



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-86604447-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-86604447-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DICLADOX / DOXORUBICINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg – 50 mg; aprobado por Certificado N° 40.992.

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

Que 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° 1.490/92 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 LABORATORIO IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada DICLADOX / DOXORUBICINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-96378480-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-96378459-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.992, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2021-86604447-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.12.03 16:10:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.03 16:11:00 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

DICLADOX

DOXORUBICINA 10 mg - 50 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Argentina

Industria

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla de DICLADOX 10mg contiene:

Doxorubicina clorhidrato 10 mg

Excipientes: lactosa, manitol c.s.

Cada frasco-ampolla de DICLADOX 50mg contiene:

Doxorubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes: lactosa, manitol c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: L01DB01 Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas.

INDICACIONES

Procesos neoplásicos tales como:

- Cáncer de mama en estadios iniciales (en combinación con otros quimioterápicos y/o cirugía) y en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada).
- Sarcomas óseos y/o de partes blandas en fases avanzadas, tales como sarcoma osteogénico y sarcoma de Ewing (como agente único o en terapia combinada).
- Carcinoma pulmonar avanzado de células microcíticas y no microcíticas (como agente único o en terapia combinada).
- Carcinoma gástrico avanzado (como agente único o en terapia combinada).
- Linfomas malignos, tipo enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada).
- Cáncer de tiroides en fases avanzadas.
- Tumores ginecológicos y genitourinarios en fases avanzadas, como carcinoma de vejiga, carcinoma de testículo, cáncer de ovario, carcinoma prostático, cáncer de endometrio, preferiblemente en terapia combinada.
- Tumores sólidos en pediatría, como rhabdomyosarcoma, hepatoma, neuroblastoma o tumor de Wilms (en estos dos últimos casos como agente único o en terapia combinada).
- Leucemias (leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemias crónicas) como agente único o en terapia combinada.
- Tratamiento de inducción del mieloma múltiple en combinación con otros quimioterápicos.

Doxorubicina se usa frecuentemente en regímenes poliquimioterápicos con otros citotóxicos

ACCION FARMACOLOGICA

Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico aislado de cultivos de *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*. El efecto citotóxico de la doxorubicina sobre células malignas se considera que está relacionado a su actividad para intercalar entre bases de nucleótidos y a su combinación a los lípidos de la membrana. La intercalación inhibe la replicación de los nucleótidos y la acción de las polimerasas ADN y ARN. La interacción de la doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos sesgados de ADN, parece ser un importante mecanismo de su acción citotóxica. La unión de doxorubicina a la membrana celular puede afectar a una variedad de funciones celulares. Además, la reducción electrónica enzimática de doxorubicina por una serie de enzimas oxidasas, reductasas y deshidrogenasas da lugar a especies altamente reactivas. La formación de radicales libres ha sido implicada en la cardiotoxicidad por doxorubicina. Se ha observado que células tratadas con doxorubicina manifiestan los cambios morfológicos característicos asociados a apoptosis o muerte celular programada. La apoptosis inducida por doxorubicina puede ser un componente integral del mecanismo de acción celular relacionado con sus efectos terapéuticos, tóxicos o ambos. La acción citotóxica de doxorubicina en las células es inespecífica; no obstante, resulta mayor en la fase S. También se ha referido que doxorubicina tiene propiedades antibacterianas e inmunosupresoras.

FARMACOCINETICA

Absorción

Doxorubicina no se absorbe por el tracto gastrointestinal. Como el fármaco es extremadamente irritante para los tejidos, ha de administrarse por vía intravenosa: en estas condiciones es de esperar que la absorción sea completa (esto es, si no se produce extravasación).

Distribución

La vida media inicial de distribución de aproximadamente 5 minutos, sugiere una rápida captación por los tejidos de la doxorubicina, mientras que su lenta eliminación de los tejidos se refleja en una vida media terminal de 20 a 48 horas.

El volumen de distribución en estado de equilibrio oscila de 809 a 1214 L/m² y es indicativo de una captación amplia del fármaco en los tejidos. La unión de doxorubicina y de su principal metabolito, doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es de 74% a 76% y es independiente de la concentración plasmática de doxorubicina hasta 1,1 µg/mL.

