

FAULDOXO[®]
(cloridrato de doxorrubicina)

Libbs Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
2mg/mL

FAULDOXO®

cloridrato de doxorrubicina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável com 10 mg de cloridrato de doxorrubicina em cada frasco-ampola (5 mL) ou 50 mg de cloridrato de doxorrubicina em cada frasco-ampola (25 mL). Embalagens contendo 1 frasco-ampola.

USO EXCLUSIVO INTRAVENOSO

USO ADULTO e PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução contém 2 mg de cloridrato de doxorrubicina.

Veículos: cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Regressão de diversas condições neoplásicas, tais como leucemia aguda, tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcomas ósseos e dos tecidos moles, carcinoma de mama, linfomas (tipo Hodgkin e não Hodgkin), carcinoma broncogênico (pulmão), carcinoma de tireoide, hepatomas e carcinoma de ovário.

Também é indicado no tratamento primário do carcinoma não metastático de bexiga (Tis, T1, T2) por administração vesical.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Leucemia linfóide aguda (LLA)

Em estudo clínico realizado em adultos com LLA, Aviles *et al.* (1983) verificaram que o índice de remissão completa (RC) aumentou de 75% (histórico) para 90% quando a doxorrubicina foi combinada ao esquema contendo vincristina e prednisona, aumentando também a sobrevida de menos de 1 ano para uma média de 31 meses.

Ishii *et al.* (1986) realizaram um estudo com oito pacientes pediátricos com LLA refratária à terapia de indução inicial, sendo que quatro estavam em remissão contínua de 4 a 24 meses após o tratamento com citarabina 1 g/m² e doxorrubicina 40 a 60 mg/m²/dose. A remissão ocorreu após dois ou três ciclos com essa terapia e depois foi mantida uma terapia mensal com citarabina. Um paciente em recidiva do sistema nervoso central permaneceu em remissão após dois ciclos com essa terapia. Geralmente, as reações adversas foram leves a moderadas e toleráveis em todas as crianças. Estes dados sugerem que citarabina e doxorrubicina podem ser eficazes no tratamento de todos os pacientes refratários a outros regimes.

- Leucemia mieloide aguda (LMA)

Bern *et al.* (1987) verificaram que para a terapia de indução ou reindução da LMA, a combinação de etoposídeo, citarabina, doxorrubicina e 6-tioguanina foi efetiva, com RC em 85% dos pacientes (29 de 34 pacientes). O índice de RC alcançou 94% (17 dos 18 pacientes) no grupo com 50 anos ou menos e 75% (12 dos 16 pacientes) no grupo acima de 50 anos. A taxa de remissão para LMA foi de 86% (19 dos 22 pacientes) e de 83% para LMA secundária ou recorrente (10 dos 12 pacientes). Este regime terapêutico mostrou-se efetivo para LMA primária ou recorrente.

Peterson *et al.* (1980) realizaram estudo clínico em adultos com doxorrubicina (30 mg/m²), citarabina, 6-tioguanina, prednisona e vincristina, que resultou em RC de 82% dos pacientes recebendo terapia de indução inicial (18 dos 22 pacientes) e RC de 67% dos pacientes submetidos à reindução (12 dos 18 pacientes). O tempo médio para remissão foi de 32 dias.

- Tumor de Wilms

Breslow *et al.* (2004) através de uma análise dos pacientes incluídos no terceiro e quarto *National Wilms Tumor Studies* (NWTS-3 e 4) evidenciaram que para tumores de Wilms estágio III com histologia favorável, a inclusão de doxorrubicina ao esquema com dactinomicina e vincristina (n = 130) em comparação ao esquema de apenas dactinomicina e vincristina (n = 118) apresentou melhora após oito anos no intervalo livre de doença de 74% para 84% e a sobrevida global de 83% para 89%, concluindo que apesar das baixas taxas de insuficiência cardíaca congestiva, a adição de doxorrubicina ao esquema quimioterápico aumentou a sobrevida.

- Neuroblastoma

West *et al.* (1993) relataram aumento da sobrevida em pacientes pediátricos maiores de 1 ano de idade com neuroblastoma estágio III sob tratamento intensivo multimodal. Além da cirurgia e da radioterapia foi utilizada quimioterapia com MADDOC (mecloretamina, doxorrubicina, cisplatina, dacarbazina, vincristina, ciclofosfamida) ou cisplatina + ciclofosfamida para indução seguida por MADDOC. Uma sobrevida livre de evento de 72% foi obtida após acompanhamento médio de 85 meses.

- Sarcoma ósseo

As combinações de tratamento cirúrgico e quimioterápico para sarcoma ósseo permitiram que a sobrevida de cinco anos aumentasse de 10% para aproximadamente 70% em 30 anos, sendo a doxorrubicina o fármaco integrante dos esquemas quimioterápicos para esses sarcomas. Em estudo clínico randomizado, controlado em 407 pacientes com sarcoma ósseo

operável, não metastático, comparando a utilização do esquema doxorrubicina + cisplatina *versus* regime multifármacos envolvendo vincristina, metotrexato, ácido fólico, doxorrubicina, bleomicina, ciclofosfamida e dactinomicina, Souhami *et al.* (1997) demonstraram a não diferença da sobrevida entre os tratamentos, tanto em crianças como em adultos. A quimioterapia foi utilizada no pré e no pós-operatório, em esquemas variados nos dois regimes de tratamento. Em ambos os grupos, as modificações de dose foram feitas com base nas contagens de leucócitos. A sobrevida global foi de 64,9% e de 55,2%; a sobrevida livre de progressão foi de 47,0% e de 43,7%; respectivamente, em três anos e em cinco anos, em ambos os grupos. O esquema mais curto com os dois fármacos foi mais bem tolerado.

