



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2598

BUENOS AIRES, 08 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018636-10-3 y el agregado 1-47-0000-014089-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto DOXOCRIS 10 - DOXOCRIS 50 / DOXORUBICINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORUBICINA CLORHIDRATO, 10 mg/frasco ampolla; 50 mg/frasco ampolla; y de nueva presentación para el producto DOXOCRIS 10 / DOXORUBICINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORUBICINA CLORHIDRATO, 10 mg/frasco ampolla, autorizado por el Certificado N° 39.143.

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

Que la presente solicitud se encuadra en los términos de la Disposición N°: 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control,

5.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 2598

sobre autorización automática para nuevas presentaciones de venta.

Que a fojas 380 y 381 obran los informes técnicos favorables de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 325 a 341, 344 a 360 y 363 a 379, desglosando de fojas 325 a 341, y de rótulos de fojas 323 a 324, 342 a 343, 361 a 362, desglosando de fojas 323 a 324, para la Especialidad Medicinal denominada DOXOCRIS 10 - DOXOCRIS 50 / DOXORUBICINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORUBICINA CLORHIDRATO, 10 mg/frasco ampolla; 50 mg/frasco ampolla, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal DOXOCRIS 10 / DOXORUBICINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE

Handwritten signature and initials.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2598

LIOFILIZADO, DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg/frasco ampolla, la nueva presentación de venta de: Envases conteniendo un Frasco Ampolla acompañado de una Ampolla de solvente de 5 ml, para la especialidad medicinal antes mencionada además de las aprobadas anteriormente.

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.143 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-018636-10-3 y el agregado 1-47-0000-014089-11-0

DISPOSICIÓN N° 2598

nc

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



PROYECTO DE ROTULO

DOXOCRIS 10
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg
Polvo liofilizado para solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

DOXOCRIS 10/Doxorubicina 10 mg Inyectable Liofilizado

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato.....10 mg
Manitol.....50 mg
Lactosa.....50 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyectables.....5 ml

CONTENIDO

1 frasco ampolla y 1 ampolla solvente

CONSERVACION

En su envase original a temperatura menor a 30 °C, protegido de la luz.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 39.143

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaborado en: Villegas 1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15879
Co. Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



PROYECTO DE ROTULO

DOXOCRIS 50
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

DOXOCRIS 50/Doxorubicina 50 mg Inyectable Liofilizado

Cada frasco ampolla contiene:

- Doxorubicina Clorhidrato.....50 mg
- Manitol.....250 mg
- Lactosa.....250 mg

CONTENIDO

1 frasco ampolla

CONSERVACION

En su envase original a temperatura menor a 30 °C, protegido de la luz.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 39.143

Laboratorio LKM S.A.
 Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
 Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
 Elaborado en: Villegas 1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Marcela Yanina Sanchez
 Farmacéutica
 M.N. 15879
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

Dra PATRICIA E. RUTOVICZ
 APODERADA
 LABORATORIO LKM S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

DOXOCRIS 10

DOXOCRIS 50

DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg Y 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

ADVERTENCIAS

1. Se producirá una necrosis tisular severa en caso de que tuviese lugar alguna extravasación durante la administración del medicamento. Doxorubicina no debería ser administrada por vía intramuscular o subcutánea.
2. La toxicidad miocárdica manifestada en su forma más severa debido a una insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente fatal puede producirse ya sea durante la terapia o bien transcurridos varios meses después de la finalización de la misma. El grado de probabilidad de desarrollo de una función miocárdica afectada en base a la existencia de un índice combinado de signos, síntomas y declinación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es estimado del 1% al 2% correspondiente a una dosis acumulativa total de 300 mg/m² de Doxorubicina; del 3% al 5% cuando se administra una dosis de 400 mg/m²; del 5% al 8% cuando se administra una dosis de 450 mg/m² y del 6% al 20% al administrarse una dosis de 500 mg/m² del medicamento. El riesgo de que se desarrolle un trastorno congestivo cardíaco se incrementa con rapidez a medida que van aumentando las dosis acumulativas de Doxorubicina, siendo la dosis administrada superior a los 450 mg/m². Asimismo, esta toxicidad puede producirse cuando se administran dosis acumulativas inferiores en aquellos pacientes que fueron sometidos a una previa irradiación mediastínica o que están siendo tratados con una terapia concurrente a base de Ciclofosfamida o bien en aquellos pacientes que han evidenciado antecedentes de insuficiencia cardíaca.
3. Las dosis deberían reducirse en aquellos pacientes con trastornos en la función hepática.
4. Leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo Doxorubicina. La ocurrencia de leucemias secundarias refractarias es más común cuando esas drogas son utilizadas en combinación con agentes

Marcela Yanina Sánchez
Farmacéutica
M.N. 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.Dra PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

sg

antineoplásicos destructores del DNA, cuando los pacientes han sido tratados previamente con drogas citotóxicas en altas dosis, o cuando las dosis de antraciclinas han sido aumentadas. La frecuencia de desarrollo de leucemias relacionadas con la terapia fue estimada en un estudio clínico de 1474 pacientes afectados de cáncer de mama que recibieron tratamiento adyuvante que incluía Doxorubicina. El riesgo estimado de desarrollar una leucemia relacionada al tratamiento a los 10 años fue de 2,5% para 810 pacientes que recibieron radioterapia más quimioterapia y de 0,64% para 664 pacientes que sólo recibieron quimioterapia. El riesgo general para la población estudiada total fue estimado en 1,5% a los 10 años. Los pacientes pediátricos también están en riesgo de desarrollar LMA secundaria.

