

cloridrato de doxorrubicina

DCB 03229

Medicamento genérico Lei nº. 9.787, de 1999

10 mg ou 50 mg

Uso intravenoso ou intravesical**Uso adulto e pediátrico****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Pó liófilo para solução injetável: embalagens com 1 frasco-ampola.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 10 mg contém:

Cloridrato de doxorrubicina10 mg

Excipiente* q.s.p.....60 mg

Excipiente: lactose

Cada frasco-ampola de 50 mg contém:

Cloridrato de doxorrubicina50 mg

Excipiente q.s.p.....300 mg

*Excipiente: lactose***INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

Cuidados de armazenamento: mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz. A solução reconstituída é quimicamente estável quando armazenada por até 7 dias à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas, é recomendado que a solução reconstituída seja armazenada entre 2 e 8 °C, protegida da luz e seja utilizada em 24 horas após a reconstituição. O contato acidental com a pele ou os olhos deverá ser tratado imediatamente por lavagens abundantes com água e sabão (vide “Posologia – Medidas de Proteção”).

Prazo de validade: o prazo de validade é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação, e encontra-se impresso na embalagem externa do produto, juntamente com o número do lote. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**CARACTERÍSTICAS**

Cloridrato de doxorrubicina é um antibiótico antitumoral antraciclínico isolado de culturas de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Este produto é solúvel em água para injeções e em solução salina fisiológica.

Propriedades farmacodinâmicas

As propriedades citotóxicas da doxorrubicina sobre as células malignas e os efeitos tóxicos em vários organismos parecem estar relacionados à intercalação dos seus anéis planos entre os pares de bases nucleotídicas. A intercalação ao DNA inibe a replicação nucleotídica e pode

desencadear quebra do DNA pela topoisomerase-II, originando distúrbios sérios na estrutura terciária do DNA. A capacidade da doxorubicina de se ligar à membrana celular pode afetar uma variedade de funções. A doxorubicina também parece estar envolvida nas reações de oxidação/redução, com a produção de radicais livres altamente reativos e altamente tóxicos. Células tratadas com doxorubicina têm manifestado alterações nas características morfológicas associadas à apoptose, o que pode ser um dos mecanismos de ação da doxorubicina.

Propriedades farmacocinéticas

A doxorubicina é ativa durante todo o ciclo celular, inclusive a interfase. Tecidos de rápida proliferação, como os tecidos tumorais (mas também a medula óssea, mucosa gastrointestinal e oral e folículos capilares) são os mais sensíveis aos efeitos antiproliferativos da doxorubicina.

A doxorubicina não é absorvida pelo trato gastrointestinal. Uma vez que o fármaco é irritante para os tecidos, deve ser administrado por via intravenosa. A passagem da doxorubicina para a circulação sistêmica por via intravesical é mínima. A doxorubicina apresenta curta meia-vida inicial (cerca de 5 minutos) e volume de distribuição no estado de equilíbrio de 20 a 30 l/kg, não atravessando a barreira hematoencefálica em quantidades detectáveis. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 74 a 76% e não é dependente da concentração plasmática acima de 2 µM.

A doxorubicina é metabolizada principalmente pelo fígado. O seu principal metabólito é o 13-OH-doxorubicinol, que possui um certo grau de atividade antitumoral. Após a administração IV, os níveis plasmáticos de doxorubicina seguem um declínio multifásico, com uma meia-vida terminal de 20 a 48 horas. A meia-vida terminal do 13-OH-doxorubicinol é similar à da doxorubicina. A depuração plasmática varia de 8 a 20 ml/min/kg e se deve principalmente ao metabolismo e à excreção biliar.

Aproximadamente 40% da dose administrada é recuperada na bile ou fezes em 5 dias; 5% a 12% do fármaco e seus metabólitos aparecem na urina durante o mesmo período.