– **Sarcoma dos tecidos moles**

Os resultados de um estudo clínico fase II envolvendo 20 pacientes com sarcomas de tecidos moles metastáticos e/ou avançado, realizado por Palumbo *et al.* (1998) indicaram que o tratamento com uma combinação de vincristina, doxorrubicina (adriamicina) e ciclofosfamida (VAC) alternando com ifosfamida e etoposídeo (IE) produziu um índice de resposta global de 45% (duas completas; sete respostas parciais). Entre os pacientes não tratados anteriormente (n = 8) este regime quimioterápico alternado alcançou um índice de resposta global de 75%. A principal toxicidade dose-limitante foi a mielossupressão (leucopenia, neutropenia). O tempo médio de sobrevida foi de 10 meses (intervalo de 4 a 26 meses) em todo o grupo e de 14 meses (intervalo de 9 a 26 meses) nos pacientes responsivos.

Em três estudos de avaliação da doxorrubicina como adjuvante para tratamento do sarcoma de tecido mole agressivo, Ettinghausen *et al.* (1986) e Lerner *et al.* (1987) não observaram diferenças significantes quanto ao controle da doença local, sobrevida livre de metástase, sobrevida livre da doença ou sobrevida global. Entretanto, um subgrupo de pacientes com sarcomas de tronco apresentou melhora na sobrevida livre da doença.

– **Carcinoma de mama**

Em um estudo randomizado com 1355 mulheres com câncer de mama, Gianni *et al.* (2005) avaliaram se a eficácia da doxorrubicina seguida por CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila) pode melhorar com a adição de paclitaxel, como adjuvante ou terapia sistêmica primária.

O esquema doxorrubicina + paclitaxel seguido por CMF foi considerado viável, seguro e bem tolerado, sendo que na terapia sistêmica primária foi permitida a realização de cirurgia conservadora em grande parte das pacientes (65% *versus* 34%, $p < 0,0001$).

Como verificado por Blajman *et al.* (1999), Colozza *et al.* (1996), Skeel (1991) e Holleb *et al.* (1991), os índices de resposta de 60% a 80% foram alcançados em quimioterapia combinada com ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila e prednisona (CMFP); fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC); ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CAP), enquanto que o uso de agentes isolados como doxorrubicina, ciclofosfamida ou metotrexato produziram índices de resposta de 20% a 40%.

Bonadonna *et al.* (1995) concluíram que em mulheres com envolvimento nodal extensivo, a quimioterapia sequencial com quatro ciclos de doxorrubicina seguida por oito ciclos de CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoruracila) foi superior a terapia alternada de dois ciclos de CMF com um ciclo de doxorrubicina, totalizando doze ciclos.

Segundo Ferriere *et al.* (1997) o resultado do tratamento de 326 mulheres com câncer de mama em estágio II utilizando o esquema AVCF (doxorrubicina, vincristina, 5-fluoruracila e ciclofosfamida) pós-cirúrgico foi de que após 15 anos a sobrevida livre da doença foi de 54% e sobrevida global foi de 58%. Em um acompanhamento médio de 130 meses, mais da metade das pacientes permaneceu viva e livre da doença.

Rahman *et al.* (1999) analisaram os dados de 1581 pacientes com câncer de mama metastático (CMM) tratados no “M.D. Anderson Cancer Center – EUA” (entre 1973 e 1982) com quimioterapia contendo doxorrubicina que revelaram uma resposta completa de 16,6% e resposta parcial de 48,5%; a média de sobrevida livre de progressão (SLP) e a média de sobrevida global (SG) foram, respectivamente, de 11,5 e 21,3 meses. Os pacientes que alcançaram resposta completa tiveram uma média de SLP e SG de 22,2 e 41,8 meses, respectivamente, enquanto os pacientes com resposta parcial tiveram 14 e 24,6 meses, respectivamente. Os principais esquemas usados foram: 1) FAC (fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida); 2) VAC + 5-fluoruracila e metotrexato; 3) FAI (5-fluoruracila, doxorrubicina e ifosfamida); ou 4) As combinações quimioterápicas anteriores com bacilo de Calmette-Guerin, levamisol, vitamina E ou terapia hormonal.

Em um estudo clínico de Magalhaes-Silverman *et al.* (1997) observaram 21 pacientes com câncer de mama metastático usando quimioterapia tratados em dois ciclos quimioterapia em alta dose seguida de doxorrubicina pós-transplante. O esquema de tratamento foi de alta dose de ciclofosfamida seguida por fator estimulante de colônia de granulócito, coleta de células-tronco, ciclofosfamida, tiotepa e carboplatina (CTCb) com resgate hematopoiético e três ciclos de doxorrubicina. Do total de pacientes, 16 completaram a terapia planejada, sendo que a toxicidade gastrointestinal e a febre neutropênica foram as mais comuns observadas. O índice de resposta global foi de 81%, com 43% de resposta parcial e 38% de resposta completa. A sobrevida livre de progressão estimada após 2 anos nos pacientes que alcançaram uma resposta completa era de 58% e a média estimada da sobrevida livre de progressão de 13,4 meses.

– **Linfoma de Hodgkin**

Cabrera *et al.* (2007) analisaram um estudo realizado no Chile entre 1988 e 2003 com 682 pacientes maiores de 15 anos com diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Os pacientes foram submetidos a diferentes esquemas de tratamento: radioterapia (RT); C-MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e dacarbazina) + RT; C-MOPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e dacarbazina/doxorrubicina, bleomicina e vimblastina) + RT; NOVP (mitoxantrona, vincristina, vimblastina e prednisona) + RT; ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) + RT; C-MOPP + RT + C-MOPP; C-MOPP/ABVD; C-MOPP/ABV e ABVD. O acompanhamento médio foi de 127, 95, 87, 72 e 50 meses para C-MOPP, RT, C-MOPP/ABV, NOVP e ABVD, respectivamente. Os resultados

dos estudos com doxorubicina (C-MOPP/ABVD, C-MOPP/ABV e ABVD) foram comparáveis e atingiram alto controle do tumor e sobrevida global tanto nos estágios iniciais quanto nos avançados.