5. Las dosis deberían reducirse en aquellos pacientes con trastornos en la función hepática.
6. Asimismo, puede observarse una mielosupresión severa.
7. Doxorubicina debería ser administrada sólo bajo la supervisión de un profesional médico idóneo en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

DOXOCRIS 10/Doxorubicina 10 mg Inyectable Liofilizado

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato.....	10 mg
Manitol.....	50 mg
Lactosa.....	50 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyectables.....	5 ml
----------------------------	------

DOXOCRIS 50/Doxorubicina 50 mg Inyectable Liofilizado

Cada frasco ampolla contiene:

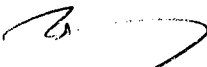
Doxorubicina Clorhidrato.....	50 mg
Manitol.....	250 mg
Lactosa.....	250 mg

CODIGO ATC

L01DB01

Handwritten signature

sg


 Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
 AFODERAS
 LABORATORIO LKM S.A.


 Marcela Yanina Sanchez
 Farmacéutica
 M.N. 15879
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES Y USO

Doxorubicina ha sido utilizada exitosamente para producir regresión en las enfermedades neoplásicas diseminadas tales como: leucemia linfoblástica, leucemia mieloblástica aguda, "tumor de Wilms", neuroblastoma, sarcoma de partes blandas y sarcoma óseo, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma transicional de las células de la vejiga, carcinoma de la glándula tiroides, carcinoma gástrico, "enfermedad de Hodgkin", linfoma maligno y carcinoma broncogénico, en las cuales se ha comprobado que el tipo histológico de las células más pequeñas es el que mejor responde comparado con otros tipos de células analizados. Doxorubicina está indicada formando parte de una terapia adyuvante en mujeres que presentan una evidencia del compromiso de los ganglios linfáticos axilares luego de la resección de un cáncer de mama.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Farmacología Clínica

El efecto citotóxico de Doxorubicina sobre las células malignas así como los efectos tóxicos ejercidos por esta droga sobre los diferentes órganos guardan una estrecha relación con la intercalación de la base del nucleótido y con la actividad sobre la doble capa lipídica de la membrana celular propia de la Doxorubicina. La intercalación se caracteriza por inhibir la replicación y posterior acción del ADN y de las polimerasas del ARN.

En apariencia, la interacción de Doxorubicina con la topoisomerasa II destinada a formar complejos con clivaje de ADN constituye un importante mecanismo de la actividad citotóxica de Doxorubicina. El enlace de la membrana celular provocado por Doxorubicina puede efectuar una variedad de las funciones celulares. La reducción enzimática del electrón de Doxorubicina por parte de una determinada variedad de oxidasas, reductasas y deshidrogenadas genera la aparición de especies sumamente reactivas, incluyendo el radical libre hidroxilo (-OH). La formación del radical libre se ha visto implicada en la cardiotoxicidad de Doxorubicina por intermedio de la reducción del Cu (II) y Fe (III) en el nivel celular.

As

sg

Dra PATRICIA F. RUTOWICZ
 APODERADA
 LABORATORIO LKM S.A

Marcela Yanina Sanchez
 Farmacéutica
 M.N. 15879
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

Estudios en animales han demostrado la existencia de actividad sobre un espectro de tumores experimentales, inmunosupresión, propiedades carcinogénicas en roedores, inducción de una variedad de efectos tóxicos, incluyendo una demorada y progresiva toxicidad cardíaca, mielosupresión en todas las especies y atrofia ante todos los tests en ratas y perros.

Estudios farmacocinéticos, determinados en pacientes con diversos tipos de tumores que estaban sometidos a una terapia con la aplicación de un único o de varios agentes, han probado que Doxorubicina sigue una distribución multifásica luego de una inyección intravenosa. La vida media distributiva inicial es de alrededor de 5 minutos y sugiere una pronta captación tisular de Doxorubicina, mientras que el lento proceso de eliminación de los tejidos se ve reflejado por una vida media terminal de 20 a 48 horas. Los volúmenes de distribución a estado constante exceden de 23 a 30 l/kg y son indicativos de la extensiva captación de la droga en los tejidos. El clearance plasmático se sitúa en el rango entre los 8 a 20 ml/min/kg y resulta ser predominante debido al metabolismo y a la excreción biliar. Cerca del 40% de la dosis aparece en la bilis a los 5 días de administrado el medicamento, mientras que sólo el 5 al 12% de la droga y sus correspondientes metabolitos aparecen en la orina durante el mismo lapso de tiempo. La unión de Doxorubicina y su principal metabolito (Doxorubicinol) con las proteínas plasmáticas es de alrededor del 74% al 76%, resultando ser independiente de la concentración plasmática de Doxorubicina que llega hasta los 2 mM.