Se excretó doxorubicina en la leche de una paciente en periodo de lactancia, alcanzándose la concentración máxima en la leche a las 24 horas del tratamiento, siendo aproximadamente 4,4 veces mayor que la correspondiente concentración plasmática. Se detectó doxorubicina en la leche hasta 72 horas después de la terapia con 70 mg/m² de doxorubicina administrada en perfusión intravenosa de 15 minutos y 100 mg/m² de cisplatino en perfusión intravenosa de 26 horas. La concentración

máxima de doxorubicinol en la leche a las 24 horas fue 0,11 g/mL y el AUC hasta 24 horas fue 9,0 µg.h/mL en tanto que el AUC para doxorubicina fue 5,4 µg.h/mL. Doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo

La reducción enzimática en la posición 7 y rotura del azúcar daunosamina da lugar a agluconas acompañadas por la formación de radicales libres, la producción local de los cuales puede contribuir a la actividad cardiotóxica de la doxorubicina. La disposición del doxorubicinol (DOX-OL) en pacientes tiene una velocidad de formación limitada, siendo la vida media terminal del DOX-OL similar a la de doxorubicina. La exposición relativa del DOX-OL, esto es, la relación entre el AUC del DOX-OL y el AUC de doxorubicina, comparado con doxorubicina oscila entre 0,4 y 0,6.

Excreción

El aclaramiento plasmático está en el rango de 324 a 809 mL/min/m² y tiene lugar predominantemente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente un 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que sólo de 5 a 12 % del fármaco y sus metabolitos aparecen en la orina durante el mismo periodo de tiempo. En orina, <3 % de la dosis se recuperó en forma de DOX-OL a lo largo de 7 días.

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce significativamente en mujeres obesas con más de un 130% del peso corporal ideal. Hubo una reducción significativa del aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución en pacientes con obesidad cuando se compararon con pacientes normales con menos de un 115% del peso corporal ideal (ver Posología y forma de administración. *Otras poblaciones especiales*).

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Población pediátrica

Tras la administración de dosis de 10 a 75 mg/m² de doxorubicina a 60 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 2 meses y 20 años, el valor promedio del aclaramiento de doxorubicina fue 1443± 114 mL/min/m². Un análisis adicional demostró que el aclaramiento en 52 niños de más de 2 años de edad (1540 mL/min/m²) estaba aumentado, comparado con el de adultos. Sin embargo, el aclaramiento en niños menores de 2 años (813 mL/min/m²) estaba disminuido, comparado con el de los niños mayores y se aproximaba al intervalo de valores de aclaramiento determinado en adultos (ver *Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones*).

Población geriátrica

En tanto que la farmacocinética en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) ha sido evaluada, no se recomienda ajustar la posología por razón de la edad.

Sexo

En un estudio clínico publicado realizado con 6 hombres y 21 mujeres que no habían recibido tratamiento antraciclínico anteriormente, se notificó un aclaramiento medio de doxorubicina significativamente más alto en los hombres que en las mujeres (1088 mL/min/m² respecto a 433 mL/min/m²). Sin embargo, la vida media terminal de

doxorubicina fue más prolongada en hombres respecto a las mujeres (54 respecto a 35 horas).

Raza

No se ha evaluado la influencia de la raza sobre la farmacocinética de doxorubicina.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de doxorubicina y doxorubicinol se redujo en pacientes con la función hepática alterada (*ver Posología y forma de administración. Insuficiencia hepática*).

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la función renal en la farmacocinética de doxorubicina

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis y Mutagénesis

Doxorubicina fue genotóxica en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo*. Se notificó un aumento en la incidencia de tumores mamarios en ratas y se observó una tendencia a que la maduración folicular se retrasara o detuviera en perros hembra.

Alteración de la Fertilidad

En estudios realizados con animales, doxorubicina tuvo efecto tóxico en los órganos de reproducción masculinos, produciendo atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos e hipospermia.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La doxorubicina se administra generalmente mediante inyección intravenosa. La vía de administración intravesical puede utilizarse según se indica posteriormente.

Administración por vía intravenosa

La dosis total de doxorubicina por ciclo puede variar de acuerdo con su uso dentro de un régimen específico de tratamiento (por ej. administrada como fármaco único o en combinación con otros fármacos citotóxicos) y de acuerdo con la indicación.

