^2 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 estomatitis), cada ciclo puede repetirse cada 3 ó 4 semanas. La administración de doxorubicina en régimen semanal de 10-20 mg/m^2 también ha demostrado ser eficaz. Si la doxorubicina se emplea en combinación con otras drogas citotóxicas cuyas toxicidades pudieran potencialmente superponerse, la dosis recomendada es de 30-60 mg/m^2 por ciclo.

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/m^2 y ciclofosfamida 600 mg/m^2) 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: ½ de la dosis de inicio recomendada

  Bilirrubina mayor a 3 mg/dl: ¼ 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 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

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-09028093-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

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

MODO DE PREPARACIÓN

El contenido de los frascos ampolla se halla bajo presión negativa para minimizar la formación del aerosol durante la reconstitución: se debe tener precaución al insertar la aguja.
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, gafas de protección, 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.
- Las fugas o derrames deberían tratarse preferentemente por inmersión en una solución de hipoclorito de sodio diluido (1% cloro), y luego con agua.
- Todos los materiales de limpieza deberían deben ser descartados como se indicó anteriormente.
- En caso de contacto con la piel, lavar bien el área afectada con agua y jabón o con una solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo tener precaución en no desgastar la piel mediante el uso de un cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, retraer el párpado y enjuagar el ojo afectado con abundante cantidad de agua, durante al menos 15 minutos. Luego solicitar evaluación médica.
- El contacto accidental con la piel o los ojos deberá tratarse inmediatamente mediante lavado abundante con agua y atención médica.
- Siempre lavarse las manos luego de quitarse los guantes.

La solución del liofilizado es conveniente reconstituirla con:
25 ml de agua para inyección en la Adriblastina DR 50 mg

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

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Apoderada Legal

IF-2019-06228097-APN-DERMAMMAT

ORIGINAL

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 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 ó 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 descontinuación 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.

LLD_Arg_CDSv10.0_21Nov2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-05628097-APN-DERMAMMAT

ORIGINAL

La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva es estimada en 1-2% a una dosis acumulativa de 300 mg/m^2; esta probabilidad se incrementa lentamente hasta la dosis máxima acumulativa de 450-550 mg/m^2. Luego, el riesgo de desarrollar ICC se incrementa rápidamente por lo que se recomienda no exceder la dosis acumulativa máxima de 550 mg/m^2.
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 ser administradas en combinación con otros agentes cardiotóxicos, a menos que la función cardíaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada (Ver Interacciones con medicamentos). 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 reportada del trastuzumab es variable. El trastuzumab puede persistir en la circulación hasta por 7 meses. Por lo tanto, los médicos deben evitar el uso de una terapia basada en antraciclinas por 7 meses 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 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 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 descripto en perras. En mujeres, puede causar infertilidad durante la administración. Puede

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Apoderada Legal

IF-2019-05625097-APN-DERMAMMAT

ORIGINAL

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 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 (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 descripto potenciación de toxicidad por radiaciones (miocardio, mucosas, piel e hígado).

LLD_Arg_CDSv10.0_21Nov2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-09628097-APN-DGRM#ANMAT

ORIGINAL

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 cardiotóxicos (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.

La doxorubicina es un importante sustrato del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, y de la glicoproteína P (P-gp). Han sido reportadas interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6 y/o P-gp (ej: Verapamilo) que resultan en un aumento de la concentración y del efecto clínico de la doxorubicina. Los inductores del CYP3A4 (ej: fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan) y de la P-gp pueden disminuir la concentración de doxorubicina.

- 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 durantes 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/m^2) 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 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.

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Apoderada Legal

IF-2019-06228097-APN-DERMAMMAT

ORIGINAL

- 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/m^2 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/m^2 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 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.

EFECTOS 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 (≥10%), Común (≥1%, <10%), Poco común (≥0,1%, <1%), Rara (≥0,01%,

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-09628093-APN-DERMAANMAT

ORIGINAL

<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/náuseas; 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)

SOBREDOSIFICACIÓN

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/m^2, 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:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Adriblastina DR 50 mg, inyectable liofilizado: 1 frasco ampolla

CONSERVACIÓN

Adriblastina DR, Inyectable liofilizado: Conservar a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger de la luz.

LLD_Arg_CDSv10.0_21Nov2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Apoderada Legal

IF-2019-05628077-APN-DERMAMMAT

Estabilidad de la solución reconstituida:
Una vez agregado el diluyente, la solución reconstituida es estable 24 horas a temperatura ambiente o 48 horas si se mantiene en heladera (2°C a 8°C). Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.449

Elaborado por Actavis Italia S.p.A. - Milán - Italia

Importado por Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Dirección Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión:
LPD: 21 Nov 2018

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

PFIZER S.R.L.
Verónica Paola Simone
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-15223277-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2019-09136297- PFIZER - Prospectos - Certificado N°34449

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.14 08:47:32 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.14 08:47:35 -03'00'