La reducción enzimática en la posición 7º y el clivaje del azúcar daunosamina produce aglicones que están acompañados por la formación de radicales libres, los cuales pueden contribuir a la actividad cardiotoxica de Doxorubicina. Desde el punto de vista de la frecuencia o índice de formación, la distribución de Doxorubicinol en los pacientes es limitada. La vida media terminal de Doxorubicinol es similar a aquella de Doxorubicina. Los valores relativos de Doxorubicinol, comparados con los de Doxorubicina varían entre los valores de 0,4 a 0,6. Menos del 3% de la dosis administrada fue recuperada en la orina como Doxorubicinol transcurridos 7 días.

En lo referente a la farmacocinética de Doxorubicina y su principal metabolito Doxorubicinol, la literatura médica no ofrece ninguna información con respecto a las diferencias de sexo entre los pacientes estudiados.

En cuatro pacientes quedó demostrada la existencia de una farmacocinética dosis dependiente en el caso de Doxorubicina en el margen de dosis de 30 a 70 mg/m².

El clearance sistémico de Doxorubicina es significativamente menor en mujeres obesas con un aumento superior al 130% con respecto de su peso ideal. Por

sg

Dr. PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

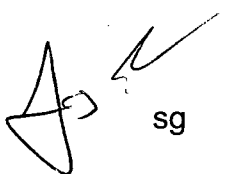
otra parte, se observó una significativa reducción en los valores del clearance, sin registrarse ningún cambio en el volumen de distribución en el caso de aquellos pacientes obesos cuando se procedió a compararlos con los pacientes normales con un aumento inferior al 115% con respecto al peso ideal.

El clearance de Doxorubicina y Doxorubicinol también fue reducido en aquellos pacientes con trastornos en la función hepática. Doxorubicina se excretó en la leche de una paciente en etapa de lactancia con una concentración pico en la leche transcurridas 24 horas de iniciado el tratamiento de alrededor de 4,4 veces más que la correspondiente concentración plasmática. Doxorubicina fue detectable en la leche hasta transcurridas 72 horas luego de la terapia con una dosis de 70 mg/m^2 administrada a través de una infusión intravenosa de 26 horas. Transcurridas 24 horas, la concentración pico de Doxorubicinol en la leche fue de 0,2 mM, mientras que la curva ABC, transcurridas hasta 24 horas, resultó ser de 16,5 mM/hr. La curva ABC para Doxorubicina fue de 9,9 mM/hr.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La administración cuidadosa de Doxorubicina servirá para reducir la posibilidad de tener que recurrir a una infiltración perivenosa. Asimismo, puede disminuir la probabilidad de reacciones locales, tales como urticaria y formación de estrías eritematosas. Administrada Doxorubicina por vía intravenosa, puede observarse extravasación con o sin el acompañamiento de sensación de dolor producto de una inyección subcutánea o de una sensación de ardor, incluso si la sangre retorna adecuadamente durante la aspiración de la aguja de la infusión. Si se observan cualquiera de los signos o síntomas propios de la extravasación, la inyección o infusión debe concluirse de inmediato y reiniciarse en otra vena. Si hay sospecha de extravasación, habrá que aplicar hielo intermitentemente en el sitio afectado durante 15 minutos 4 veces por día durante 3 días. El beneficio de la administración local de los medicamentos no ha quedado claramente establecido. Debido a la naturaleza progresiva de las reacciones de extravasación, se recomienda consultar al médico cirujano o cirujano plástico. La aparición de dolor y la formación de vesículas y/o ulceración, son indicios de la necesidad de cirugía de escisión, seguida de un injerto cutáneo.

El cronograma de dosificación más habitual cuando se procede a administrar una dosis única es el de 60 a 75 mg/m^2 a través de una única inyección intravenosa administrada a intervalos de 21 días. Los pacientes con escasas reservas de células en médula ósea, debido a su avanzada edad o a una



sg

Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
AFIDERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

terapia anterior o a una infiltración neoplásica, deberían recibir dosis más reducidas.

Doxorubicina ha sido concurrentemente empleada junto con otros agentes quimioterapéuticos aprobados. Existen algunas evidencias que ponen de manifiesto que las combinaciones de agentes quimioterapéuticos resultan mucho más efectivas que la administración de un único agente para tratar algunas enfermedades. Aún debe determinarse cuáles son los beneficios y riesgos que ofrece una terapia de esta naturaleza. Administrado este medicamento en combinación con otras drogas quimioterapéuticas, la dosis habitual es de 40 a 60 mg/m², a través de una única inyección intravenosa fundamentalmente a intervalos de 21 a 28 días.

