



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº

3224

BUENOS AIRES, 05 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005032-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada COLHIDROL / DOXORUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION 10mg – 50mg, aprobada por Certificado N° 46.702.

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

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3224

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada COLHIDROL / DOXORUBICINA, aprobada por Certificado N° 46.702 y Disposición N° 7068/97, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 27 a 28, 41 a 42 y 55 a 56, para los rótulos y de fojas 15 a 26, 29 a 40 y 43 a 54, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7068/97 los rótulos autorizados por las fojas 27 a 28 y los prospectos autorizados por las fojas 15 a 26, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3224

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° 46.702 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005032-11-7

DISPOSICION N°

js

3224


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3224**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.702 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7068/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010010-97-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 7068/97.-	Rótulos de fs. 27 a 28, 41 a 42 y 55 a 56, corresponde desglosar de fs. 27 a 28. Prospectos de fs. 15 a 26, 29 a 40 y 43 a 54, corresponde desglosar de fs. 15 a 26.-



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.702 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **05 MAY 2011**, del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005032-11-7

DISPOSICIÓN N°

js

3224

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

COLHIDROL
DOXORUBICINA

Polvo Liofilizado para Inyección

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de: contiene:	10 mg	50 mg
Doxorubicina clorhidrato	10 mg	50 mg
Lactosa (como monohidrato)	50 mg	250 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico de la familia de las antraciclinas.

Clasificación ATC: L01DB01.

INDICACIONES

Doxorubicina está indicada en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcoma de partes blandas y óseo, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de células transicionales de vejiga, carcinoma de tiroides, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, carcinoma broncogénico de células pequeñas, y carcinoma gástrico diseminados. También ha sido utilizado en el tratamiento de neoplasias malignas pediátricas.

Doxorubicina por vía intravesical está indicada en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, incluyendo carcinoma de células transicionales no metastásico, carcinoma *in situ* y tumores papilares de vejiga, o como terapia adyuvante de cánceres de vejiga de bajo grado, luego de resección transuretral.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico glicosilado citotóxico producido por una variedad de *Streptomyces peuceletius* variedad *caesius*. Aunque Doxorubicina tiene propiedades anti-infecciosas, su citotoxicidad hace imposible su uso como anti-infeccioso.

Aunque el mecanismo exacto de acción aún no ha sido claramente dilucidado, se cree que Doxorubicina ejerce su efecto antitumoral probablemente a través de las alteraciones inducidas sobre la síntesis de ácidos nucleicos. Los mecanismos de acción propuestos incluyen: intercalación en el ADN (que conduce a una inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas), inhibición de la topoisomerasa II, formación de radicales libres y superóxidos altamente reactivos, quelación de cationes divalentes, inhibición de la Na-K ATPasa, y unión de

Marzo/2011

Ricardo M. López
ApoDERado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Sarm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Doxorubicina a ciertos componentes de las membranas celulares (especialmente a los lípidos de membrana, espectrina y cardiolipina).

Se ha reportado regularmente resistencia a la droga debido a la sobreexpresión del gen MDR-1, el cual codifica para una bomba de eflujo de múltiples fármacos.

FARMACOCINÉTICA

La administración intravenosa de Doxorubicina es seguida por un rápido clearance plasmático ($T_{1/2}$ aproximado de 10 minutos) y por una unión significativa a tejidos. La curva de desaparición plasmática de Doxorubicina es trifásica con vidas medias de 12 minutos, 3,3 horas y 30 horas. La vida media de eliminación terminal relativamente larga refleja la distribución de Doxorubicina en un compartimento tisular profundo.

Doxorubicina es parcialmente metabolizada, principalmente a doxorubicinol, y en menor grado, al producto no glicosilado, y es conjugada a glucorónido y sulfato. La excreción biliar y fecal es la principal vía de eliminación. Aproximadamente el 10% de la dosis es eliminada por excreción renal.

La unión a proteínas plasmáticas varía del 50 al 85%. El volumen de distribución es de 800 a 3500 l/m².