Em um estudo clínico fase III de pacientes com linfoma de Hodgkin estágio IA a IIA, Press *et al.* (2001) verificaram que o intervalo livre de doença (ILD) e a resposta global melhoraram significativamente com a inclusão de três ciclos de doxorubicina e vimblastina à terapia com irradiação de linfóide subtotal (ILS). Após um seguimento médio de 3 anos, o ILD para o grupo de quimioterapia + ILS foi de 94% comparado a 81% do grupo com somente ILS ($p < 0,001$). No grupo de quimioterapia + ILS, 80 dos 147 pacientes alcançaram uma resposta, enquanto que no grupo com somente ILS, 69 de 148 alcançaram ($p = 0,004$) resposta. O estudo foi fechado após uma análise interina planejada ter demonstrado que a ILD foi significativamente superior no grupo de pacientes que utilizaram quimioterapia + ILS.

Canellos *et al.* (1992) em estudo randomizado, compararam a efetividade do esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona) com tratamento padrão por mais de 20 anos, com os esquemas ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) e MOPP alternado com ABVD. Foram avaliados 361 pacientes com estadiamento IIA a IV. Os esquemas com ABVD foram superiores ao MOPP isolado em termos de sobrevida livre de recorrência (50% *versus* 36%, em um acompanhamento médio de 14 anos) e o esquema de ABVD isolado foi menos tóxico em comparação aos outros esquemas.

– Linfoma não Hodgkin

Um novo regime de quimioterapia, em estudo realizado por Cartron *et al.* (2001) com 77 pacientes com mais de 60 anos com linfoma não Hodgkin agressivo, obteve índices de respostas global e completa de 66% e 52%, respectivamente. O regime utilizado foi 3 semanas de VAD (vincristina, doxorubicina e dexametasona) e de CHEP (ciclofosfamida, doxorubicina, etoposídeo e prednisona) alternados, sendo realizados quatro ciclos cada. Dois terços dos pacientes receberam oito ciclos de quimioterapia planejados com uma média de intensidade relativa de dose de doxorubicina de 84%. Após 3 anos, a sobrevida livre de evento e a sobrevida global foram de, respectivamente, 33% e 43,5%.

Linch *et al.* (2000), analisando posteriormente o subgrupo de um estudo clínico randomizado com 459 pacientes, verificaram um benefício de sobrevida utilizando PACEBOM (prednisolona, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposídeo, bleomicina, vincristina e metotrexato) em comparação ao esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) para o estágio IV da doença e para os pacientes com menos de 50 anos de idade. Os índices de remissão completa (64% *versus* 57%), e 8 anos de sobrevida global (51% *versus* 41%) e de sobrevida de causa específica (59% *versus* 49%) foram estatisticamente equivalentes nos braços PACEBOM e CHOP, respectivamente. Entre os pacientes com menos de 50 anos, após 8 anos, os índices de sobrevida de causa específica foram de 78% e 55% para PACEBOM e CHOP, respectivamente ($p = 0,0036$). Os números correspondentes ao estágio IV da doença foram de 51% e 30%, respectivamente ($p = 0,02$).

Segundo Klimo e Connors (1985), o regime MACOP-B (metotrexato, ácido folínico, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisona e trimetoprima-sulfametoxazol) produziu resposta completa em 51 dos 61 pacientes (84%) e resposta parcial em dez pacientes (16%) com linfoma difuso de grandes células avançado. Após um seguimento médio de 23 meses, a sobrevida global foi de 76%, com uma sobrevida livre de recidiva de 90% naqueles com resposta completa. Em 1987, estes mesmos pesquisadores observaram que 105 dos 125 pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células, em estágio avançado, que utilizaram o regime MACOP-B reportaram respostas completas.

– Carcinoma broncogênico (pulmão)

The Lung Cancer Study Group (1988) realizou estudo com 172 pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) incompletamente ressecadas, randomizados para receber ou radioterapia pós-operatória exclusiva (RE) ou radioterapia pós-operatória mais quimioterapia com esquema CAP (ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina) por 6 meses. Análise média de 3,7 anos mostrou que o grupo que usou quimioterapia apresentou intervalo livre de doença (ILD) significativamente maior ($p = 0,004$). Essa diferença foi devido ao grupo de pacientes com tumores não escamosos ($p = 0,01$), enquanto no grupo de tumores escamosos apresentou uma tendência, mas não foi significativo ($p = 0,08$). Houve uma diferença de 14% na taxa de sobrevida a favor do grupo que recebeu quimioterapia após um ano da randomização, assim como uma diminuição significativa nas metástases à distância. A sobrevida média para os grupos foi de aproximadamente 17 meses, sendo que 35% estavam vivos após a ressecção.

– Câncer de pequenas células de pulmão avançado (CPCPA)

Tabata *et al.* (2007) realizaram estudo para verificar a eficácia e a segurança da cisplatina (P) e irinotecano (I) (PI) alternando com doxorubicina (A), ciclofosfamida (C) e etoposídeo (E) (ACE) em pacientes com câncer de pequenas células de pulmão avançado (CPCPA). Os pacientes não previamente tratados com ED-SCLC foram selecionados e receberam no primeiro, terceiro e quinto ciclos, PI (P: 60 mg/m² no dia 1; I: 60 mg/m²/d nos dias 1, 8 e 15) enquanto que ACE (A: 50 mg/m² no dia 1; C: 750 mg/m² no dia 1; E: 80 mg/m²/d nos dias 1 a 3) foi dado no segundo, quarto e sexto ciclos. Os ciclos foram repetidos a cada 4 semanas. No final dos seis ciclos, os pacientes que obtiveram resposta completa receberam irradiação craniana. Num total de 28 pacientes, 27 foram avaliados quanto à eficácia e segurança, as respostas incluindo quatro completas (15%) foram observadas em 25 pacientes (93%). A sobrevida média foi de 12,9 meses. A principal toxicidade foi mielossupressão; neutropenia grau 4 e trombocitopenia foram observadas em 89% e 4%, respectivamente. Neutropenia febril ocorreu em 30% dos pacientes, diarreia foi severa (grau 3 ou 4; 4%). Todas as toxicidades foram reversíveis e não houve ocorrência de óbito relacionado ao tratamento. A porcentagem média das doses dadas, relativas às doses projetadas de PI e ACE foram 84,6% e 91%, respectivamente. Os resultados indicaram que o regime PI-ACE apresentou atividade promissora contra o ED-SCLC apresentando toxicidades moderadas.