Dados de segurança pré-clínicos

A DL50 da doxorubicina foi cerca de 21,9; 12,5 e 2,0 mg/kg para camundongos, ratos e cães, respectivamente. Os principais órgãos-alvo após dose única foram o sistema hemolinfopoiético e, especialmente em cães, o trato gastrointestinal. Outros órgãos afetados foram os rins, fígado e órgãos reprodutores masculino e feminino. A doxorubicina foi cardiotoxicidade em todas as espécies laboratoriais testadas. Foi genotóxica na maioria dos testes in vitro ou in vivo realizados, tóxica a órgãos reprodutores, embriotóxica em ratos e coelhos e teratogênica em ratos. Observou-se atrofia dos testículos em ratos e cães, além de mielossupressão em todas as espécies animais testadas. Não há informações sobre a administração de doxorubicina durante os períodos peri e pós-natal. A doxorubicina, como outras antraciclina e fármacos citotóxicos, é carcinogênica em ratos.

INDICAÇÕES

Cloridrato de doxorubicina tem sido usado com êxito para produzir regressão em várias neoplasias, tais como carcinoma da mama, pulmão, bexiga, tireóide e ovário; sarcomas ósseos e dos tecidos moles; linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin; neuroblastoma; tumor de Wilms; leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloblástica aguda. Cloridrato de doxorubicina tem proporcionado resultados positivos nos tumores superficiais da bexiga por administração intravesical após ressecção transuretral. Outros tumores sólidos têm respondido também, mas o estudo destes até o presente momento é muito limitado para justificar indicações específicas.

CONTRAINDICAÇÕES

Cloridrato de doxorubicina é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à doxorubicina, outras antraciclina, antracenedionas ou a qualquer componente da fórmula. É contraindicada também a pacientes com mielossupressão persistente ou estomatite grave de tratamentos citotóxicos anteriores e a pacientes já tratados com as doses cumulativas recomendadas de doxorubicina, daunorubicina, idarubicina ou outras antraciclina ou antracenedionas (Vide “Advertências e Precauções”).

Cloridrato de doxorubicina é contraindicado na presença de infecções generalizadas, na insuficiência hepática grave, histórico atual ou prévio de arritmias graves ou insuficiência miocárdica grave, infarto do miocárdio recente.

As contra-indicações para o uso intravesical são: tumores invasivos que tenham penetrado a parede da bexiga, infecções urinárias, inflamação da bexiga, problemas de cateterização (por exemplo, devido a tumores intravesicais extensos).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

O tratamento com cloridrato de doxorubicina deve ser realizado somente sob supervisão de profissionais médicos com experiência em terapia citotóxica.

Os pacientes devem se recuperar de toxicidades agudas (tais como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infecções generalizadas) de tratamentos citotóxicos prévios antes de iniciarem o tratamento com cloridrato de doxorubicina.

O clearance sistêmico de doxorubicina é reduzido em pacientes obesos - por exemplo, > 130% do peso corpóreo ideal (vide "Posologia"). Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados se tratados com altas doses desse fármaco.

Função Cardíaca

A cardiotoxicidade é um risco do tratamento com antraciclinas que pode se manifestar por eventos iniciais (isto é, agudos) ou tardios (isto é, retardados). (vide "Reações Adversas").

A função cardíaca deve ser avaliada antes do paciente ser submetido ao tratamento com cloridrato de doxorubicina e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca (ICC) grave. Deve-se monitorar a Função Ventricular Esquerda através de angiografia com radionucleotídeo ou ecocardiografia, especialmente para pacientes com fatores de risco aumentados para a cardiotoxicidade. Determinações repetidas da FEVE devem ser realizadas, particularmente com doses cumulativas mais altas de antraciclina. A técnica usada na avaliação cardíaca deve ser consistente durante o acompanhamento. O cloridrato de doxorubicina deve ser interrompido ao primeiro sinal de disfunção cardíaca.

Estima-se que a probabilidade de prejuízo da função miocárdica varie de 1 a 20% dependendo da dose cumulativa total de doxorubicina (intervalo entre 300 mg/m² a 500 mg/m²). A probabilidade de desenvolvimento de ICC varia de 3 a 21% e depende da dose cumulativa de doxorubicina (de 430 a 728 mg/m²). A incidência cumulativa de ICC foi de 2,2%. Em doses cumulativas de 300 mg/m², a probabilidade de ICC é estimada em 1 a 2% e aumenta lentamente até 450 a 550 mg/m². Acima desta dose o risco de ICC aumenta agudamente, levando a recomendação de não se exceder a dose cumulativa de 550 mg/m².

Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular ativa ou não, radioterapia prévia ou concomitante em região mediastínica/pericardíaca, terapia prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas e uso concomitante de outros fármacos com capacidade de reduzir a contratilidade cardíaca. A monitoração da função cardíaca deve ser particularmente rigorosa em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles com fatores de risco. No entanto, a cardiotoxicidade com a doxorubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas independentemente da presença de fatores de risco cardíacos.

É provável que a toxicidade da doxorubicina e outras antraciclinas ou antracenedionas seja aditiva.

Toxicidade hematológica

A exemplo do que ocorre com outros agente citotóxicos, a doxorubicina pode produzir mielossupressão. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia com cloridrato de doxorubicina, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos. Leucopenia reversível, dose-dependente e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica da doxorubicina, constituindo a toxicidade aguda limitante da dose mais comum desse fármaco. A leucopenia e a neutropenia alcançam um nadir, na maioria dos casos, entre o 10º e 14º dia após a administração do fármaco; ocorre normalização da contagem de glóbulos brancos/neutrófilos, na maioria dos casos, até o 21º dia. Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As conseqüências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecção, sépsis, choque séptico, hemorragia, hipóxia tecidual ou morte.

Carcinogênese, mutagênese e distúrbio da fertilidade

A doxorubicina foi genotóxica em uma bateria de testes in vivo e in vitro. Um aumento da incidência de tumores mamários foi relatada em ratos, e uma tendência a atraso ou parada de maturação folicular foi observada em cadelas.

Em mulheres, a doxorubicina pode causar infertilidade durante o período de administração do fármaco. A doxorubicina pode causar amenorréia. A ovulação e a menstruação parecem retornar após o término da terapia, embora menopausa prematura possa ocorrer.

A doxorubicina foi tóxica a órgãos reprodutivos em estudos com animais, produzindo atrofia testicular, degeneração difusa dos túbulos seminíferos e hipospermia.

A doxorubicina é mutagênica e pode induzir dano cromossômico em espermatozóides. A oligospermia ou azoospermia pode ser permanente; no entanto, foi relatado em alguns casos, normalização da contagem de espermatozóides. Isso pode ocorrer após vários anos do término da terapia. Homens submetidos ao tratamento com cloridrato de doxorubicina devem utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Gastrintestinal

A doxorubicina é emetogênica. A mucosite/estomatite geralmente aparece no início do tratamento com o fármaco e, se grave, pode progredir em poucos dias para úlceras de mucosa. A maioria dos pacientes se recupera desse evento adverso até a terceira semana de terapia.

Função hepática

A principal via de eliminação da doxorubicina é o sistema hepatobiliar. Os níveis de bilirrubina sérica total devem ser avaliados antes e durante o tratamento com cloridrato de doxorubicina. Pacientes com bilirrubina elevada podem apresentar clearance mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses menores são recomendadas a esses pacientes (vide "Posologia"). Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber cloridrato de doxorubicina (vide "Contra-indicações").

Efeitos no local de infusão

Fleboesclerose pode resultar da infusão do fármaco em vaso de pequeno calibre ou de infusões repetidas na mesma veia. Seguir os procedimentos de administração recomendados pode minimizar o risco de flebite/tromboflebite no local de infusão (vide "Posologia").

Extravasamento

O extravasamento de doxorubicina durante a administração intravenosa pode produzir dor local, lesões teciduais graves (vesicação, celulite grave) e necrose. Caso ocorram

sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de cloridrato de doxorubicina, a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Outros

Observou-se exacerbação da cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida e aumento da hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina. A toxicidade do miocárdio, mucosas, pele e fígado, induzida pela irradiação, é aumentada com a administração da doxorubicina. Pacientes pediátricos recebendo doxorubicina concomitantemente à actinomicina-D manifestaram uma recidiva de pneumonia aguda em tempos variados após a irradiação local.