Doxorubicina no se absorbe luego de la administración oral; no atraviesa la barrera hematoencefálica. La insuficiencia hepática puede reducir el clearance de Doxorubicina y sus metabolitos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración Intravenosa

Cuando se utiliza como monoterapia, la dosis recomendada es de 60 a 75 mg/m² de superficie corporal, como inyección intravenosa única administrada a intervalos de 21 días. Si se usa en combinación con otros agentes antitumorales con toxicidad superpuesta, la dosis de Doxorubicina debe reducirse a 30-40 mg/m² cada tres semanas.

Se ha demostrado que la administración de Doxorubicina en una dosis única cada tres semanas reduce enormemente la aparición de mucositis como efecto tóxico. Sin embargo, hay algunos regímenes que dividen la dosis durante tres días sucesivos (20 – 25 mg/m²). Se cree que este régimen tiene una mayor eficacia aunque a un costo de mayor toxicidad.

La administración de Doxorubicina en un régimen semanal ha demostrado ser tan eficaz como el régimen de tres semanas. La dosis recomendada es 20 mg/m² una vez por semana, a pesar de que se han visto respuestas objetivas a 6-12 mg/m². Este régimen de dosificación semanal también reduce la incidencia de cardiotoxicidad.

Es particularmente importante reducir la dosis de Doxorubicina, si se utiliza en combinación con otros fármacos con un perfil de toxicidad similar. El límite recomendado de dosis acumulativa es de 450 – 550 mg de Doxorubicina clorhidrato/m² de superficie corporal.

Se recomienda que Doxorubicina sea administrada lentamente en la vía de una infusión intravenosa de cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%, preferiblemente con una aguja butterfly insertada en una vena larga. Cuando sea posible, deben evitarse venas sobre articulaciones o extremidades con compromiso venoso o del drenaje linfático. La velocidad de inyección depende del tamaño de la vena y de la dosis a inyectar; la inyección no debería durar menos

de 3 - 5 minutos, ni más de 10 minutos. Esta técnica minimiza el riesgo de trombosis y extravasación perivenosa, que puede conducir a celulitis grave y formación de vesículas.

No se aconseja la infusión intravenosa debido a los daños que pueden producirse si la infusión infiltra los tejidos. Si se utiliza un catéter venoso central, entonces sí se recomienda la infusión de Doxorubicina en cloruro de sodio 0,9%.

La aparición de marcas eritematosas locales a lo largo de la vena, así como rubor facial, puede ser indicativo de una administración demasiado rápida. Una sensación de ardor o picazón puede ser indicativa de infiltración perivenosa. Sin embargo, la extravasación puede ocurrir con o sin la presencia de picazón o sensación de ardor, y aún si la sangre regresa al aspirar la aguja de infusión. Si algún síntoma o signo de extravasación ocurre, la administración de Doxorubicina debe detenerse inmediatamente y reiniciarse en otro sitio. Seguidamente debe instituirse el tratamiento adecuado. Se recomiendan los siguientes pasos:

- Debe hacerse el intento de aspirar lo infiltrado.
- Inyección local de corticosteroide parenteral (dexametasona o hidrocortisona) e irrigación del sitio afectado con una cantidad copiosa de cloruro de sodio inyectable. También pueden aplicarse localmente una crema de hidrocortisona 1%.
- Aplicación local intermitente de compresas de hielo por hasta 3 días.
- Examen frecuente del área afectada y se recomienda la consulta con un especialista en cirugía plástica debido a la naturaleza progresiva de la extravasación.
- Si comienza la ulceración, debe considerarse la temprana escisión del área afectada.

Reconstitución de Doxorubicina Polvo Liofilizado para Inyección

El contenido del frasco ampolla debe ser reconstituido bajo condiciones asépticas con la cantidad adecuada de agua para inyección estéril o cloruro de sodio inyectable 0,9%. Cada ml de la solución resultante debe contener 2 mg de Doxorubicina clorhidrato.