La dosis aconsejada en los adultos es de 60-75 mg/m² de superficie corporal, administrados por inyección intravenosa, a intervalos de 21 días, siempre que sea compatible con las condiciones hematomedulares. La dosis de 60-75 mg/m² puede administrarse en una inyección única, o subdividida en 2-3 días consecutivos. En caso de usar doxorubicina en combinación con otros fármacos citotóxicos con potencial solapamiento de efectos tóxicos, la dosis que se recomienda por ciclo está en el rango de 30-60 mg/m².

La dosis acumulativa de doxorubicina, independientemente del esquema de administración no debe superar los 550 mg/m² de superficie corporal (*ver Advertencias y precauciones*).

Para el tratamiento de inducción del mieloma múltiple, se sigue el denominado esquema VAD. Este esquema posológico incluye una perfusión continua de 4 días de duración de 0,4 mg/día de vincristina junto con una dosis de 9mg/m²/día de doxorubicina y 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa. Existen variantes en la pauta con dexametasona (días 1-4, 9-12 y 17-20 en todos los ciclos; días 1-4, 9-12 y 17-20 en el primer ciclo y en sucesivos sólo días 1-4).



DICLADOX® no es activo por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular, subcutánea o intratecal. La administración se realiza por inyección intravenosa.

Reconstitución de DICLADOX

Reconstituir con agua para inyectables en las siguientes cantidades:

Frasco ampolla	Volumen de diluyente
10 mg	5 ml
50 mg	25 ml

No deben diluirse con soluciones bacteriostáticas.

Se recomienda inyectar doxorubicina en un sistema de perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% o de solución de glucosa al 5%, después de haberse asegurado que la aguja está perfectamente colocada en la vena. Esta técnica reduce el peligro de extravasación del fármaco y asegura el lavado de la vena al término de la administración (ver Instrucciones de uso y manipulación).

La duración de la administración no será inferior a 3 minutos ni superior a 10 minutos, para reducir al mínimo el riesgo de trombosis o de extravasación perivenosa. No se recomienda la inyección en bolo, debido al riesgo de extravasación que puede ocurrir, incluso en presencia de un retorno venoso adecuado (ver Advertencias y precauciones).

Medidas de protección

Debido a la naturaleza tóxica del compuesto, deberán seguirse las siguientes recomendaciones de protección:

- El personal deberá estar instruido en las técnicas de reconstitución y manipulación
- Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento
- El personal que manipule doxorubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas, y guantes y mascarillas desechables
- Realizar la reconstitución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.

Información adicional para poblaciones especiales

Insuficiencia hepática.

La dosificación de DICLADOX® debe ser reducida en aquellos pacientes que presentan alguna alteración de la funcionalidad hepática, con el fin de evitar un aumento de la toxicidad global.

Se recomienda reducir la dosis en función de los niveles séricos de bilirrubina:

- pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,2 y 3 mg/dl: la mitad de la dosis recomendada de inicio
- pacientes con niveles de bilirrubina > 3 mg/dl: la cuarta parte de la dosis recomendada de inicio.

Doxorubicina no debe ser administrada a pacientes con alteración hepática grave (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Una alteración moderada de la función renal no parece ser motivo para modificar la dosis recomendada, dada la baja excreción de DICLADOX® a través del riñón. En el caso de pacientes con una alteración grave de la función renal se recomienda administrar un 75% de la dosis habitual.

Población pediátrica

En el caso de pacientes pediátricos, se sugiere una posología de 30 mg/m²/día por vía intravenosa durante 3 días consecutivos; este ciclo debe repetirse cada 4 semanas.

Otras poblaciones especiales

Dosis más bajas o intervalos de administración entre ciclos más prolongados pueden tener que considerarse en pacientes pretratados intensamente, niños, pacientes ancianos, pacientes obesos o pacientes con infiltración neoplásica medular.

La dosis inferior (60 mg/m²) se recomienda a los pacientes con una reserva medular reducida debido a lo avanzado de la edad, a terapias anteriores o por infiltración neoplásica medular. (Ver *Advertencias y precauciones*).