Em um estudo com 81 pacientes utilizando terapia de combinação para o tratamento de CPCPA, Abratt *et al.* (1995) observaram que o esquema AVE (doxorubicina, vincristina e etoposídeo) foi mais efetivo quando comparado ao esquema CAV (ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina). Os resultados foram: respostas globais de 74% *versus* 61% e respostas completas de 51% *versus* 32%, respectivamente. A média de sobrevida foi de 14,5 meses para o regime AVE e de 12 meses para o regime CAV. A toxicidade também foi menor nos pacientes tratados com o regime AVE.

– **Carcinoma de tireoide**

Matuszczyk *et al.* (2008) avaliaram 22 pacientes com carcinoma do epitélio folicular da tireoide ou medulares, metastáticos e progressivos que foram tratados com doxorubicina. O tratamento consistiu de doxorubicina 15 mg/m², oito ciclos semanais ou 60 mg/m², três ciclos a cada 3 semanas, repetidos uma vez, dependendo da resposta e das reações adversas. Nos pacientes com carcinoma papilífero ou folicular da tireoide, 5% tiveram regressão parcial após 6 meses, 42% tiveram doença estável na média por 7 meses e 53% tiveram progressão contínua em 5 meses. No grupo do carcinoma de tireoide medular, 11% tiveram regressão parcial por 6 meses, seguido por doença estável por 3 meses. A doxorubicina pode ser uma opção quimioterápica válida, especialmente para carcinoma avançado ou metastático do epitélio folicular da tireoide.

– **Hepatoma**

Conforme análise de Pritchard *et al.* (2000) em um estudo internacional com 154 crianças com hepatoblastoma não tratado previamente, a quimioterapia pré-operatória com cisplatina e doxorubicina seguida por ressecção cirúrgica foi associada a 5 anos de sobrevida livre de evento e de sobrevida global (66% e 75%, respectivamente). Das 154 crianças, 82% responderam parcialmente à quimioterapia pré-operatória, sendo que o índice de ressecção completa com hepatectomias parciais e hepatectomias totais/transplante de fígado foi de 77%.

– **Carcinoma de ovário**

Hainsworth *et al.* (1988) realizaram estudo com ciclo de 6 meses do regime H-CAP (hexametilmelamina, ciclofosfamida, cisplatina e doxorubicina), obtendo uma resposta objetiva em 53 dos 55 pacientes (96%) com câncer de ovário avançado. A média de sobrevida foi de 45 meses, com dez pacientes (18%) permanecendo livres de recidiva de 83 a 108 meses após o início da terapia.

– **Tratamento primário do carcinoma não metastático de bexiga (Tis, T1, T2) por administração vesical**

Prieto *et al.* (2002) realizaram estudo prospectivo em 21 pacientes, com idade média de 62 anos com diagnóstico de câncer vesical superficial tratado inicialmente com RTU (ressecção transuretral) que tiveram recidiva após seu tratamento primário (67%), ou que tiveram displasia urotelial ou carcinoma *in situ* (33%). Os tumores vesicais superficiais se caracterizam por uma taxa de recidiva, ocorrendo especialmente dentro dos primeiros anos, sendo um dos maiores dos grupos de alto risco. Há consenso na utilidade do uso de BCG (vacina com *Bacillus Calmette-Guerin*) para diminuir a recorrência tumoral, porém, está associada a outros efeitos adversos significativos. A quimioterapia intravesical com doxorubicina demonstrou utilidade na diminuição da recorrência, com mínimos efeitos adversos. A quimioterapia intravesical com doxorubicina 50 mg/50mL/mês foi utilizada durante 12 meses. Os tumores ressecados foram inicialmente classificados segundo estágio tumoral (Jewett) como A (57%) e desde 1997, foram reclassificados segundo UICC como T1 (9%) e T1b (33%). O grau tumoral era bem diferenciado (57%), moderadamente diferenciado (5%). Foi observada recorrência em dois casos (9,5%), todos dentro do primeiro ano (x = 6 meses) e uma taxa livre de tratamento foi bem tolerada e os efeitos adversos do tratamento foram mínimos. Somente um paciente necessitou redução da dose do quimioterápico devido a uma cistite aguda severa. A terapia intravesical com doxorubicina é efetiva na diminuição em longo prazo da recidiva tumoral em pacientes com tumores de alto risco de recorrência, com incidência de mínimos efeitos adversos, representando uma alternativa de tratamento para pacientes com intolerância à BCG intravesical.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de doxorubicina é um antibiótico antraciclínico citotóxico, utilizado como agente antineoplásico, cujo peso molecular é 543,53.