La solución reconstituida en agua estéril o en cloruro de sodio 0,9% es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15° – 25° C) protegida de la luz, o durante 48 horas en heladera (2° – 8° C).

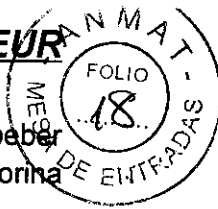
Los fármacos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en búsqueda de material particulado y decoloración, previo a su administración, cuando la solución y el envase lo permitan.

Administración Intravesical

Doxorubicina puede utilizarse por administración intravesical en el tratamiento del carcinoma de células transicionales, tumores papilares de vejiga y carcinoma *in situ*. No debe emplearse esta técnica para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la pared de la vejiga. También ha resultado útil la instilación de Doxorubicina en la vejiga, en intervalos, luego de la resección transuretral de un tumor, a fin de reducir la probabilidad de recurrencia. Se recomiendan las instilaciones de 30-50 mg en 25-50 ml de solución salina. En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debe ser instilada en 50-100 ml de solución salina. Los pacientes pueden seguir recibiendo instilaciones en intervalos semanales o mensuales.

Muchos regímenes están en uso en la actualidad. Las siguientes recomendaciones pueden resultar una guía útil:

- La concentración de Doxorubicina en la vejiga debe ser de 50 mg/ 50 ml.



- Para evitar la dilución excesiva con la orina, el paciente debe ser instruido de no beber líquidos en las 12 horas anteriores a la instilación. Esto debería limitar la producción de orina a aproximadamente 50 ml por hora.
- El paciente debe rotar un cuarto de vuelta cada 15 minutos, mientras que la droga se encuentra en la vejiga.
- Generalmente resulta adecuada la exposición a la solución de Doxorubicina durante una hora.
- Se le debe indicar al paciente que orine una vez transcurrido este tiempo.

Administración Intraarterial

La inyección intraarterial ha sido utilizada como un intento para producir intensa actividad local, manteniendo una dosis total baja, y por lo tanto, reduciendo la toxicidad general. Sin embargo, esta técnica es potencialmente muy peligrosa y puede conducir a necrosis generalizada del tejido perfundido, a menos que se tomen las debidas precauciones. Las dosis administradas y los intervalos de dosificación utilizados para perfusión intraarterial varían. La inyección intraarterial sólo debe realizarse por profesionales plenamente familiarizados con esta técnica.

Dosis en Pediatría

Los regímenes de dosificación de adultos suelen ser adecuados para pacientes pediátricos. Sin embargo pueden requerirse reducciones de dosis en niños, debido a que presentan mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad tardía.

Dosis en Geriatría

Se recomienda que la dosis total acumulativa de Doxorubicina para los adultos mayores de 70 años se limite a 450 mg/m² de superficie corporal. Las dosis para adultos suelen ser adecuadas para los pacientes geriátricos, pero pueden requerirse reducciones de dosis.

Dosis en Insuficiencia Hepática

Doxorubicina es metabolizada por el hígado y se excreta en la bilis. El deterioro de la función hepática resulta en una excreción más lenta de la droga y, por consiguiente, mayor retención y acumulación en el plasma y los tejidos, resultando en mayor toxicidad clínica. Las dosis de Doxorubicina deben reducirse si la función hepática se encuentra disminuida, de acuerdo con la siguiente tabla:

Niveles de Bilirrubina Sérica	Dosis Recomendada
1,2 – 3,0 mg/dl	50% de la dosis normal
3,1 – 5,0 mg/dl	25% de la dosis normal

Dosis en Insuficiencia Renal

Doxorubicina y sus metabolitos se excretan en la orina en un bajo grado y no hay claros indicios de que la farmacocinética o toxicidad de Doxorubicina se vean alteradas en los pacientes con deterioro de función renal. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en esta población.

CONTRAINDICACIONES

Doxorubicina se encuentra contraindicada en los pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad a Doxorubicina, a otra antraciclina o antraceno, o a alguno de los excipientes.
- Mielosupresión persistente.
- Insuficiencia hepática severa.
- Enfermedad cardíaca preexistente, tal como: infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca severa, arritmias severas.
- Tratamientos previos con dosis acumulativas completas de Doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenos.