Colite necrosante manifestada por inflamação do ceco, fezes sanguinolentas e infecções severas e por vezes fatais foram associadas com uma combinação de doxorubicina administrada por via intravenosa por 3 dias e citarabina administrada por infusão diária por mais de 7 dias.

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, tromboflebite e fenômenos tromboembólicos, incluindo embolia pulmonar (fatal em alguns casos), foram coincidentemente relatados com o uso de doxorubicina.

A doxorubicina pode induzir à hiperuricemia devido ao extenso catabolismo das purinas que acompanha a rápida lise de células neoplásicas induzida pelo fármaco (síndrome de lise tumoral). Níveis séricos de ácido úrico, potássio, cálcio, fosfato e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial. Hidratação, alcalinização urinária e profilaxia com alopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

Os pacientes devem ser advertidos de que a doxorubicina pode conferir uma coloração avermelhada à urina até 1-2 dias após a administração.

A doxorubicina não tem ação antimicrobiana.

Advertências e precauções adicionais para outras vias de administração

Via intravesical: a administração de cloridrato de doxorubicina, por via intravesical, pode produzir sintomas de cistite química (por exemplo, disúria, poliúria, noctúria, estrangúria, hematúria, desconforto vesical, necrose da parede vesical) e constrição da bexiga. Atenção especial é necessária para problemas de cateterização (por exemplo, obstrução uretral devido a tumores intravesicais de grande volume).

Via intra-arterial: a administração intra-arterial de cloridrato de doxorubicina (embolização arterial transcater) pode ser empregada na terapia local ou regional de carcinoma hepatocelular primário ou metástases hepáticas. A administração intra-arterial pode produzir (adicionalmente à toxicidade sistêmica qualitativamente similar àquela observada com a administração intravenosa de doxorubicina) úlceras gastroduodenais (provavelmente devido ao refluxo de fármacos na artéria gástrica) e estreitamento dos ductos biliares devido à colangite esclerosante induzida por fármaco. Essa via de administração pode levar à necrose disseminada do tecido perfundido.

Uso em crianças

As crianças apresentam risco aumentado de desenvolverem cardiotoxicidade tardia. É recomendado acompanhamento com avaliação periódica das funções cardíacas para monitorização dessa cardiotoxicidade. A doxorubicina, como componente de regimes quimioterápicos intensivos a pacientes pediátricos, pode contribuir com a falência de crescimento pré-puberal. Pode também contribuir com prejuízo das gônadas, o que é geralmente temporário.

Uso durante a gravidez

A segurança do uso de doxorubicina durante a gravidez não foi estabelecida. A doxorubicina é embriotóxica e teratogênica em ratos e embriotóxica e induz aborto em coelhos (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se a doxorubicina for administrada durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante a terapia, a paciente deve ser advertida sobre os potenciais danos ao feto. Mulheres em idade fértil que tenham de se submeter à terapia com doxorubicina devem ser advertidas e evitarem a gravidez durante o tratamento.

Uso durante a lactação

A doxorubicina é secretada no leite materno. As mulheres não devem amamentar enquanto estiverem em tratamento com cloridrato de doxorubicina.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A doxorubicina pode ser associada a outros fármacos antineoplásicos. Ao utilizá-la como parte de esquemas quimioterápicos que combinem fármacos de efeitos farmacológicos semelhantes (por exemplo, citotoxicidade), é provável que ocorra toxicidade aditiva.

Esta toxicidade aditiva deve ser levada em consideração especialmente com relação à medula óssea e a efeitos gastrintestinais (vide “Advertências e Precauções”). O uso concomitante de doxorubicina com outros fármacos considerados cardiotoxicos (por exemplo, fluoruracila e/ou ciclofosfamida), bem com o uso concomitante de outros componentes cardioativos (por exemplo, bloqueadores do canal de cálcio), necessitam atenção particularmente rígida sobre a função cardíaca durante a terapia. A doxorubicina é amplamente metabolizada pelo fígado; qualquer medicamento concomitante que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia e/ou a toxicidade da doxorubicina.

REAÇÕES ADVERSAS

As toxicidades dose-limitantes da terapia são a mielossupressão e a cardiotoxicidade.