Administración por vía intravesical

La doxorubicina administrada por vía intravesical puede utilizarse para el tratamiento de tumores de vejiga superficiales o como profilaxis para disminuir la recurrencia después de una resección transuretral. La administración intravesical no es conveniente para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la capa muscular de la pared de la vejiga. Se recomienda realizar instilaciones de 30-50 mg en 25-50 ml de solución salina. En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debería instilarse en 50-100 ml de solución salina. Los pacientes pueden continuar recibiendo instilaciones a intervalos semanales a mensuales (ver Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La instilación de doxorubicina deberá efectuarse utilizando un catéter, reteniéndose intravesicalmente de 1 a 2 horas. Durante la instilación se deberá girar al paciente para asegurarse de que la mucosa vesical tenga el mayor contacto con la solución. Para evitar que se produzca una dilución indebida con la orina, deberá indicarse al paciente que no beba líquidos en las 12 horas anteriores a la instilación. Se deberá indicar al paciente que orine al final de la instilación.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a doxorubicina o a cualquier otro componente del medicamento, a otras antraciclinas o antracenodionas.

Uso por vía intravenosa:

- mielosupresión persistente
- alteración hepática grave
- insuficiencia miocárdica grave
- infarto miocárdico reciente
- arritmias graves
- tratamientos anteriores con dosis acumulativas máximas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y/o otras antraciclinas y antracenodionas (ver *Advertencias y precauciones*).

Uso por vía intravesical:

- Infecciones en el tracto urinario
- inflamación de la vejiga
- hematuria

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Generales**

La administración de doxorubicina deberá ser realizada bajo la supervisión de médicos con experiencia en la utilización de terapia citotóxica.

Durante el primer ciclo de tratamiento con DICLADOX® es importante mantener una atenta y frecuente vigilancia del paciente.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina, los pacientes deberán recuperarse de los efectos tóxicos agudos causados por un tratamiento citotóxico anterior (tal como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

En pacientes obesos (esto es, > 130% del peso corporal ideal), el aclaramiento sistémico de doxorubicina está reducido (Posología y forma de administración. *Otras poblaciones especiales*).

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse por acontecimientos precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

Acontecimientos precoces (es decir, agudos)

Los efectos cardiotóxicos precoces de la doxorubicina consisten principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías electrocardiográficas tales como alteraciones en la onda ST-T inespecíficas. Además, se han notificado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares precoces, y taquicardia ventricular, bradicardia, así como también bloqueo auriculoventricular y de rama. Estos efectos no anticipan generalmente el desarrollo posterior de un acontecimiento cardiotóxico retardado, rara vez tienen importancia clínica y generalmente no son tomados en consideración para interrumpir el tratamiento con doxorubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, retardados)

Aunque la cardiotoxicidad retardada se desarrolla, generalmente, de forma tardía en el transcurso del tratamiento con doxorubicina o entre los 2 a 3 meses después de finalizar el tratamiento, también se han notificado acontecimientos posteriormente (varios meses a años después de completar el tratamiento). La aparición de una miocardiopatía retardada se manifiesta por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva tales como disnea, edema pulmonar, edema periférico, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. También se han notificado efectos subagudos tales como pericarditis/miocarditis. La insuficiencia cardíaca congestiva que pone en peligro la vida es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa el efecto tóxico limitante de la dosis acumulativa del fármaco.

Deberá evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes se sometan al tratamiento con doxorubicina y deberá vigilarse a lo largo del tratamiento para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una alteración cardíaca grave. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento, interrumpiendo en seguida la administración de doxorubicina al primer signo de función alterada. El método cuantitativo apropiado para evaluar repetidamente la función cardíaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una gammagrafía con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardíaca previo al tratamiento, mediante un electrocardiograma y o bien una MUGA o bien una ecocardiografía, especialmente en pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad. Deberán realizarse determinaciones repetidas, por MUGA o por ecocardiografía, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, particularmente cuando se administren elevadas dosis acumulativas de antraciclinas. La técnica usada para la evaluación deberá concordar a lo largo del seguimiento.

La probabilidad de que se desarrolle una insuficiencia cardíaca congestiva, estimada en alrededor de 1% a 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente hasta la dosis acumulativa total de 450- 550 mg/m². Posteriormente, el riesgo de que se desarrolle una insuficiencia cardíaca congestiva aumenta de forma pronunciada, recomendándose no exceder una dosis acumulativa máxima de 550 mg/m².