Doxorubicina no deberá utilizarse por vía intravesical para el tratamiento del carcinoma de vejiga en pacientes con estenosis uretral que no pueden ser cateterizados.

ADVERTENCIAS

Toxicidad Cardíaca:

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclina que puede manifestarse por eventos agudos o tardíos.

Eventos agudos: La cardiotoxicidad temprana de Doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal o anomalías en el ECG tales como cambios no específicos en la onda ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, y bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos efectos generalmente no predicen el desarrollo ulterior de cardiotoxicidad tardía, y no suelen ser una consideración para la interrupción del tratamiento con Doxorubicina. La toxicidad cardíaca severa puede ocurrir precipitadamente sin antecedentes de cambios en el ECG. Una reducción persistente en el voltaje de la onda QRS se considera en la actualidad el cambio más específicamente predictivo de toxicidad cardíaca. Si esto ocurre, el beneficio de continuar la terapia debe evaluarse cuidadosamente contra el riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

Eventos tardíos: La cardiotoxicidad demorada generalmente se desarrolla tardíamente en el curso de la terapia con Doxorubicina o dentro de los 2 a 3 meses luego de la terminación de tratamiento, pero acontecimientos posteriores, varios meses o años después de la finalización del tratamiento, también se han notificado. La miocardiopatía tardía se manifiesta por la reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. También se han reportado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC mortal es la forma más severa de miocardiopatía inducida por antraciclina y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulativa de la droga.

Debe evaluarse la función cardíaca previamente al tratamiento con Doxorubicina, y debe controlarse a lo largo de terapia, a fin de minimizar el riesgo de incurrir en grave deterioro cardíaco. El riesgo puede disminuirse mediante el monitoreo regular de LVEF durante el curso del tratamiento, discontinuando inmediatamente el tratamiento con Doxorubicina ante la primera señal de deterioro funcional. El método cuantitativo adecuado para evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de FEVI) incluye gammagrafía o ecocardiografía. Se



recomienda una evaluación cardíaca inicial con un ECG y un análisis por gammagrafía o ecocardiografía, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad aumentada. Deben realizarse determinaciones repetidas de FEVI por gammagrafía o ecocardiografía, particularmente con altas dosis acumulativas de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debería ser consistente a lo largo de seguimiento.

La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, estimada alrededor de 1% a 2% a una dosis acumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente hasta la dosis total acumulativa de 450-550 mg/m². A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta drásticamente y se recomienda no exceder una dosis acumulativa máxima de 550 mg/m². Para el cálculo de esta dosis debe tenerse en cuenta cualquier radioterapia anterior o concomitante, otra quimioterapia con antraciclina, o una dosis alta concurrente de ciclofosfamida.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedades cardiovasculares activas o inactivas, radioterapia previa o concomitante en la zona mediastínica o pericárdica, terapia anterior con otras antraciclinas o antracenos, y el uso concomitante de drogas supresoras de la contractilidad cardíaca o drogas cardiotoxícas. Las antraciclinas, incluyendo Doxorubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxícos, a menos que la función cardíaca del paciente esté estrechamente supervisada.

La función cardíaca debe vigilarse cuidadosamente en pacientes que recibieron altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad con Doxorubicina puede ocurrir a menores dosis acumulativas, o sin factores de riesgo cardíacos presentes.

La insuficiencia cardíaca a menudo no se ve afectada favorablemente por las terapias de soporte cardíaco médicas y físicas actualmente conocidas. Parece ser fundamental el temprano diagnóstico clínico de la insuficiencia cardíaca inducida por drogas para un tratamiento exitoso con digitálicos, diuréticos, dieta baja en sal y reposo.

