



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

1783

BUENOS AIRES, 24 FEB 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011308-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOXORUBICINA IMA / DOXORUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, DOXORUBICINA 10 mg - DOXORUBICINA 50 mg, aprobada por Certificado N° 46.986.

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

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

MSA /



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N°

**1783**

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

Que a fojas 237 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOXORRUBICINA IMA / DOXORUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, DOXORUBICINA 10 mg - DOXORUBICINA 50 mg, aprobada por Certificado N° 46.986 y Disposición N° 2078/98, propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 211 a 221 para los rótulos, de fojas 174 a 209, para los prospectos y de fojas 222 a 236, para la información para el paciente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N°

**1783**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2078/98 los rótulos autorizados por las fojas 211, 214, 217, 219, los prospectos autorizados por las fojas 174 a 185 y la información para el paciente autorizada por las fojas 222 a 226, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.986 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011308-14-3

DISPOSICIÓN N° **1783**

mb

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

*mb*



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.783** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.986 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOXORUBICINA IMA / DOXORUBICINA,  
Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, DOXORUBICINA 10 mg - DOXORUBICINA 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2078/98.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006980-97-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos	Anexo de Disposición N° 2078/98.	Rótulos de fs. 211 a 221, corresponde desglosar de fs. 211, 214, 217, 219. Prospectos de fs. 174 a 209, corresponde desglosar de fs. 174 a 185.
Información para el paciente.	-----	Información para el paciente de fs. 222 a 236, corresponde desglosar de fs. 222 a 226.-

MOA



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


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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.986 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **24 FEB 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-011308-14-3

DISPOSICIÓN Nº **1783**

mb

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

1000  
|

**PROYECTO DE PROSPECTO  
DOXORUBICINA IMA**

1783



24 FEB 2015

**DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 10 mg  
DOXORUBICINA 50 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de doxorubicina 10 mg contiene:  
Doxorubicina clorhidrato 10 mg

Excipientes: Lactosa

Cada frasco ampolla de doxorubicina 50 mg contiene:  
Doxorubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes: Lactosa

**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.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

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

hm



### 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

La dosis acumulativa de doxorubicina, independientemente del esquema de administración no debe superar los 550 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

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/m<sup>2</sup>/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).

DOXORUBICINA 10 mg y 50 mg deben reconstituirse con 5 ml y con 25 ml, respectivamente, de solución fisiológica salina estéril o agua destilada. No deben diluirse con soluciones bacteriostáticas. DOXORUBICINA no es activa por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular, subcutánea o intratecal. La administración se realiza por inyección intravenosa. 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.

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

### **Información adicional para poblaciones especiales:**

**Insuficiencia hepática.** La dosificación de DOXORUBICINA 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.

**Insuficiencia renal.** Una alteración moderada de la función renal no parece ser motivo para modificar la dosis recomendada, dada la baja excreción de DOXORUBICINA 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.

1783



**Población pediátrica.** En el caso de pacientes pediátricos, se sugiere una posología de 30 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>) 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.

### **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.

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.

Uso por vía intravesical:

- infecciones en el tracto urinario
- inflamación de la vejiga
- hematuria.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**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 DOXORUBICINA es importante mantener

1074



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.

**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 anormalidades 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/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente hasta la dosis acumulativa total de 450-550 mg/m<sup>2</sup>. Posteriormente, el

1783



riesgo de que se desarrolle una insuficiencia cardiaca congestiva aumenta de forma pronunciada, recomendándose no exceder una dosis acumulativa máxima de 550 mg/m<sup>2</sup>.

Los factores de riesgo de toxicidad cardiaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclinas o antracenodionas y uso concomitante de fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardiaca. Se realizará un seguimiento cuidadoso de la función cardiaca 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 cardiaco.

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 cardiaca periódicamente para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y de otras antraciclinas o antracenodionas 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. Los pacientes con

A.M.A.

1783



alteración hepática grave no deberían recibir doxorubicina.

**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.

**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.

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.

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.

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

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

**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

100A

1783



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

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 cardiaca 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.

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 fenitoína 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 esperma regresa a los valores de normospermia en algunos casos. Esto puede suceder varios años después

MSA

7783



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. Las mujeres no deberán dar de mamar mientras estén recibiendo tratamiento con doxorubicina.

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE 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 DOXORUBICINA 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

100

9783



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

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.

**SOBREDOSIS**

Una sobredosis con doxorubicina agrava los efectos adversos conocidos del medicamento, incluyendo mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

Moza

1785



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 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

## FARMACODINAMIA

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

Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico aislado de cultivos de *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*.

Se considera que el efecto citotóxico de doxorubicina en células malignas y sus efectos tóxicos en varios órganos está relacionado con las acciones de intercalación en las bases de los nucleótidos y de unión a los lípidos de la membrana celular de doxorubicina. Con la intercalación se inhibe la replicación del nucleótido y la acción de las ADN y ARN polimerasas. Parece que la interacción de doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos de ADN que se rompen constituye un importante mecanismo de la actividad citocida de doxorubicina.

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 estado implicada en la cardiotoxicidad de 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.

## FARMACOCINÉTICA

**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 de distribución inicial de aproximadamente 5 minutos indica una rápida captación tisular de doxorubicina, mientras que su lenta eliminación de los tejidos se refleja por una vida media terminal de 20 a 48 horas. El volumen de distribución en estado de equilibrio oscila de 809 a 1214 L/m<sup>2</sup> 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.

MGA

9783



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/m<sup>2</sup> de doxorubicina administrada en perfusión intravenosa de 15 minutos y 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino en perfusión intravenosa de 26 horas. La concentración máxima de doxorubicinol en la leche a las 24 horas fue 0,11 µg/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 cardiotoxica 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/m<sup>2</sup> 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.