Cardiotoxicidade: a cardiotoxicidade antraciclina-induzida pode se manifestar por eventos do tipo agudo ou tardio. A cardiotoxicidade aguda da doxorubicina consiste principalmente em taquicardia sinusal e anormalidades no EGC. Contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueios atrioventricular e do feixe atrioventricular também foram observados. Com exceção das disritmias cardíacas malignas, esses efeitos não são geralmente preditivos de desenvolvimento de cardiotoxicidade tardia subsequente, são raramente de importância clínica e não são considerados indicação para suspensão do tratamento. A cardiotoxicidade tardia é dose-cumulativa dependente e é representada por uma cardiomiopatia característica que clinicamente é manifestada por sintomas/sinais de disfunção ventricular/ICC – como dispnéia, edema pulmonar, edema gravitacional (por exemplo, tornozelo), hepatomegalia, ascite, efusão pleural, ritmo de galope. A cardiotoxicidade tardia se envolve principalmente durante o curso da terapia com doxorubicina ou em até 2-3 meses após a terapia, mas ocorreram eventos tardios (muitos meses e anos após o término da terapia). Efeitos subagudos tais como pericardite/miocardite também foram observados.

Reações cutâneas e de hipersensibilidade: alopecia completa e reversível na maioria dos casos tratados. Eritemas (com administração rápida), hiperpigmentação da pele e unhas e hipersensibilidade à pele irradiada (“radiation recall reaction”), pregas dérmicas primariamente em crianças e onicólise também podem ocorrer. Urticária e anafilaxia têm sido observadas; os sinais/sintomas dessas reações podem variar de “rash” cutâneo e prurido à febre, arrepios e choque. Relatou-se também síndrome de mão-pé e um caso de aparente hipersensibilidade cruzada com lincomicina.

Toxicidade gastrintestinal: náusea e vômitos agudos ocorrem frequentemente, podem ser graves, levando à desidratação e são amenizados pela terapia antiemética. Mucosite (estomatite e esofagite) pode ocorrer cerca de 5-10 dias após a administração. As

manifestações clínicas da mucosite incluem dor e sensação de queimação, eritema, erosões ulcerativas, sangramento. Os efeitos podem ser graves, levando à ulceração e necrose do cólon, especialmente o ceco, representando um sítio de origem de infecções graves. A estomatite geralmente aparece logo após a administração e, se grave, pode progredir à ulceração de mucosa, a maioria dos pacientes se recupera desse efeito adverso na terceira semana de tratamento. O esquema de dosagem em que doxorrubicina é administrada em três dias consecutivos causa uma incidência e gravidade maiores de mucosite. Anorexia, diarreia e dor abdominal têm sido ocasionalmente relatadas.

Efeitos no local de injeção: estria eritematosa pela veia infundida é comum e pode ocasionar flebite local ou tromboflebite. Pode ocorrer fleboesclerose por administração em vaso pequeno ou por aplicações repetidas na mesma veia. No caso de extravasamento perivenoso ocorrem dor local, celulite grave, vesicação, lesões teciduais graves e necrose (vide “Posologia”).

Efeitos hematológicos/Medula óssea: as manifestações predominantes da toxicidade de doxorrubicina são a leucopenia e granulocitopenia (neutropenia), representando a toxicidade aguda dose-limitante do fármaco (vide “Advertências e Precauções”). Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As conseqüências clínicas da toxicidade hematológica e sobre a medula óssea da doxorrubicina podem ser febre, infecção, septicemia, choque séptico, hemorragia, hipóxia tecidual ou morte. Antibióticos por via intravenosa devem ser administrados no caso de neutropenia febril. Raramente foi relatada leucemia mielóide aguda secundária, com ou sem fase pré-leucêmica raramente em pacientes tratados concomitantemente com doxorrubicina e agentes antineoplásicos que causam dano ao DNA. Essas leucemias podem apresentar curto período de latência (1-3 anos).

Efeitos neurológicos: neurotoxicidade periférica na forma de distúrbios sensoriais loco-regionais têm sido relatados em pacientes tratados com doxorrubicina por via intra-arterial, principalmente na combinação com cisplatina. Foi relatada tontura em um paciente recebendo uma dose muito alta de doxorrubicina (2 a 3 vezes a dose recomendada) em combinação com alta dose de ciclofosfamida.