Los niños y adolescentes presentan un riesgo incrementado de desarrollar cardiotoxicidad retardada, en la cual la miocardiopatía inducida por Doxorubicina deteriora el desarrollo miocárdico durante la edad de crecimiento. Posteriormente conduce al posible desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva durante la adultez temprana. Se recomienda un seguimiento cardíaco con evaluaciones periódicas para supervisar este efecto, e instaurar a tiempo una terapia de soporte.

Toxicidad Hematológica:

Doxorubicina puede producir mielosupresión, lo cual requiere un cuidadoso monitoreo hematológico. Debe evaluarse el perfil hematológico antes y durante cada ciclo de la terapia con Doxorubicina, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Una leucopenia o granulocitopenia (neutropenia), reversible y dependiente de la dosis, es la manifestación predominante de toxicidad hematológica a Doxorubicina, y es la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de esta droga. La leucopenia y neutropenia generalmente alcanzan el nadir entre los días 10 y 14 después de la administración de la droga; los recuentos regresan a los valores normales hacia el día 21, en la mayoría de los casos. También pueden ocurrir trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis y septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia Secundaria:

En pacientes tratados con antraciclinas, se ha reportado leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica. La leucemia secundaria es más común cuando estos fármacos se

Marzo/2011

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, cuando los pacientes han sido fuertemente pretratados con fármacos citotóxicos, o cuando se han escalado las dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

Toxicidad Exacerbada:

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias contra el cáncer. Se han reportado casos de exacerbación de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida, y de hepatotoxicidad exacerbada por 6-mercaptopurina. También se ha reportado toxicidad inducida por radiación (miocardio, mucosas, hígado y piel). Al igual que con otros agentes citotóxicos, tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos fatales), han sido reportados coincidentemente con el uso de Doxorubicina.

Insuficiencia Hepática:

Dado que Doxorubicina se excreta primariamente por la bilis, la toxicidad de Doxorubicina a las dosis recomendadas se ve aumentada por la insuficiencia hepática. Se recomienda llevar a cabo una evaluación de la función hepática antes y durante el tratamiento, mediante pruebas de laboratorio clínico convencionales tales como SGOT (AST), SGPT (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Los pacientes que presenten bilirrubina elevada pueden experimentar un clearance de la droga más lento, con un aumento en la toxicidad global. Se recomiendan dosis inferiores en estos pacientes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Los pacientes con insuficiencia hepática severa no deben recibir Doxorubicina (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Extravasación:

En caso de extravasación durante la administración, puede producirse una necrosis local severa. Doxorubicina no se debe administrar por vía intramuscular o subcutánea. En la administración intravenosa de Doxorubicina, puede ocurrir extravasación con o sin presencia de picazón o sensación de ardor, aún si la sangre regresa al aspirar la aguja de perfusión. Si ocurren síntomas o signos de extravasación, la administración debe detenerse de inmediato y reiniciarse en otro sitio. Debe instituirse inmediatamente el tratamiento adecuado. (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Síndrome de Lisis Tumoral:

Doxorubicina puede inducir la aparición de hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de purinas que acompaña la rápida lisis de células neoplásicas inducida por la droga (síndrome de lisis tumoral). Los niveles plasmáticos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las potenciales complicaciones de síndrome de lisis tumoral.

Vacunación:

La administración de vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la Doxorubicina, puede causar infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos debe evitarse en pacientes que reciben Doxorubicina. Las vacunas de microorganismos muertos o inactivados pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede estar disminuida.

Marzo/2011

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

Vías de Administración No Intravenosa:

La administración de Doxorubicina por vía intravesical puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, incomodidad de la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y constricciones de la vejiga. Se requiere especial atención en casos de problemas de cateterización, ya que podría deberse, por ejemplo, a obstrucción ureteral debida a tumores intravesicales masivos (ver **CONTRAINDICACIONES**).

La administración intraarterial de Doxorubicina (embolización arterial transcater) puede ser empleada para la terapia localizada o regional del carcinoma hepatocelular primario o de metástasis hepáticas. La administración intraarterial puede producir (además de toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada tras la administración intravenosa de Doxorubicina) úlceras gastroduodenales (probablemente debidas a reflujo de la droga dentro de la arteria gástrica) y el estrechamiento de los conductos biliares debido a colangitis esclerosante inducida por la droga. Esta vía de administración puede conducir a la necrosis generalizada del tejido perfundido.