La dosis de Doxorubicina debería reducirse en caso de registrarse una hiperbilirrubinemia, tal como se ilustra a continuación:

Concentración de Bilirrubina Plasmática (mg/dl)	Reducción de la dosis (%)
1,2-3,0	50
3,1-5,0	75

Instrucciones en materia de reconstitución: Los frascos de Doxorubicina conteniendo 10 y 50 mg deberán reconstituirse con 5 y 25 ml, respectivamente, de una inyección de Cloruro Sódico al 0,9%, según las normas de la USP, o agua bidestilada estéril apirógena para obtener una concentración final de 2 mg/ml de Clorhidrato de Doxorubicina.

En caso de utilizarse para la reconstitución agua para inyectable, es necesario realizar una inmediata dilución a una concentración menor a 0.4 mg/ml de Doxorubicina con solución de cloruro de sodio 0.9% o solución de glucosa 5% para obtener así una solución isotónica.

Se deberá extraer un volumen adecuado de aire del frasco durante el procedimiento de reconstitución para evitar una excesiva acumulación de presión. No se recomienda el uso de diluyentes bacteriostáticos.

Luego de agregar el compuesto diluyente deberá agitarse el frasco tratando de disolver bien el contenido. La solución reconstituida permanece estable a temperatura ambiente, durante 7 días y en condiciones luminosas normales. Refrigerada (a una temperatura entre los 2°C y 8°C) esta solución permanecerá estable durante 15 días. Debe evitarse toda exposición directa a la luz solar. Descartar por completo aquel contenido no utilizado correspondiente a los frascos de dosis única de 10 y 50 mg.

sg

Dra. PATRICIA F. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.A. 45879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Resulta recomendable que las dosis de Doxorubicina se administren lentamente a través de una infusión intravenosa de Cloruro Sódico al 0,9% o una inyección de Dextrosa al 5%.

El tubo de aplicación debería agregarse a una aguja tipo "Butterfly" insertada preferentemente en una vena de gran dimensión. En lo posible, evitar aplicar en venas situadas sobre articulaciones o sobre aquellas extremidades comprometidas con un drenaje venoso o linfático.

La frecuencia de administración depende del tamaño de la vena y de la dosis administrada. No obstante, la dosis debería administrarse en no menos de 3 a 5 minutos. La aparición de estrías eritematosas locales a lo largo de la vena, así como el rubor facial, son indicios de una administración demasiado rápida del medicamento. Una sensación de ardor o aquella propia de la aplicación subcutánea pueden ser indicativas de una infiltración perivenosa. En tal caso, debería optarse por concluir la infusión y reiniciarla sobre otra vena. Una infiltración perivenosa puede tener lugar sin que se evidencie dolor alguno.

No debería mezclarse Doxorubicina junto con Heparina o Fluorouracilo ya que, según ciertos informes, estas drogas pueden ser incompatibles debido a que puede producirse un precipitado. Hasta que no se dispongan de datos específicos de compatibilidad, no se recomienda que Doxorubicina se administre con otras drogas. Las soluciones alcalinas pueden hidrolizar la Doxorubicina. Deberá evitarse el contacto con aluminio.

Los productos derivados de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas o de decoloración, antes de proceder a administrar el medicamento en tanto y en cuanto la solución y el envase así lo permitan.

Manipuleo y eliminación del producto: se han reportado reacciones cutáneas asociadas con Doxorubicina. En caso de que la piel entre en contacto accidentalmente con la droga, debe lavarse la zona con abundante agua tibia y jabón. Si los ojos también se vieran comprometidos, deberán usarse técnicas de irrigación estándar de inmediato. Se recomienda el uso de anteojos, guantes y vestimenta de protección mientras se administra el medicamento.

Deberán considerarse los procedimientos destinados a una correcta manipulación y eliminación de las drogas anticancerígenos. No obstante, no existe ningún acuerdo general acerca de que todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o adecuados.

sg

Dr. PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
N.º 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

CONTRAINDICACIONES

No debería iniciarse ninguna terapia con Doxorubicina en aquellos pacientes con marcada mielosupresión inducida por un tratamiento previo con otros agentes antitumorales o por radioterapia. El tratamiento con Doxorubicina está contraindicado en aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento previo con dosis acumulativas de Doxorubicina, Daunorubicina, Idarubicina y/u otras antraciclina y antracenos.

ADVERTENCIAS

Debe prestarse especial atención a la cardiotoxicidad inducida por Doxorubicina. Una toxicidad miocárdica irreversible manifestada en su forma más severa por insuficiencia cardíaca congestiva peligrosos para la vida o fatales, puede tener lugar ya sea durante la terapia o bien transcurridos varios meses, o incluso años, después de la finalización de la misma. El grado de probabilidad de desarrollo de una función miocárdica afectada en base a la existencia de un índice combinado de signos, síntomas y declinación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es estimado del 1% al 2% correspondiente a una dosis acumulativa total de 300 mg/m² de Doxorubicina; del 3% al 5%, cuando se administra una dosis de 400 mg/m²; del 5% al 8% cuando se administra una dosis de 450 mg/m² y del 6% al 20% al administrarse una dosis de 500 mg/m² del medicamento, administrada a través de la inyección de un bolo una vez cada 3 semanas.