Outras reações adversas: ocorrem raramente conjuntivite e lacrimejamento. Outras reações adversas incluem mal-estar/astenia e hiperuricemia. Amenorréia e azoospermia também podem ocorrer. A administração da doxorrubicina por via intravesical pode acarretar aumento da cistite química e da constrição da bexiga, além de hematúria, ardor e dor na bexiga e na uretra, disúria e micção freqüente. Essas reações são habitualmente de intensidade moderada e de curta duração.

INSTRUÇÕES DE PREPARO

Administração

Doxorrubicina não é ativa por via oral e não deve ser administrada por via intramuscular ou intratecal. Sua administração deve ser feita somente por injeção intravenosa ou, no caso de tratamento loco-regional de tumores, por infusão intra-arterial lenta ou por administração tópica intravesical por meio de um cateter. Cloridrato de doxorrubicina deve ser dissolvido em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou em água estéril para injeções. **A concentração recomendada é de 2 mg/ml.** É recomendado que a administração por via intravenosa seja feita através do tubo de um equipo de infusão de cloreto de sódio a 0,9%, independentemente do gotejamento, após a verificação de que a agulha está corretamente na veia. Essa técnica diminui o risco de extravasamento perivenoso do medicamento e permite a lavagem da veia após a administração.

Se ocorrerem sinais ou sintomas de extravasamento, a injeção ou infusão deve ser imediatamente interrompida e a pele deve ser lavada copiosamente com água morna e sabão. Se houver suspeita de extravasamento, a aplicação intermitente de gelo no local por 15 minutos, 4 vezes ao dia pode ser útil. O uso de luvas e vestuário próprio para proteção é recomendado durante a preparação e administração do fármaco.

No caso de terapia intravesical, cloridrato de doxorubicina deverá ser dissolvido em água para injetável à temperatura ambiente; a concentração recomendada é de 1 mg/ml. Após a introdução do solvente, o conteúdo do frasco-ampola dissolver-se-á, agitando suavemente o frasco-ampola, sem inversão, dentro de 30 segundos. Tem sido demonstrado que a administração de uma dose única a cada três semanas reduz muito o efeito tóxico desagradável representado pelas mucosites; por outro lado, dividindo a dose em três dias sucessivos (20-25 mg/m² em cada dia), consegue-se eficácia maior mesmo à custa de toxicidade mais elevada. A dose deve ser reduzida em pacientes que tenham sido tratados anteriormente com outros citotóxicos e em pacientes idosos. As regiões periuretrais devem ser completamente lavadas tanto durante a instilação como imediatamente após a eliminação da solução pela bexiga.

Os pacientes pediátricos e seus familiares e/ou cuidadores devem ser advertidos no sentido de prevenir o contato com a urina ou outro fluido corporal, utilizando luvas, por pelo menos 5 dias após cada tratamento.

Estabilidade das soluções reconstituídas

A solução reconstituída é quimicamente estável quando armazenada por até 7 dias à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e em contato com luz artificial normal. De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas, é recomendado que a solução reconstituída seja armazenada entre 2°C e 8 °C, protegida da luz e seja utilizada em 24 horas após a reconstituição.

Conservação

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz.

POSOLOGIA

Via intravenosa: a dose é habitualmente calculada com base na área de superfície corpórea. Quando usada como agente antitumoral isolado, a dose recomendada nos adultos é de 60-70 mg/m², a cada três semanas. Por outro lado, quando usada em associação a outros agentes antitumorais, a dose de doxorubicina deverá ser reduzida para 25-50 mg/m², a cada três semanas.

Se a função hepática se apresentar insuficiente, a dose de doxorubicina será reduzida de acordo com a tabela seguinte:

Níveis de Bilirrubina Sérica	Retenção BSP	Dose Recomendada
1,2-3,0 mg/100 ml	9 – 15%	50% da dose normal
> 3,0 mg/100 ml	> 15%	25% da dose normal

A dose cumulativa de doxorubicina por via intravenosa, independentemente do plano de dosagem, não deve ultrapassar 550 mg/m² de área de superfície corpórea.