PRECAUCIONES**Generales**

Doxorubicina es un fármaco potente y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer.

Se requiere observación atenta del paciente y monitoreo de laboratorio exhaustivo cuando se inicia la terapia con Doxorubicina. Por lo tanto, se recomienda que el paciente sea hospitalizado al menos durante una semana durante la primera fase del tratamiento. Deben realizarse recuentos hematológicos y pruebas de funcionalidad hepática antes de cada ciclo de tratamiento.

Los pacientes deben recuperarse de cualquier toxicidad aguda causada por tratamientos citotóxicos previos (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina.

El clearance sistémico de Doxorubicina puede estar reducido en pacientes obesos (con más del 130% del peso corporal ideal).

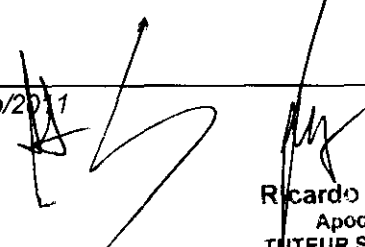
La administración de Doxorubicina puede causar coloración roja de la orina. Se les debe indicar a los pacientes que este signo no es motivo de alarma.

Interacciones con otras Drogas y otras Formas de Interacción


El uso concomitante de ciclosporina en dosis altas aumenta los niveles plasmáticos y la mielotoxicidad de Doxorubicina.

Doxorubicina es utilizada principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos. Puede ocurrir toxicidad aditiva, especialmente respecto a los efectos hematológicos, sobre médula ósea y gastrointestinales (ver **ADVERTENCIAS**). El uso de Doxorubicina en la quimioterapia de combinación con otras drogas potencialmente cardiotoxícas, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, antagonistas 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 la toxicidad de Doxorubicina.

Marzo/2011



Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Paclitaxel puede causar un aumento de la concentración plasmática de Doxorubicina y sus metabolitos cuando se administra previamente a Doxorubicina. Ciertos datos indican que un aumento menor se observa cuando se administra Doxorubicina previamente a paclitaxel. En un estudio clínico, se observó un aumento del 21% en el AUC de Doxorubicina cuando se administra con Sorafenib 400 mg dos veces al día. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

Doxorubicina resultó genotóxica y mutagénica en ensayos *in vivo* o *in vitro*.

Doxorubicina ha demostrado ser teratogénica en ratas, y embriotóxica y abortiva en conejos.

En las mujeres, Doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo que se administre el fármaco. Doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y menstruación parecen volver luego de la terminación de la terapia, aunque puede ocurrir menopausia prematura. Doxorubicina es mutagénica y puede inducir lesiones cromosómicas en espermatozoides humanos. La oligospermia o azoospermia puede ser permanente; sin embargo, en algunos casos los recuentos espermáticos regresaron a los niveles de normales. Esto puede ocurrir varios años después de finalizada la terapia. Los hombres sometidos a tratamiento con Doxorubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Uso en Embarazo

Doxorubicina tiene efectos farmacológicos nocivos sobre el embarazo y/o el feto o niño recién nacido. Debido al potencial embriotóxico de Doxorubicina, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si una mujer recibe Doxorubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir del peligro potencial para el feto. Las mujeres en edad de procreación deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Uso en lactancia

Doxorubicina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de efectos adversos serios en bebés durante la lactancia, deberá evaluarse la discontinuación de la lactancia o de la droga, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Las toxicidades limitantes de la dosis en la terapia con Doxorubicina son la mielosupresión y la cardiotoxicidad. (Ver **ADVERTENCIAS**). Los siguientes eventos adversos han sido reportados en asociación con la terapia de Doxorubicina:

Cardiovasculares: Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, cambios en el ECG. La cardiotoxicidad puede manifestarse como arritmia directamente tras la administración de la droga; los cambios en el ECG, incluyendo el aplanamiento de la onda T y la depresión de la onda S-T, pueden durar hasta 2 semanas después de la administración. El riesgo de miocardiopatía aumenta a mayores dosis. La cardiotoxicidad severa es más probable luego de altas dosis acumulativas de Doxorubicina y puede ocurrir meses o años después de la administración.