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclinas o antracénodionas, uso concomitante de fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca u otros fármacos cardiotoxicos (por ejemplo, trastuzumab) y ser mayor de 70 años.

Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente aquellos con semivida prolongada como trastuzumab, también pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media notificada de trastuzumab es variable. Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta un periodo de 7 meses. Por lo tanto, los médicos deben evitar, cuando sea posible, el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de suspender trastuzumab. Si esto no es posible, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Se realizará un seguimiento cuidadoso de la función cardíaca en pacientes que reciban altas dosis acumulativas y en los que tienen factores de riesgo. No obstante, puede aparecer cardiotoxicidad causada por doxorubicina con dosis acumulativas más bajas, haya o no factores de riesgo cardíaco.

En niños y adolescentes es mayor el riesgo de desarrollo de una cardiotoxicidad retardada tras la administración de doxorubicina. En mujeres el riesgo puede ser mayor que en varones. Se recomienda realizar evaluaciones de seguimiento de la función cardíaca periódicamente para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y de otras antraciclinas o antracénodionas sea aditiva.

Toxicidad hematológica

Al igual que otros agentes citotóxicos, doxorubicina puede producir mielosupresión. Deberán determinarse los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia

con doxorubicina, incluyendo un recuento diferencial de células blancas en sangre. La manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina es la leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible y dosis-dependiente, siendo éste el efecto tóxico agudo limitante de dosis más frecuente del fármaco. El nivel más bajo en leucopenia y neutropenia generalmente se alcanza entre los 10 y 14 días siguientes a la administración del fármaco; el recuento de células blancas/neutrófilos regresa a los valores normales hacia el día 21 en la mayoría de los casos. También pueden aparecer trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Se ha notificado la aparición de leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas (incluyendo doxorubicina). La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales fármacos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con fármacos citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclinas se han escalado. El periodo de latencia de estas leucemias puede ser de 1 a 3 años.

Gastrointestinales

Doxorubicina es emetogénica. Aparece mucositis/estomatitis generalmente poco después de la administración del fármaco y, si es grave, puede progresar en algunos días a ulceraciones en la mucosa. La mayoría de los pacientes se recupera de este acontecimiento adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Puede aparecer ulceración y necrosis del colon, especialmente del ciego, conducente a hemorragia o infecciones graves que pueden ser fatales. Se ha notificado la aparición de esta reacción en pacientes con leucemia no linfocítica aguda tratados con un ciclo de 3 días con doxorubicina en combinación con citarabina.

Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Deberá evaluarse la bilirrubina total en suero, antes y durante el tratamiento con doxorubicina. Los pacientes con bilirrubina elevada pueden tener un aclaramiento más lento del fármaco, con un aumento de la toxicidad general. En estos pacientes, se recomienda administrar dosis más bajas (ver Posología y forma de administración, *Insuficiencia hepática*). Los pacientes con alteración hepática grave no deberían recibir doxorubicina (ver Contraindicaciones).

Efectos en el lugar de la inyección

Una inyección en un vaso pequeño o inyecciones repetidas en la misma vena pueden causar flebosclerosis. El seguimiento de los procedimientos de administración recomendados puede reducir al mínimo el riesgo de aparición de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección (ver Posología y forma de administración).

Extravasación

Una extravasación de doxorubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares importantes (formación de vesículas, celulitis intensa) y necrosis. En caso de aparición de signos o síntomas de extravasación durante la

administración intravenosa de doxorubicina, la perfusión del fármaco deberá interrumpirse inmediatamente.

Síndrome de lisis tumoral

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas producida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles de ácido úrico en sangre, así como los de potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Otros

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Se ha notificado exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y potenciación de la hepatotoxicidad causada por 6-mercaptopurina. También se han notificado efectos tóxicos inducidos por radiación (miocardio, mucosas, piel e hígado).

Al igual que sucede con otros fármacos citotóxicos, con el uso de doxorubicina se ha notificado la aparición casual de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (fatal en algunos casos).

Dado que paclitaxel puede aumentar las concentraciones de doxorubicina y/o sus metabolitos en plasma, se recomienda tener precaución cuando se administren estos medicamentos en combinación (ver *Interacciones medicamentosas*).