Seu mecanismo de ação ainda não está bem estabelecido, mas presume-se que esteja relacionado com a sua ligação ao DNA e a inibição da síntese do ácido nucleico, ligação à membrana lipídica celular e interação com a topoisomerase II formando complexos de DNA passíveis de clivagem. Estudos efetuados em cultura de células demonstraram uma rápida penetração na célula e ligação à cromatina perinucleolar, rápida inibição da atividade mitótica e da síntese de ácido nucleico, mutagênese e aberrações cromossômicas. O cloridrato de doxorubicina tem efeitos imunossupressores. Ele inibe a titulação dos anticorpos hemolíticos e hemaglutinantes em rato imunizado com células vermelhas de carneiro. Uma evidência semelhante no homem indica que o cloridrato de doxorubicina é um agente imunossupressor poderoso, mas temporário. Seus efeitos citotóxicos sobre a medula óssea parecem estar relacionados com a sua ação sobre as células mieloides em proliferação. A cardiotoxicidade é provavelmente mediada por diversos mecanismos. Apesar do cloridrato de doxorubicina inibir a síntese de DNA músculo cardíaco em modelos animais, é provável que a cardiotoxicidade não esteja diretamente relacionada à inibição da réplica do músculo cardíaco. Alguns dados sugerem que isto ocorre devido à formação de radicais livres que, de algum modo, danificam o músculo cardíaco. Estes dados também sugerem que a administração concomitante de vitamina E e outros aceptores de radicais livres pode evitar a cardiotoxicidade, em modelos experimentais animais, sem diminuir sua eficácia antitumoral. Estes estudos precisam de confirmação, mas sugerem que é possível separar os efeitos antitumorais do fármaco dos seus efeitos cardiotoxicos acumulativos. A especificidade da toxicidade do cloridrato de doxorubicina parece estar primariamente relacionada à

atividade proliferativa do tecido normal. Deste modo, a medula óssea, o trato gastrointestinal e as gônadas são os principais tecidos atingidos.

A doxorubicina não é indicada para uso por via oral, tendo em vista que menos de 5% do fármaco é absorvido.

Estudos de farmacocinética indicam um rápido *clearance* plasmático e ligação tissular após a administração intravenosa de doxorubicina, tanto normal quanto rádio-marcada. Sua porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas varia de 74% a 76%. O mecanismo e a disposição do fármaco ainda não estão bem definidos. O fármaco é predominantemente metabolizado pelo fígado em doxorubicinol e vários metabólitos aglicônicos. Alguns destes metabólitos são mais citotóxicos que a doxorubicina. Altas concentrações destes metabólitos surgem rapidamente no plasma e passam por uma fase de distribuição com uma meia-vida inicial curta, mas mensurável. O metabolismo pode ser diminuído em pacientes com alteração da função hepática. A biotransformação da doxorubicina e de seus metabólitos segue um padrão farmacocinético trifásico com uma meia-vida de primeira fase de 12 minutos, de segunda fase de 3,3 horas, e uma de terceira fase prolongada de 29,6 horas. A excreção urinária do cloridrato de doxorubicina e de seus metabólitos é prolongada, avaliando-se somente em 5% do fármaco excretado durante os 5 primeiros dias. Aproximadamente 5% da dose administrada são excretadas na bile, sendo os 30% adicionais excretados na bile como conjugados. Na presença de insuficiência hepática a excreção é mais lenta e resulta em retenção e acúmulo no plasma e nos tecidos. A doxorubicina não atravessa a barreira hematoencefálica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Em pacientes com hipersensibilidade à doxorubicina, outras antraciclina, antracenedionas ou a qualquer componente de sua formulação, bem como em pacientes que evidenciaram mielossupressão ou estomatite severa induzidas por um tratamento prévio com outro agente quimioterápico ou por radioterapia; em pacientes com insuficiência cardíaca grave. O uso intravesicular é contraindicado nos seguintes casos: tumores invasivos que tenham penetrado a parede da bexiga; infecções urinárias; inflamação na bexiga; cateterização da bexiga (devido a tumores intravesical massivos); hematuria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cardiotoxicidade: recomenda-se especial atenção à cardiotoxicidade induzida pelo cloridrato de doxorubicina. Embora rara, houve ocorrência de insuficiência ventricular esquerda aguda, particularmente em pacientes que receberam doses acima da dose máxima recomendada de 550 mg/m² de superfície corporal. Em pacientes que tiveram irradiação do mediastino, doses altas e concomitantes de ciclofosfamida ou cardiomegalia hipertensiva, recomenda-se que a dose acumulativa total, durante toda a vida da doxorubicina (incluindo fármacos relacionados, tais como daunorubicina), não exceda 400 mg/m². Insuficiência cardíaca congestiva e/ou cardiomiopatia, geralmente, ocorre num período de 2 meses após o término do tratamento, mas podem ocorrer vários meses após o término do tratamento com o cloridrato de doxorubicina. O choque cardiomiopático tardio foi fatal, em cerca de 60% dos pacientes que desenvolvem esta doença. É mais provável a ocorrência em crianças, idosos, pacientes previamente tratados com radioterapia para o peito, e naqueles pacientes que receberam doses únicas altas e não frequentes. O choque cardiomiopático tardio parece surgir em resposta às situações de estresse (tais como cirurgia, gestação), exercício (levantamento de peso, por exemplo) e infecção viral aguda. A insuficiência cardíaca muitas vezes não reage favoravelmente aos medicamentos ou à terapia física para suporte cardíaco. Um diagnóstico precoce parece ser essencial para um tratamento bem sucedido com digitálicos, diuréticos, dietas hipossódicas e repouso. Toxicidade aguda severa pode ocorrer repentinamente, sem alterações prévias do eletrocardiograma (ECG). Recomenda-se a verificação do ECG antes do início, durante e imediatamente após a administração do fármaco. Alterações transitórias no ECG, tais como aplanamento das ondas, depressão S-T e arritmias são consideradas indicações para a suspensão do tratamento com o cloridrato de doxorubicina. A redução persistente da voltagem da onda QRS é atualmente considerada um pré-indicativo de cardiotoxicidade. Caso isto ocorra, deve ser avaliado se o benefício da continuidade do tratamento se sobrepõe ao risco de provocar dano cardíaco irreversível. A determinação da fração de ejeção ventricular esquerda usando ecocardiografia ou angiografia (MUGA) é mais sensível e específica do que o ECG na avaliação e monitoramento da função cardíaca. A biópsia endomiocárdica é considerada o teste mais efetivo na detecção da cardiopatia induzida por antraciclina, porém, é um procedimento invasivo. Os testes de monitoramento da função cardíaca devem ser empregados de acordo com a seguinte ordem: ECG, determinação da fração de ejeção ventricular esquerda e endomiocárdica. Se o teste indicar a possibilidade de cardiotoxicidade, deve ser avaliado se o benefício da continuidade do tratamento se sobrepõe ao risco de provocar dano cardíaco irreversível. A função cardíaca deve ser rotineiramente avaliada antes do tratamento com o cloridrato de doxorubicina, e monitorada periodicamente durante o tratamento, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de disfunção cardíaca severa. Uma vez que a disfunção pode ser mascarada por uma hipertrofia compensatória, pacientes que apresentaram resultados anormais prévios, devem ser considerados pacientes de risco. A função ventricular esquerda deve ser avaliada após cada dose de cloridrato de doxorubicina que exceda a dose cumulativa de antraciclina de 450 mg/m². O monitoramento da função cardíaca é particularmente importante na presença de qualquer fator de risco adicional, tendo em vista que a toxicidade pode ocorrer em doses pequenas nestes pacientes. Fatores de risco adicional incluem histórico de doença cardiovascular, disfunção cardíaca, terapia prévia ou concomitante com fármacos cardiotoxícos (tais como antraciclina, antracenedionas, ciclofosfamida, 5-fluoruracila), radioterapia prévia do mediastino, idades extremas, doença hepática, hipertermia corporal total, e no gênero feminino (principalmente em crianças). Irradiação para o braço esquerdo parece ser um fator importante de risco de cardiotoxicidade. Tendo em vista que a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina

pode desenvolver-se após o término do tratamento com o fármaco, o monitoramento periódico da função cardíaca, com avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda, deve ser contínuo, durante toda a vida do paciente. Pacientes com histórico de doença cardiovascular somente devem ser tratados com o cloridrato de doxorubicina se o benefício se sobrepuser ao risco para o paciente.

Crianças: a cardiomiopatia induzida pela doxorubicina prejudica o crescimento do miocárdio. Portanto, pacientes pediátricos correm o risco de desenvolver cardiotoxicidade e, possivelmente, insuficiência cardíaca congestiva durante a idade adulta. Recomenda-se um controle periódico nas crianças que foram tratadas com cloridrato de doxorubicina.

Idosos: apesar de não terem sido conduzidos estudos apropriados nesta população, a toxicidade cardíaca pode ser mais frequente em pacientes com 70 anos ou mais. Recomenda-se cautela quanto ao uso em pacientes com reservas inadequadas de medula óssea devido à idade avançada.

Mielodepressão: verifica-se uma alta incidência de depressão da medula óssea, principalmente de leucócitos, requerendo monitoração da função hematológica. Com o esquema posológico recomendado, a leucopenia é geralmente transitória, alcançando o seu nadir em 10 a 14 dias após o tratamento, com recuperação ocorrendo, geralmente, por volta do 21º dia. São esperadas contagens de leucócitos da ordem de 1000/mm³ durante o tratamento com doses recomendadas de cloridrato de doxorubicina. Também devem ser realizadas contagens de leucócitos e plaquetas, uma vez que pode haver depressão destas células. A hematotoxicidade pode requerer redução da dose, suspensão ou postergação do tratamento com o cloridrato de doxorubicina.

Imunossupressão: o cloridrato de doxorubicina é um agente imunossupressor poderoso, mas temporário. Devem ser tomadas medidas apropriadas para evitar infecção secundária. Antes do início do tratamento com o fármaco, devem-se avaliar os riscos e benefícios para o paciente devido aos efeitos imunossupressivos. O cloridrato de doxorubicina deve ser administrado com cautela em pacientes com herpes zoster ou varicela (incluindo exposição recente), tendo em vista o risco de desenvolvimento de infecção severa generalizada. A imunização de pacientes em tratamento com cloridrato de doxorubicina deve ser feita com muita cautela, após avaliação cuidadosa do quadro hematológico do paciente, uma vez que o fármaco pode inibir os mecanismos naturais de defesa. O uso concomitante de cloridrato de doxorubicina com vacinas com vírus vivo pode potencializar a replicação do vírus, aumentando as reações adversas à vacina, e/ou diminuir a resposta imunológica à vacina. O cloridrato de doxorubicina pode também diminuir a resposta imunológica às vacinas com vírus morto. O intervalo entre a descontinuação do tratamento e a restauração da resposta imunológica do paciente depende de muitos fatores. As estimativas variam de 3 meses a 1 ano. Pacientes com leucemia em redução não devem receber vacinas com vírus vivo até 3 meses após o término do último tratamento quimioterápico. Pessoas que estejam em contato com pacientes em tratamento com o cloridrato de doxorubicina, especialmente membros da família, devem postergar a imunização com vacinas pólio oral.

Mielossupressão grave: uma mielossupressão grave e persistente pode resultar em superinfecção ou hemorragia.

Cavidade oral: o efeito depressivo da medula óssea pode ocasionar um aumento na incidência de infecções microbiológicas, cicatrização demorada e sangramento das gengivas. Os pacientes devem ser instruídos a uma higiene oral adequada durante o tratamento, incluindo o cuidado quanto ao uso de creme dental, fio dental e palitos de dente. O tratamento dentário, sempre que possível, deve ser concluído antes do início do tratamento com o fármaco, ou postergado até que a contagem das células sanguíneas retorne ao normal.

Gastrointestinal: o cloridrato de doxorubicina é emetogênico. A mucosite/estomatite, geralmente, aparece no início do tratamento e no caso de agravamento poderá progredir para úlceras de mucosa em poucos dias. A maioria dos pacientes recupera-se deste evento adverso até terceira semana de terapia.