Hematológicas: Mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia, anemia. La mielosupresión incluye muy comúnmente una leucopenia transitoria. La ocurrencia de anemia y trombocitopenia son menos comunes. La mielosupresión es más común en los pacientes que han recibido radioterapia extensa, que presentan infiltración tumoral osea, deterioro de la

función hepática o tratamiento simultáneo con otros agentes mielosupresores. mielosupresión alcanza su nadir a 10 a 14 días después del tratamiento. Los recuentos plasmáticos, por lo general, regresan a la normalidad dentro de los 21 días posteriores a la administración. Las consecuencias clínicas de la toxicidad hematológica por Doxorubicina pueden ser fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragias, hipoxia tisular o la muerte.

Dermatológicas: Extravasación, necrosis de la piel, celulitis, vesicación, flebitis, alopecia reversible, incluyendo la interrupción del crecimiento de la barba, marcas eritematosas a lo largo de la vena proximal al sitio de la inyección, fleboesclerosis. Un sensación punzante o de ardor en el sitio de inyección implica una extravasación de bajo grado, ante lo cual debe detenerse la infusión y reiniciarse en otra vena. El crecimiento del vello retorna a la normalidad después de la interrupción del tratamiento. Menos frecuentemente se observó erupción, urticaria, hiperpigmentación de las uñas y pliegues cutáneos (principalmente en niños en unos pocos casos), y recaídas en reacciones de la piel debidas a radioterapia previa.

Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, mucositis (estomatitis y esofagitis), diarrea. La mucositis es una complicación frecuente y dolorosa del tratamiento con Doxorubicina. Se desarrolla más comúnmente 5 a 10 días después del tratamiento y por lo general comienza como una sensación de ardor en la boca y la faringe. Puede implicar la vagina, el recto y el esófago. La mucositis progresa a ulceración, con riesgo de infección secundaria, y generalmente remite en 10 días. La comparación retrospectiva de la incidencia de mucositis sugiere que es menos frecuente a medida que aumentan los intervalos entre las dosis. La mucositis puede ser grave en pacientes que han recibido irradiación anterior en la mucosa.

Generales: Deshidratación, rubor facial (signo de inyección demasiado rápida). Menos frecuentemente se observaron escalofríos, fiebre, anorexia y anafilaxia.

Neoplasias B benignas, Malignas y no especificadas: Se han reportado casos raros de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda secundaria, después del tratamiento con terapia de combinación incluyendo Doxorubicina y agentes alquilantes. Estas formas de leucemia pueden tener un breve período de latencia (1 a 3 años), pero se han reportado períodos mucho más largos.

Trastornos Hepato-biliares: Se han reportado leves aumentos transitorios en las enzimas hepáticas. La radiación concomitante del hígado puede causar hepatotoxicidad grave, la cual puede avanzar a cirrosis.

Otras Reacciones Adversas: Somnolencia, conjuntivitis, daño renal, hiperuricemia.

Administración Intravesical: La administración intravesical puede causar las siguientes reacciones adversas: hematuria, irritación vesical y uretral, disuria, estranguria y poliaquiuria. Estas reacciones suelen ser de gravedad moderada y de corta duración. La administración intravesical de Doxorubicina ocasionalmente puede causar cistitis hemorrágica; esto puede causar una disminución en la capacidad de la vejiga.

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Como con todas las preparaciones de citotóxicos, deben tomarse las siguientes precauciones especiales para un seguro manejo y deshecho de la droga.

- Sólo personal entrenado debe reconstituir y manipular la droga.
- No debe haber mujeres embarazadas involucradas en su manejo.