Según una revisión retrospectiva realizada por Von Hoff y col., se reportó que el grado de probabilidad de desarrollo de un trastorno congestivo cardiaco resultó ser de 5 sobre un total de 168 pacientes (es decir, el 3%) cuando se administra una dosis acumulativa de Doxorubicina de 430 mg/m², siendo de 8/110 (es decir, el 7%) con una dosis de 575 mg/m² y de 3/14 pacientes (21%) con una dosis de 728 mg/m². La incidencia acumulativa de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fue del 2,2%. En un estudio prospectivo de Doxorubicina administrada en combinación con Ciclofosfamida, Fluorouracilo y/o Vincristina en pacientes con cáncer de mama o con cáncer de células pequeñas del pulmón, la incidencia acumulativa de un trastorno congestivo cardíaco resultó ser del 5% al 6%.

La probabilidad de una ICC, una vez administradas diversas dosis acumulativas de Doxorubicina fue del 1,5% administrados 300 mg/m²; del 4,9% con 400 mg/m²; 7,7% con 450 mg/m² y del 20,5% luego de administrarse la dosis de 500 mg/m². Puede observarse cardiotoxicidad, cuando se opta por

sg

Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 45873
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

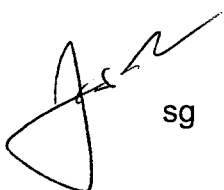
administrar dosis bajas, en aquellos pacientes que fueron sometidos a una previa irradiación mediastínica, o a una terapia concurrente con Ciclofosfamida, o que son de edad avanzada.

Según otros datos, se ha notado que la enfermedad cardíaca preexistente constituye un co-factor para que aumente el riesgo de una cardiotoxicidad producida por Doxorubicina. En estos casos la toxicidad cardíaca puede producirse cuando se administran dosis más bajas que las acumulativas recomendadas de Doxorubicina. Ciertos estudios han sugerido que la administración concomitante de Doxorubicina y los fármacos bloqueadores del canal de calcio puede también aumentar el riesgo de que se registre cardiotoxicidad por efecto de Doxorubicina.

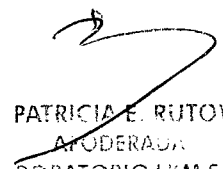
Asimismo, deberá tenerse en cuenta cuál es la dosis total de Doxorubicina administrada a un paciente en particular, o bien el curso empleado por la terapia concomitante con otros compuestos relacionados, como por ejemplo Daunorubicina, Idarubicina y Mitoxantrona. Transcurridos varios meses, o incluso años, luego de producida la discontinuación de la terapia con Doxorubicina, pueden registrarse casos de cardiomiopatía y/o trastornos congestivos cardíacos.

El riesgo de que se presente una ICC y otras manifestaciones agudas producto de la cardiotoxicidad por efecto de Doxorubicina en niños puede ser igual o menor que en adultos. Los niños parecen estar en riesgo particular de desarrollar una demorada toxicidad cardíaca ya que la cardiomiopatía inducida por Doxorubicina dificulta el crecimiento miocárdico a medida que los pacientes pediátricos maduran, lo que posiblemente conduzca a un posterior desarrollo de una ICC durante los primeros años de la adultez. Tanto como el 40% de los niños pueden presentar disfunción cardíaca subclínica y del 5 al 10% de los niños pueden desarrollar un trastorno congestivo cardíaco en un seguimiento a largo plazo. Esta tardía toxicidad cardíaca puede estar relacionada con la dosis de Doxorubicina. Cuanto más dure la etapa de seguimiento, mayor será el incremento de la frecuencia por la cual se detectan estos trastornos. El tratamiento de la insuficiencia congestiva cardíaca inducida por Doxorubicina incluye el uso de digitálicos y diuréticos luego de la administración de los reductores de carga, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECA), así como una dieta alimenticia con bajo contenido de sal y reposo absoluto.

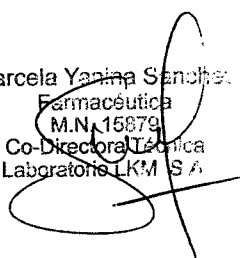
Un tratamiento de esta naturaleza puede aliviar los síntomas y mejorar la condición funcional del paciente.



sg



Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A



Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A

Monitoreo de la función cardíaca: En pacientes adultos, la toxicidad cardíaca grave puede producirse de manera precipitada sin que existiere ningún antecedente ni cambios en los resultados del ECG. La cardiomiopatía inducida por el consumo de antraciclinas por lo general se encuentra asociada con cambios histopatológicos muy característicos en una biopsia endomiocárdica (biopsia EM) y con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), según los resultados obtenidos de una angiografía y de un electrocardiograma a partir de los valores de la línea basal registrados con anterioridad al tratamiento adoptado.