Toxicidade aumentada: foi relatado que o cloridrato de doxorubicina pode intensificar a gravidade da toxicidade das terapias anticancerosas, tais como a cistite hemorrágica provocada pela ciclofosfamida, mucosite, cardiotoxicidade e depressão da medula óssea induzidas pela radioterapia e a hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina.

Função hepática: a principal via de eliminação da doxorubicina é o sistema hepatobiliar. A bilirrubina sérica total deve ser avaliada antes e durante o tratamento. 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 item “8. Posologia e modo de usar”). Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber doxorubicina (vide item “4. Contraindicações”).

Reações no local de injeção: 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 item “8. Posologia e modo de usar”).

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 Fauldoxo®, a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Gerai: o tratamento inicial com o cloridrato de doxorubicina requer uma observação cuidadosa do paciente e uma rigorosa monitoração laboratorial.

Recomenda-se que os doentes sejam hospitalizados, pelo menos durante a primeira fase do tratamento. Antes de cada tratamento com o cloridrato de doxorubicina, e durante intervalos regulares, devem ser realizadas contagens de células sanguíneas e testes de função hepática e cardíaca.

Os pacientes devem ser advertidos de que o cloridrato de doxorubicina pode modificar a coloração da urina para vermelho durante 2 dias após a administração. Esta coloração vermelha não é indicativa de hematúria.

O uso rotineiro do cloridrato de doxorubicina como adjuvante terapêutico em qualquer categoria de tumor não é

recomendado. A atividade do cloridrato de doxorubicina em combinação com outros fármacos é afetada não somente pelo fármaco propriamente dito, mas também pelo esquema de administração.

Uso pediátrico: os esquemas posológicos para adultos podem ser aplicados em pediatria. Recomenda-se o controle periódico da função cardíaca em crianças que foram tratadas com cloridrato de doxorubicina, tendo em vista o risco particular de desenvolverem cardiotoxicidade.

Uso em idosos: recomenda-se que dose total acumulativa de cloridrato de doxorubicina seja limitada a 400 mg/m² de área corporal, em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos e possibilidade de mielossupressão.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: o cloridrato de doxorubicina é metabolizado pelo fígado e excretado na bile. A insuficiência hepática resulta em excreção mais lenta e, conseqüentemente aumento da retenção e acúmulo do fármaco no plasma e nos tecidos, resultando em um aumento da toxicidade. Recomenda-se uma avaliação da função hepática antes da administração de cada dose, através de testes laboratoriais convencionais, tais como AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina e BSB. Nos casos de insuficiência hepática, a dose de cloridrato de doxorubicina deve ser reduzida (vide item “8. Posologia e modo de usar”).

Uso em pacientes com insuficiência renal: o cloridrato de doxorubicina e seus metabólitos são eliminados na urina, porém, não há indicações de que a farmacocinética ou toxicidade do fármaco seja alterada em pacientes com disfunção renal.

Uso em pacientes obesos: o *clearance* sistêmico do cloridrato de doxorubicina tende a estar diminuído em pacientes obesos. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados caso estejam sendo tratados com a dose máxima recomendada de cloridrato de doxorubicina.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução: malignidades secundárias são efeitos posteriores potenciais da maioria dos agentes antineoplásicos, apesar de não estar claro se o efeito está relacionado às suas ações mutagênica ou imunossupressora. O cloridrato de doxorubicina é carcinogênico em animais e potencialmente carcinogênico em humanos. Pode causar infertilidade durante o tratamento, em ambos os sexos. Em mulheres, a ovulação e a menstruação parecem retornar ao normal alguns meses após o término do tratamento e, geralmente, foram acompanhadas de uma fertilidade normal. Em homens, a oligospermia e azospermia podem ser permanentes, apesar da possibilidade de retorno da fertilidade após mais de cinco anos do término do tratamento.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O cloridrato de doxorubicina não deve ser administrado em mulheres grávidas. Mulheres em idade fértil devem ser avisadas para evitar a gravidez enquanto elas, ou seus parceiros, estiverem em tratamento com o cloridrato de doxorubicina, e até 6 meses após o seu término. Ele demonstrou ser embriotóxico e teratogênico em ratas, e embriotóxico e abortivo em coelhos. Estudos em coelhas e ratas revelaram uma diminuição no ganho de peso e uma alta incidência de reabsorção do conceito. Foi encontrado nos tecidos fetais (fígado, rins e pulmões) em concentrações algumas vezes acima da concentração plasmática materna, indicando que o fármaco atravessa a placenta.

Mutagenicidade dose-dependente (evidenciada por aberrações cromossômicas severas) foi relatada *in vitro*.

Lactação: o cloridrato de doxorubicina é excretado no leite materno, porém, dados limitados sugerem que a quantidade do fármaco ativo ingerida pelo lactente é pequena. Entretanto, devido às possíveis reações adversas graves em lactentes durante o tratamento, a amamentação é contraindicada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de doxorubicina pode intensificar a gravidade da toxicidade das terapias anticancerosas, tais como cistite hemorrágica provocada pela ciclofosfamida, mucosite, cardiotoxicidade e depressão da medula óssea induzidas pela radioterapia e a hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina.