- Deben usarse ropas protectoras adecuadas, p. ej.: guantes de PVC, anteojos de seguridad, guantes descartables y máscara.
- La reconstitución de la droga debe realizarse en un área designada, idealmente con un flujo laminar vertical (gabinete de seguridad biológica clase II) con la superficie de trabajo recubierta de papel absorbente desechable de reverso plástico.
- Debe reducirse la posible formación de aerosoles mediante el uso de agujas adecuadas, y teniendo especial precaución al momento de insertar la aguja. Debe evitarse la inhalación de aerosoles.
- Todo material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deben colocarse en bolsas para desechos de alto riesgo, para posterior incineración a alta temperatura.
- Siempre lavarse las manos luego de quitarse los guantes.
- En caso de contacto con la piel, lavar el área afectada copiosamente con jabón y agua tibia o con solución de bicarbonato sódico; no frotar la piel con cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, sostener el párpado hacia atrás e irrigar con cantidades copiosas de agua por al menos 15 minutos. Realizar luego una consulta médica.
- En caso de pérdida o derrame de líquidos sobre una superficie, ésta debe tratarse con solución diluida de hipoclorito de sodio, preferiblemente dejándola embebida toda la noche, y luego con agua. Todos los elementos de limpieza deben descartarse como se indicó anteriormente.

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis aguda pueden presentarse como exacerbación de los efectos tóxicos de Doxorubicina, especialmente mucositis, leucopenia y trombocitopenia. Dosis únicas de 250 mg y 500 mg de Doxorubicina han resultado fatales. Estas dosis pueden causar degeneración aguda de miocardio dentro de las 24 horas y mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia), cuyos efectos son mayores entre 10 y 15 días después de la administración. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Debe prestarse especial atención a la prevención y tratamiento de posibles hemorragias o infecciones graves secundarias a la mielosupresión severa y persistente. Pueden considerarse la transfusión de sangre y el aislamiento protector.

La sobredosis aguda con Doxorubicina puede ocasionar efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis). Éstos en general aparecen tempranamente después de la administración de la droga, pero la mayoría de los pacientes se recuperan dentro de las tres semanas.

Una sobredosis por vía intravesical puede ocasionar una cistitis más severa.

La sobredosificación crónica con dosis acumulativas superiores a 450 mg/m² aumenta el riesgo de cardiomiopatía y de insuficiencia cardíaca congestiva resultante. El tratamiento consiste en un manejo vigoroso de la insuficiencia cardíaca congestiva con preparados digitálicos y diuréticos. La insuficiencia cardíaca tardía puede ocurrir hasta seis meses después de la sobredosis. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y si los síntomas aparecen, se debe comenzar un tratamiento convencional.

Marzo/2011

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

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

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

Hospital Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIÓN

COLHIDROL / DOXORUBICINA: Envases con 1 frasco ampolla conteniendo 10 mg y 50 mg de polvo liofilizado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Polvo Liofilizado: Debe conservarse a temperatura ambiente (15-25°C) protegido de la luz.

Solución Reconstituida: Es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C) protegida de la luz, o durante 48 horas en heladera (2-8° C), protegida de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

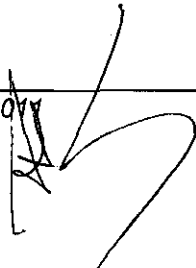
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.702

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**PROYECTO DE RÓTULOS**

3224

COLHIDROL
DOXORUBICINA 10 mg
Polvo Liofilizado para Inyección

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de:	10 mg
contiene:	
Doxorubicina clorhidrato	10 mg
Lactosa (como monohidrato)	50 mg

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

La solución reconstituida es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C) o durante 48 horas en heladera (2-8° C). Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.702

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Marzo/2011

Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

13

COLHIDROL
DOXORUBICINA 50 mg
Polvo Liofilizado para Inyección

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de:	50 mg
contiene:	
Doxorubicina clorhidrato	50 mg
Lactosa (como monohidrato)	250 mg

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

La solución reconstituida es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C) o durante 48 horas en heladera (2-8° C). Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.702

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Marzo/2011

Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.