No obstante, no se demostró que el monitoreo de la fracción de eyección sirva para llegar a predecir en qué momento un determinado paciente está acercándose a la dosis acumulativa máxima de Doxorubicina tolerable. En tal sentido, la función cardíaca debería ser cuidadosamente monitoreada durante el transcurso del tratamiento en cuestión a fin de minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se recomienda una evaluación cardíaca de la línea basal realizada con un ECG, la LVEF y/o electrocardiograma (ECHO) en especial en aquellos pacientes con factores de riesgo para la toxicidad cardíaca incrementada (ello implica la presencia de antecedentes de enfermedades cardíacas, irradiación mediastínica o una terapia concurrente con Ciclofosfamida).

Deberían obtenerse evaluaciones posteriores en una dosis acumulativa de Doxorubicina de, al menos, 400 mg/m² y periódicamente, a partir de ese momento, durante el transcurso de la terapia en cuestión.

Los niños se encuentran en un estado de riesgo incrementado ante la posibilidad de desarrollo de una cardiotoxicidad con posterioridad a la administración de Doxorubicina y, por lo tanto, resulta recomendable una periódica evaluación cardíaca de seguimiento destinada a monitorear esta cardiotoxicidad demorada.

En adultos, una reducción del 10 % en la LVEF por debajo del límite inferior de una LVEF de valor normal o absoluto de 45% o una reducción del 20% en la LVEF en cualquier nivel es indicativo de un deterioro de la función cardíaca.

En niños, el deterioro de la función cardíaca durante, o una vez completa la terapia con Doxorubicina registró una caída en la reducción fraccional por un valor absoluto de ≥ 10 unidades porcentuales, o por debajo del 29% y una reducción en la LVEF de 10 unidades porcentuales, o un LVEF situado por debajo del 55%. En general, si los mejores resultados indican un deterioro de la función cardíaca asociada con Doxorubicina, el beneficio de la terapia continuada deberá ser objeto de una exhaustiva evaluación contra el riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

sg
 sg

Dr. PATRICK E. RUTOWSKI
 APODERADA
 LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
 Farmacéutica
 M.N. 15879
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

Se han reportado casos de arritmias agudas, riesgosas para la vida del paciente. Estos trastornos ocurren durante o dentro de un par de horas, luego de haberse administrado Doxorubicina.

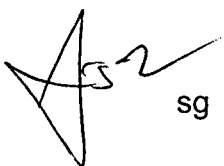
Existe una elevada incidencia de depresión de la médula ósea, fundamentalmente de leucocitos, la cual requiere un cuidadoso monitoreo hematológico. Siguiendo el cronograma de dosis recomendado, la leucopenia por lo general resulta transitoria, alcanzando su nadir transcurridos de 10 a 14 días luego del tratamiento, registrándose la recuperación habitualmente hacia el día 21. Por lo general, durante el desarrollo del tratamiento, al administrarse las dosis habituales de Doxorubicina, se aguarda un recuento de leucocitos tan bajo como el de $1000/\text{mm}^3$. Asimismo, deberían monitorearse los recuentos de eritrocitos y de plaquetas ya que también pueden presentar valores reducidos. En tal sentido, la toxicidad hematológica puede llegar a exigir una disminución o suspensión de la dosis o bien una demora en el desarrollo de la terapia con Doxorubicina. La mielosupresión severa persistente puede resultar en una superinfección o hemorragia.

La Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerígenas. Así, se reportaron exacerbación de cistitis hemorrágica inducida por efecto de la Ciclofosfamida y un aumento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina. Del mismo modo, se reportó una incrementada toxicidad inducida por radiación que afecta el miocardio, mucosa, piel e hígado, por efecto de la administración de Doxorubicina.

Debido a que el metabolismo y la excreción de Doxorubicina se producen predominantemente a través de la ruta hepatobiliar, esta toxicidad ante las dosis de Doxorubicina puede verse incrementada por la existencia de una disfunción hepática. Por lo tanto, antes de proceder a aplicar una dosis determinada, se recomienda evaluar la función hepática a través de test convencionales de laboratorio, tales como SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Se han visto casos de colitis necrotizante manifestada por tiflitis (inflamación cecal), materia fecal con sangre e infecciones severas y hasta fatales, asociados con una combinación de Doxorubicina, administrada por vía intravenosa, diariamente durante 3 días y Citarabina, administrada por infusión continua diaria durante el transcurso de 7 o más días.

Administrada Doxorubicina por vía IV puede observarse extravasación con o sin el acompañamiento de sensación de dolor producto de una inyección subcutánea o de una sensación de ardor, incluso si la sangre retorna durante la aspiración de la aguja de la infusión. Si se observan cualquiera de los signos o


sg

Dr. PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15979
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

síntomas propios de la extravasación, la inyección o infusión debe concluirse de inmediato y reiniciarse en otra vena.