Se ha observado que dosis altas de progesterona pueden aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por doxorubicina, por lo que su administración concomitante se realizará con la debida precaución (ver *Interacciones medicamentosas*).

Algunos datos indican que la adición de ciclosporina a doxorubicina puede aumentar el AUC de doxorubicina y de su principal metabolito doxorubicinol. Asimismo, se ha comunicado que la adición de ciclosporina a doxorubicina causa un efecto tóxico hematológico más profundo y prolongado que con doxorubicina sola, y también se han descrito coma y/o convulsiones. En consecuencia, la administración de ciclosporina y doxorubicina a pacientes se realizará con la debida precaución (ver *Interacciones medicamentosas*).

Otras interacciones que se han descrito se refieren a los siguientes fármacos: fenobarbital, fenitoina y estreptozocina, así como la administración de vacunas de virus vivos a pacientes inmunodeprimidos incluyendo los tratados con quimioterapia citotóxica (ver *Interacciones medicamentosas*).

Advertencias adicionales y precauciones para otras vías de administración

Vía intravesical

La administración de doxorubicina por vía intravesical puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, molestia en la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y constricción de la vejiga. Los problemas de la cateterización (por ej. obstrucción uretral debido a tumores intravesicales masivos) requieren una especial atención.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

Interacciones Medicamentosas

Dado que doxorubicina se utiliza principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos, podría producirse toxicidad aditiva. El uso de doxorubicina en quimioterapia combinada con otros fármacos potencialmente cardiotoxicos, así como también el uso concomitante de otros compuestos con acción sobre el corazón (por ejemplo, los bloqueantes de los canales del calcio) requiere un seguimiento de la función cardíaca a lo largo del tratamiento. Los cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de doxorubicina (ver *Advertencias y Precauciones*).

El uso de trastuzumab en combinación con antraciclinas (como hidroclicloruro de doxorubicina) se asocia a un aumento del riesgo cardiotoxico. No se debe usar en combinación trastuzumab y antraciclinas, excepto en estudios clínicos bien controlados con monitorización de la función cardíaca (ver *Advertencias y Precauciones*).

La cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y el efecto hepatotóxico causado por 6-mercaptopurina pueden verse exacerbados por la administración de doxorubicina. Asimismo, se han notificado efectos tóxicos inducidos por radiación (miocardio, mucosas, piel e hígado).

Paclitaxel puede aumentar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y/o sus metabolitos, cuando se administra antes que la doxorubicina. Ciertos datos indican que este efecto es menor cuando la antraciclina se administra antes que paclitaxel.

La administración de progesterona a dosis altas concomitantemente con doxorubicina puede aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por doxorubicina.

La adición de ciclosporina a doxorubicina puede aumentar el AUC de doxorubicina y de su principal metabolito doxorubicinol, debido posiblemente a una disminución del aclaramiento del fármaco y a una disminución del metabolismo de doxorubicinol. Algunos datos indican que la adición de ciclosporina a doxorubicina causa un efecto tóxico hematológico más profundo y prolongado que con doxorubicina sola. También se han descrito coma y/o convulsiones.

Otras interacciones que se han descrito son las siguientes: aumento de la eliminación de doxorubicina por acción del fenobarbital, disminución de los niveles de fenitoina por la doxorubicina, inhibición del metabolismo hepático de la doxorubicina por la estreptozocina y el posible peligro de la administración de vacunas de virus vivos a pacientes inmunodeprimidos incluyendo aquellos que reciben tratamiento con quimioterapia citotóxica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Alteración de la fertilidad

En mujeres, doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo de administración del fármaco. Doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y la menstruación parecen regresar después de terminar la terapia, aunque puede aparecer una menopausia prematura.

En hombres, doxorubicina es mutagénica y puede inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia pueden ser permanentes; sin embargo, se ha notificado que el recuento de espermatozoides regresa a los valores de normospermia en algunos casos. Esto puede suceder varios años después

de finalizar la terapia. Los hombres que reciben tratamiento con doxorubicina deberían usar métodos contraceptivos efectivos.

Embarazo

El potencial embriotóxico de doxorubicina fue confirmado in vitro e in vivo.