### Farmacocinética en Poblaciones Especiales

*Población pediátrica.* Tras la administración de dosis de 10 a 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. Un análisis adicional demostró que el aclaramiento en 52 niños de más de 2 años de edad (1540 mL/min/m<sup>2</sup>) estaba aumentado, comparado con el de adultos. Sin embargo, el aclaramiento en niños menores de 2 años (813 mL/min/m<sup>2</sup>) estaba disminuido, comparado con el de los niños mayores y se aproximaba al intervalo de valores de aclaramiento determinado en adultos.

*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/m<sup>2</sup> respecto a 433 mL/min/m<sup>2</sup>). 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.

100



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

### **INCOMPATIBILIDADES**

No deberá mezclarse doxorubicina con otros fármacos. Deberá evitarse el contacto con soluciones alcalinas, ya que esto puede conducir a la hidrólisis de la doxorubicina. No deberá mezclarse doxorubicina con heparina o con 5-fluorouracilo, debido a una incompatibilidad química que puede conducir a la formación de un precipitado.

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura y humedad ambiente desde 0°C a 35 °C protegido de la luz.

### **PRESENTACIÓN**

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla de Doxorubicina 10 mg.  
Estuche conteniendo 1 frasco ampolla de Doxorubicina 50 mg.

**Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica**

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 46.986

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.  
Palpa 2862, C1426DPB,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina  
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

MOA



**PROYECTO DE ETIQUETA  
DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 10 MG**

1783



**DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 10 mg**  
Polvo liofilizado para solución inyectable  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de doxorubicina 10 mg contiene:  
Doxorubicina clorhidrato 10 mg  
Excipientes: Lactosa

Conservación: Entre 0°C a 35 °C protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 46.986

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes

Lote:  
Venc:

MOA

A handwritten signature or scribble consisting of several overlapping loops.

7783



**PROYECTO DE ETIQUETA  
DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 50 MG**

**DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 50 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de doxorubicina 50 mg contiene:  
Doxorubicina clorhidrato 50 mg  
Excipientes: Lactosa

Conservación: Entre 0°C a 35 °C protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 46.986

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes

Lote:  
Venc:

*Mora*

A handwritten signature or scribble consisting of several overlapping loops.

1783



**PROYECTO DE ESTUCHE  
DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 10 MG**

**DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 10 mg**  
Polvo liofilizado para solución inyectable  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de doxorubicina 10 mg contiene:  
Doxorubicina clorhidrato 10 mg  
Excipientes: Lactosa

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 0°C a 35 °C protegido de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 46.986

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:  
Venc:

1009

1783



**PROYECTO DE ESTUCHE  
DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 50 MG**

**DOXORUBICINA IMA  
DOXORUBICINA 50 mg**  
Polvo liofilizado para solución inyectable  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de doxorubicina 50 mg contiene:  
Doxorubicina clorhidrato 50 mg  
Excipientes: Lactosa

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 0°C a 35 °C protegido de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 46.986

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

IMA

1785



## PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**DOXORUBICINA IMA**  
**DOXORUBICINA 10 mg**  
**DOXORUBICINA 50 mg**  
Polvo liofilizado para solución inyectable  
Industria Argentina

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es doxorubicina y para qué se utiliza
2. Antes de usar doxorubicina
3. Cómo usar doxorubicina
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de doxorubicina
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES DOXORUBICINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

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

DOXORUBICINA 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

Mom

1783



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.

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

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

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR DOXORUBICINA

### No use doxorubicina:

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

No use doxorubicina si la administración es por vía intravenosa:

- Si padece una alteración persistente de su sistema inmunológico (alterada la capacidad de combatir infecciones o enfermedades)
- Si tiene o ha tenido problemas graves de hígado
- Si tiene problemas cardíacos graves (arritmias, infartos o insuficiencia) No use DOXORUBICINA si la administración es por vía intravesical:
- Si tiene infecciones en el aparato urinario, inflamación de la vejiga o sangre en la orina.

### Tenga especial cuidado con doxorubicina:

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

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

Su médico le controlará regularmente su estado para comprobar si doxorubicina

MCA

783



está teniendo el efecto esperado.

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

### **Uso de otros medicamentos**

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

### **Embarazo y lactancia**

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

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

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

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

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

### **Conducción y uso de máquinas:**

Se desconoce si doxorubicina 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.

### **Información importante sobre alguno de los componentes de doxorubicina:**

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

## **3. CÓMO USAR DOXORUBICINA**

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

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

### **Si usa más doxorubicina de la que debiera**

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

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

Mora





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

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

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

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

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

- Disminución asintomática de la cantidad de sangre bombeada por el ventrículo izquierdo del corazón, alteración de los niveles de las enzimas del hígado (transaminasas), ganancia de peso.
- Aumento de la frecuencia cardiaca que se origina en el nudo sinusal del corazón, alteraciones de la frecuencia cardiaca (taquiarritmias), deterioro de la conducción de los impulsos cardiacos de las aurículas a los ventrículos (bloqueo 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 considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

## 5. CONSERVACIÓN DE DOXORUBICINA

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

1783



- No utilice después de la fecha de caducidad (CAD) que aparece en el envase exterior y la etiqueta.
- No utilice ningún envase que esté dañado o que esté abierto.
- Conservar a temperatura y humedad ambiente desde 0°C a 35 °C protegido de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

### **TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 46.986

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.  
Palpa 2862, C1426DPB,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina  
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

MOA