Embarazo. Categoría D.

No se ha establecido el grado de seguridad que brinda Doxorubicina, administrada a embarazadas. Se ha comprobado que Doxorubicina es embriotóxica y teratogénica en ratas y embriotóxica y provocadora de abortos en conejos. No se llevaron a cabo estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. En caso de que debiera administrarse Doxorubicina durante el embarazo, o si la paciente cree que está embarazada durante el desarrollo de la terapia, debería evaluarse el estado en que se encuentra esa paciente en lo referente al riesgo potencial al que está expuesto el feto. Debería aconsejarse a las mujeres propensas a quedar embarazadas que tomen sus precauciones mientras están bajo tratamiento con Doxorubicina.

PRECAUCIONES

Generalidades

Doxorubicina no es un agente antimicrobiano.

Información para pacientes

La Doxorubicina se caracteriza por impartir una coloración roja a la orina durante 1 o 2 días de iniciada la administración del medicamento. Deberá informarse a los pacientes que esto se producirá durante el transcurso de la terapia activa.

Interacciones con otras drogas

Según la literatura médica, se han observado en humanos interacciones entre la Doxorubicina y las siguientes drogas: Ciclosporina puede inducir un estado de coma o convulsiones; Fenobarbital aumenta la eliminación de Doxorubicina; Estreptozocina puede inhibir el metabolismo hepático, mientras que la administración de vacunas vivas a pacientes inmunosuprimidos, incluyendo aquellos que padecen una quimioterapia citotóxica, puede ser riesgosa. Asimismo, en la literatura médica puede hallarse información sobre interacciones potenciales vinculadas con otras drogas.

sg

Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Paclitaxel: Dos estudios publicados informaron que la administración inicial de Paclitaxel en infusión a lo largo de 24 horas seguida de una administración de Doxorubicina a lo largo de 48 horas resultó en una reducción importante en el clearance de Doxorubicina con más episodios neutropénicos profundos y de estomatitis que la secuencia reversa de administración.

Progesterona: En un estudio publicado, se administró progesterona intravenosamente en pacientes con enfermedades en estado avanzado (ECOG PS <2) a dosis altas (hasta 10 g a lo largo de 24 horas) concomitantemente con una dosis fija de Doxorubicina (60 mg/m²) en bolo. Se observó aumento de neutropenia y trombocitopenia inducidas por Doxorubicina.

Verapamil: Un estudio de los efectos del Verapamil sobre la toxicidad aguda de la Doxorubicina en ratones reveló concentraciones máximas iniciales más altas de Doxorubicina en el corazón con una mayor incidencia y gravedad de los cambios degenerativos en el tejido cardíaco, lo que dio por resultado un grado de supervivencia menor.

Ciclosporina: La adición de Ciclosporina con Doxorubicina puede resultar en aumentos del AUC tanto para la Doxorubicina como para el Doxorubicinol posiblemente debido a la reducción en el clearance de la droga parenteral y a una reducción del metabolismo del Doxorubicinol. Existen informes que sugieren que la adición de Ciclosporina con Doxorubicina resulta en una toxicidad hematológica más profunda y prolongada que la Doxorubicina sola. También se han descrito episodios de coma y/o convulsiones.

Test de Laboratorio

El tratamiento inicial con Doxorubicina requiere una observación del paciente y un monitoreo periódico del recuento de células sanguíneas, tests de función hepática y una LVEF.

Tal como ocurre con otras drogas de naturaleza citotóxica, Doxorubicina puede inducir el "síndrome de lisis tumoral" e hiperuricemia en pacientes que evidencian tumores de rápido crecimiento. Las medidas de apoyo y farmacológicas adecuadas para el caso pueden impedir o aliviar esta complicación.

sg

Dra PATRICIA E. RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.

No se han realizado estudios formales de carcinogenicidad a largo plazo con Doxorubicina. Tanto Doxorubicina como los compuestos relacionados lograron demostrar propiedades mutagénicas y carcinogénicas cuando se testearon en modelos experimentales (incluyendo sistemas de bacterias, células mamarias en cultivos y ratas hembra raza Sprague-Dawley).

Los posibles efectos adversos sobre la fertilidad en machos y hembras, en humanos o en animales experimentales no fueron objeto de una evaluación apropiada. En ratas y perros se observó atrofia testicular.

Se ha reportado la infrecuente ocurrencia de una variante de leucemia no-linfocítica aguda relacionada con quimioterapia, una vez transcurridos un par de años luego del tratamiento con múltiples drogas sobre algunas neoplasias. Entre tales drogas, en algunas oportunidades, se encontrada Doxorubicina. No se ha determinado cuál es el verdadero papel desempeñado por Doxorubicina.

Embarazo. Categoría D.