Administrada a ratas hembras antes y durante el apareamiento, embarazo y lactancia, doxorubicina fue tóxica tanto para las madres como para los fetos.

Se ha notificado daño fetal tras la administración de doxorubicina en una mujer embarazada. Si una mujer recibe doxorubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras está recibiendo el fármaco, se le advertirá del potencial riesgo para el feto.

Madres en periodo de lactancia

Doxorubicina se excreta en leche humana (ver *Propiedades farmacocinéticas*). Las mujeres no deberán dar de mamar mientras estén recibiendo tratamiento con doxorubicina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de doxorubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, todo paciente que experimente algún efecto que modifique la capacidad de conducir (astenia, náuseas o vómitos) no debe conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las dos reacciones adversas más importantes secundarias al tratamiento con doxorubicina son la mielodepresión y la cardiotoxicidad.

La alopecia representa la reacción adversa más frecuente apareciendo en cerca del 85% de los casos tratados. Viene acompañada de la detención del crecimiento de la barba en el hombre, aunque este fenómeno es reversible al terminar el tratamiento. Puede aparecer una estomatitis después de unos 5-10 días desde el comienzo del tratamiento que está caracterizada por áreas de erosiones dolorosas y localizadas particularmente a lo largo de los márgenes laterales de la lengua y en la mucosa sublingual. Su frecuencia y gravedad resultan mayores con los esquemas de dosificación que prevén la administración de DICLADOX® durante 3 días consecutivos. Las reacciones adversas que se relacionan a continuación, se han ordenado siguiendo la convención para su clasificación por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100, <1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000, <1/100$), raras ($\geq 1/10.000, <1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: anomalías en el electrocardiograma

Frecuencia no conocida: disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alteración de los niveles de transaminasas, ganancia de peso

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: insuficiencia cardiaca congestiva

Frecuencia no conocida: taquicardia sinusal, taquiarritmias, bloqueo auriculoventricular y de rama

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: leucopenia, anemia, trombocitopenia

Frecuencia no conocida: neutropenia

Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: conjuntivitis/queratitis, lagrimación

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: mucositis/estomatitis, diarrea, náuseas/vómitos

Frecuentes: esofagitis

Frecuencia no conocida: hiperpigmentación de la mucosa oral, dolor abdominal, erosiones gástricas,

hemorragia en el tracto gastrointestinal, colitis

Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia no conocida: coloración rojiza de la orina durante 1 o 2 días después de la administración

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: alopecia

Frecuentes: rash, hiperpigmentación de piel y uñas, urticaria

Raras: queratosis liquenoide

Frecuencia no conocida: toxicidad local, prurito, cambios en la piel, fotosensibilidad, hipersensibilidad de la piel irradiada ('reacción a la radiación'), eritema acral, eritrodisestesia plantar palmar

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: anorexia, deshidratación, hiperuricemia

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: infección

Frecuencia no conocida: sepsis/septicemia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):

Frecuencia no conocida: leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes: tromboflebitis

Frecuentes: flebitis

Frecuencia no conocida: hemorragia, sofocos, tromboembolia, shock

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Muy frecuentes: Fiebre

Frecuencia no conocida: malestar/astenia, escalofríos

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: anafilaxia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: amenorrea, oligospermia, azoospermia.

En un análisis conjunto de 4.231 pacientes que recibieron doxorubicina para el cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple, o SK asociado con SIDA, se notificó de forma poco frecuente arritmia ventricular, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, parada



cardíaca, bloqueo de rama derecha, y fracción de eyección disminuida, y se notificó de forma rara bloqueo auriculoventricular, cianosis, y trastorno de conducción.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

SOBREDOSIS

La sobredosis aguda con doxorubicina aumenta los efectos tóxicos como mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

En caso de una sobredosis aguda con doxorubicina se deberá hospitalizar a aquellos pacientes que presenten mielosupresión grave, administrándoles un tratamiento antiinfeccioso, transfusiones de plaquetas y granulocitos así como un tratamiento sintomático de la mucositis. En algunos pacientes se habrá de considerar la administración del factor de crecimiento hematopoyético (factor estimulante de colonias granulocíticas o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) para reducir la gravedad de la mielosupresión ocasionada.