Apesar da excreção renal baixa, insuficiência moderada da função renal não requer habitualmente uma redução da dose recomendada.

Via intravesical: cloridrato de doxorubicina é usado por administração intravesical no tratamento do carcinoma monocítico, tumores papilares da bexiga e carcinoma in situ. Porém, esta via não é utilizada no tratamento de tumores invasivos que tenham penetrado na parede da bexiga. A dose recomendada para tratamento tópico intravesical é de 50 mg por instilação, a ser administrada com intervalos variáveis de 1 semana a 1 mês. Após a instilação completa, os pacientes devem ser rotacionados até 90 a cada 15 minutos. Dependendo se o tratamento for profilático ou curativo, a frequência de administração e a duração do tratamento ficam a critério médico. Para evitar a diluição excessiva pela urina, o paciente deve ser instruído a não ingerir qualquer líquido nas 12 horas que antecedem a instilação. Isto deverá limitar a produção de urina para aproximadamente 50 ml por hora. A exposição à solução medicamentosa durante uma hora é geralmente suficiente e o paciente deve ser instruído no sentido de urinar somente ao término deste período de tempo.

Os pacientes pediátricos e seus familiares e/ou cuidadores devem ser advertidos no sentido de prevenir o contato com a urina ou outro fluido corporal, utilizando luvas, por pelo menos 5 dias após cada tratamento.

Medidas de proteção

São necessárias as seguintes medidas de proteção devido à natureza tóxica desta substância:

- o pessoal deve ser treinado quanto às boas técnicas para diluição e manipulação;
- as profissionais grávidas não devem trabalhar com este medicamento;
- o pessoal que manipula cloridrato de doxorubicina deve usar vestuário de proteção: óculos, avental, luvas e máscaras descartáveis;
- uma área designada deve ser definida para reconstituição (preferivelmente sob sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente descartável, com base de plástico;
- todos os itens utilizados para reconstituição, administração ou limpeza, incluindo as luvas, devem ser colocados em sacos de lixo descartáveis, de risco alto, para incineração em temperatura elevada;
- derramamento ou vazamento deve ser tratado com solução de hipoclorito de sódio diluída (solução a 1%), de preferência por imersão, e depois com água;
- todos os materiais de limpeza devem ser descartados conforme indicado anteriormente;
- o contato acidental com a pele deve ser tratado imediatamente com lavagem abundante com água e sabão, ou solução de bicarbonato de sódio; no entanto, não esfregue a pele com escovas;
- em caso de contato com o(s) olho(s), segure e mantenha levantada a pálpebra do(s) olho(s) afetado(s) e lave com jato de água em quantidade abundante por pelo menos 15 minutos. Procure, então, avaliação médica;
- sempre lave as mãos após a remoção de luvas.

SUPERDOSAGEM

A superdosagem de doxorubicina pode causar efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite), mielossupressão (principalmente leucopenia e trombocitopenia) e alterações cardíacas agudas. O seu tratamento consiste na hospitalização de indivíduos mielossuprimidos, com administração de antimicrobianos, transfusão plaquetária e de granulócitos e tratamento sintomático da mucosite. O uso de fator de crescimento hematopoiético deve ser considerado. A superdosagem crônica com **cloridrato de doxorubicina** aumenta o risco de cardiomiopatia e ICC; o tratamento consiste na administração de digitálicos, diuréticos e inibidores da ECA.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Vide "Precauções e Advertências".

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

Farmacêutica Responsável: Luciana Righetto - CRF/SP 32.968

Cloridrato de doxorubicina 10 mg MS 1.1013.0232.0001-6
Cloridrato de doxorubicina 50 mg MS 1.1013.0232.0002-4

Fabricado por: Laboratórios IMA S.A.I.C.
Ciudad de Buenos Aires - Pcia. De Buenos Aires - Argentina.

Embalado por: Glenmark Generics S.A. – Pilar, Parque Industrial – Buenos Aires, Argetina

Importado por: GLENMARK FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Frei Liberato de Gries, 548 – São Paulo – SP - C.N.P.J. 44.363.661/0001-57

Nº. do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