Mujeres en etapa de lactancia

Debido al potencial de producir diversas reacciones adversas en los lactantes como consecuencia de la administración de Doxorubicina debería informarse a las madres que discontinúen la lactancia mientras están bajo tratamiento con Doxorubicina.

Uso en pacientes pediátricos

Los pacientes pediátricos corren mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad demorada. Se recomiendan evaluaciones cardíacas periódicas de seguimiento para monitorear esta cardiotoxicidad demorada.

La Doxorubicina, como un componente de los regímenes intensivos de quimioterapia administrados en pacientes pediátricos, puede contribuir a la falla de crecimiento prepubertad. También puede contribuir al daño gonadal, que normalmente es transitorio.

REACCIONES ADVERSAS

Las toxicidades limitantes de la dosis de Doxorubicina son la mielosupresión y la cardiotoxicidad.

AKS
sg

Dra PATRICIA E. RUTOWICZ
APOYADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.V. 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Otras reacciones reportadas fueron las siguientes:

- *Cardiotoxicidad*
- *Cutáneas:* En la mayoría de los casos, se observa una alopecia completa reversible. La hiperpigmentación en las matrices de las uñas y arrugas o pliegues dérmicos, fundamentalmente en niños y onicólisis han sido objeto de informes en un par de casos. Asimismo, con la administración de Doxorubicina se registra una reincidencia de reacciones cutáneas como producto de una radioterapia previa.
- *Gastrointestinales:* Se han observado náuseas y vómitos agudos con frecuencia y pueden ser severos. Estos trastornos pueden ser aliviados mediante terapia antiemética. Mucositis (estomatitis y esofagitis) puede ocurrir de 5 a 10 días luego de iniciada la administración del medicamento. El efecto puede ser severo, el cual conduce a la ulceración y, así, representa un sitio de origen para infecciones severas. El régimen de dosis consistente en la administración de Doxorubicina durante el transcurso de 3 días consecutivos, resulta en una mayor incidencia y severidad de mucositis (puede ocurrir ulceración y necrosis del colon, especialmente el ciego, lo cual conduce a hemorragia o infecciones posiblemente fatales). Esta reacción ha sido reportada en pacientes con leucemia no linfocítica aguda tratados con un curso de 3 días de duración a base de Doxorubicina, combinada con Citarabina. En ocasiones, se reportaron casos de anorexia y diarrea.
- *Vasculares:* Se reportó fleboesclerosis, en especial cuando se han utilizado venas muy pequeñas o una misma vena para aplicar el medicamento en reiteradas oportunidades. El rubor facial puede ocurrir si la inyección es administrada con demasiada rapidez.
- *Locales:* Si durante la administración del medicamento se produjere extravasación de Doxorubicina, ocurrirán celulitis grave, vesicación y necrosis tisular. Además, se reportó la formación de estrías eritematosas a lo largo de la vena próxima al sitio donde se aplicó la inyección.
- *Hematológicas:* En muy pocos pacientes, concurrentemente tratados con Doxorubicina en asociación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, se observó leucemia mieloide secundaria aguda, con o sin fase preleucémica. Estos casos podían tener un período de latencia breve (de 1 a 3 años).

sg

Dra. PATRICIA ERUTOWICZ
AFODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

Marcela Yajina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

- *Reacciones de hipersensibilidad:* En ocasiones, se reportaron fiebre, escalofríos y urticaria. También puede ocurrir anafilaxis. Se reportó un caso de aparente sensibilidad de cruzamiento con Lincomicina.
- *Otras reacciones adversas informadas:* raramente, conjuntivitis y lagrimeo.

SOBREDOSIS

La sobredosis aguda con Doxorubicina incrementa el efecto tóxico de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el seguimiento del paciente severamente mielosuprimido con internación y administración de antibióticos, transfusiones de plaquetas y tratamiento sintomático de mucositis. Puede considerarse el uso del factor de crecimiento hematopoyético. La dosis acumulativa de Doxorubicina aumenta el riesgo de cardiomiopatía y del trastorno congestivo cardíaco resultante. El tratamiento consiste en el manejo vigoroso del trastorno congestivo cardíaco con preparados de compuestos digitálicos, diuréticos y reductores de carga posterior como, por ejemplo, IECAs.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION

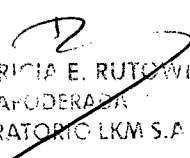
En su envase original a temperatura menor a 30 °C, protegido de la luz.

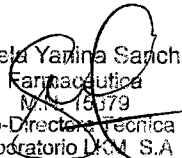
PRESENTACION

DOXOCRIS 10: Envases conteniendo 1 frasco ampolla y 1 ampolla solvente
DOXOCRIS 50: Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


Dra. PATRICIA E. RUTKIEWICZ
AFODERADA
LABORATORIO LKM S.A.


Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 15579
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.


sg

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 39.143

Laboratorio LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.

Elaborado en: Villegas 1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: marzo 2012

Marcela Yanina Sanchez
Farmacéutica
M.N. 45879
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
AFODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

sg