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

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

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

CONSERVACION

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz. Una vez reconstituida la solución acuosa mantenerla en heladera a 4°C hasta 48 horas.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 mg.

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 50 mg

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 40.992

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111, piso 18

(C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342 - www.teva.com.ar

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica



y no puede repetirse sin nueva receta médica

Fecha de última revisión:

[Logo]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-86604447- IVAX -prospectos - Certificado N40.992.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.09 11:30:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.09 11:30:11 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DICLADOX DOXORUBICINA 10 mg - 50 mg Polvo liofilizado para inyectable

Industria argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA:

Cada frasco-ampolla de DICLADOX 10mg contiene:

Doxorubicina clorhidrato 10 mg

Excipientes: lactosa, manitol c.s.

Cada frasco-ampolla de DICLADOX 50mg contiene:

Doxorubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes: lactosa, manitol c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA DICLADOX®?

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

DICLADOX® 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, endometrio, testículos, próstata o vejiga.

i) Tumores sólidos en pediatría como rhabdomyosarcoma (cáncer que se forma en el tejido blando del músculo), neuroblastoma (cáncer de las células inmaduras y que afecta mayoritariamente a lactantes y niños), Tumor de Wilms (enfermedad en la que se encuentran células malignas en el riñón) y tumores en el hígado.

j) Leucemias (cáncer de la médula ósea) como la leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemias crónicas.

k) Inducción del mieloma múltiple: cáncer que comienza en los glóbulos blancos que producen los anticuerpos que son los encargados de la defensa del organismo.

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

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

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR DICLADOX® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben usar DICLADOX®?

No debe utilizar este medicamento si:

- Es alérgico (hipersensible) a doxorubicina, a otros agentes anticancerosos del mismo grupo o a cualquiera de los demás componentes de DICLADOX®.

No use DICLADOX® 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 DICLADOX® si la administración es por vía intravesical:

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

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar DICLADOX®?

Informe a su médico si usted:

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



el tratamiento de ciertos tipos de cáncer). Trastuzumab puede permanecer en el cuerpo hasta 7 meses. Como trastuzumab puede afectar el corazón, no debe usar DICLADOX® hasta 7 meses después de haber dejado de tomar trastuzumab. Si DICLADOX® se usa antes de este momento, entonces su función cardíaca se debe monitorizar cuidadosamente.

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

Mientras esté en tratamiento con DICLADOX®, se le realizarán análisis de sangre y análisis del funcionamiento del corazón de forma periódica.

¿Puedo usar DICLADOX® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar DICLADOX® con ciertos medicamentos puede 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.

Si no está seguro pregunte a su médico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO USAR DICLADOX®?

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.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Aunque no es probable, si usted recibiera más DICLADOX® de la que debiera, podrían aparecer algunos de los efectos adversos conocidos del medicamento. En caso de sobredosis con DICLADOX®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Embarazo y lactancia

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

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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con DICLADOX®.

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

DICLADOX® puede ocasionar pérdida de la menstruación e infertilidad durante el tratamiento.



Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si DICLADOX® 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.

Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER DICLADOX®?

Al igual que todos los medicamentos, DICLADOX® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

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

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Ritmo anormal del corazón, el latido del corazón se siente rápido o irregular (palpitaciones), insuficiencia cardíaca, que puede producirle dificultad para respirar y puede provocar hinchazón de las piernas, parada cardíaca.

Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) incluyen:

- Color azulado de la piel y mucosas causado por oxígeno bajo en la sangre;
- Zonas de piel engrosada.

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.
- Aumento de la frecuencia cardíaca que se origina en el nudo sinusal del corazón, alteraciones de la frecuencia cardíaca (taquiarritmias), deterioro de la conducción de los



- impulsos cardiacos de las aurículas a los ventrículos (bloqueo auriculoventricular 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).

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR DICLADOX®?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz. Una vez reconstituida la solución acuosa mantenerla en heladera a 4°C hasta 48 horas.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 mg.
Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 50 mg

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 40.992
IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111, piso 18
(C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342 - www.teva.com.ar

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica



y no puede repetirse sin nueva receta médica

Fecha de última revisión:

[Logo]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-86604447- IVAX - inf. pacientes - Certificado N40.992

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.09 11:29:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.09 11:29:54 -03:00