- **ciclofosfamida, dactinomicina ou mitomicina:** pode sensibilizar o coração aos efeitos cardiotoxícos do cloridrato de doxorubicina.
- **outros fármacos cardiotoxícos, tais como ciclofosfamidas, mitoxantrona, idarrubicina, daunorrubicina ou epirubicina:** a dose cumulativa de cloridrato de doxorubicina deve ser reduzida.
- **paclitaxel:** foi relatada alta incidência de infarto congestivo do miocárdio.
- **propranolol:** pode aumentar a cardiotoxicidade da doxorubicina, pois ambos os fármacos inibem a coenzima cardíaca mitocondrial Q10.
- **bloqueadores do canal de cálcio:** pode aumentar o risco de cardiotoxicidade.
- **agentes antigota (alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona):** pode elevar a concentração sanguínea de ácido úrico, secundária ao rápido rompimento das células neoplásicas, devendo ser monitorada a concentração plasmática de ácido úrico.
- Uma hidratação adequada pode prevenir o desenvolvimento de nefropatia induzida pelo ácido úrico. Pode ser necessária a alcalinização da urina em alguns casos onde a concentração de ácido úrico esteja elevada.
- Os efeitos leucopênicos, trombocitopênicos e depressivos da medula óssea podem ser aumentados pelo tratamento concomitante ou recente com outros fármacos que causam estes efeitos. Os sintomas podem incluir dermatite severa e/ou mucosite. Pode ser necessária a redução da dose se o cloridrato de doxorubicina for utilizado concomitante ou consecutivamente com outros agentes depressores da medula óssea, incluindo radioterapia.
- **vacinas de vírus vivo:** pode ocorrer potencialização da replicação viral, aumento das reações adversas à vacina, e

/ou diminuição da resposta imunológica.

- **medicamentos hepatotóxicos (altas doses de metotrexato, estreptoizina, por exemplo):** aumento da toxicidade do cloridrato de doxorubicina subsequentemente administrado.
- **fenobarbital:** aumento da eliminação do cloridrato de doxorubicina e diminuição das concentrações plasmáticas de fenitoína.
- **clindamicina:** foram relatadas reações de hipersensibilidade. A possibilidade de sensibilidade cruzada entre antraciclina e clindamicina deve ser considerada.
- **ciclosporina:** neurotoxicidade severa evidenciada por convulsões e/ou coma.
- **citarabina:** colite e necrose.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), protegido da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após diluição em solução fisiológica 0,9% ou em solução glicosada 5%, manter sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) e protegido da luz por até 7 dias.

A solução injetável é límpida, de coloração vermelha e deve estar livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- **Cuidados de administração:** o cloridrato de doxorubicina é administrado lentamente em infusão intravenosa de escoamento livre, contendo solução fisiológica a 0,9% ou solução glicosada a 5%. O tubo deve ser acoplado a um escalpe para acesso venoso tipo “*butterfly*” introduzido em uma veia central de grosso calibre. A velocidade de administração varia de acordo com tamanho da veia e a dose. Entretanto, a dose não deve ser administrada em um intervalo de tempo inferior a três a cinco minutos. No caso de administração intravesical, recomenda-se o seguinte procedimento: cateterizar e esvaziar a bexiga. Dissolver 80 mg de cloridrato de doxorubicina em 100 mL de solução fisiológica 0,9% (volume final de 100 mL) e instilá-la através do cateter para a bexiga. Remover o cateter e manter o paciente de lado. De 15 em 15 minutos o paciente deverá virar-se para o lado oposto, durante uma hora. Orientar o paciente que ele não urine durante uma hora. Após este período a bexiga deve ser esvaziada. Repetir o procedimento em intervalos mensais. Os pais ou responsáveis de pacientes pediátricos 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.

Todos os procedimentos para manuseio, dispensação e descarte adequado de fármacos e medicamentos antineoplásicos devem ser considerados:

- Todo o procedimento de manuseio e dispensação devem ser realizados por pessoal altamente treinado.
- Qualquer manipulação deve ser realizada em capela de fluxo laminar, mediante material de proteção adequado como luvas, máscaras e vestimenta apropriada.
- Evitar contato acidental da preparação citotóxica com os olhos, pele ou mucosa.
- No caso de contato acidental com a pele ou olhos, as áreas afetadas devem ser imediatamente lavadas com grande quantidade de água ou solução salina isotônica. Se os olhos forem afetados, deve-se consultar um médico.
- Qualquer preparação citotóxica não deve ser manipulada por funcionárias que possam estar grávidas.
- Todos os dispositivos utilizados na reconstituição (seringas, agulhas, etc.) devem ser adequados e cuidadosamente descartados.
- Em caso de derramamento acidental, o acesso ao local deve ser restrito. O líquido derramado deve ser absorvido mediante toalhas absorventes próprias e a área contaminada limpa com água, sabão e desinfetante adequado. O material utilizado deve ser descartado em container e/ou sacos plásticos duplos, próprios para o descarte. O rótulo deve conter os seguintes dizeres: LIXO TÓXICO PARA INCINERAÇÃO. A incineração deve ser a 1100°C.

- Preparação para administração

Como regra geral, antes de sua administração, as medicações para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas em suspensão e quanto à descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Podem ser utilizadas seringas com ajuste *Luer-Lock* e de diâmetro interno largo, a fim de minimizar a pressão e a eventual formação de aerossol.

- Estabilidade e condições de armazenamento

Fauldoxo[®] após diluição em solução fisiológica 0,9% ou em solução glicosada 5% mantém sua estabilidade química por até 7 dias, quando conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) e protegido da luz.

- Dosagem

Quando o cloridrato de doxorubicina for utilizado como agente único, o esquema posológico recomendado é de 60-75 mg/m² de superfície corporal, como injeção intravenosa única, em intervalos de 21 dias. A dose mais baixa destina-se a pacientes com reserva insuficiente de medula devido à idade avançada, terapia anterior ou infiltração neoplásica da medula. Para pacientes no qual o cloridrato de doxorubicina faz parte de uma terapia combinada, recomenda-se um esquema posológico de 25-50 mg/m² administrado em 3 dias consecutivos, com repetição a cada 3 ou 4 semanas. O

esquema posológico é o mesmo, tanto para adultos quanto para crianças.

A dose limitante acumulativa via intravenosa, independente do plano de dosagem, é de 550 mg/m².

Em uma tentativa de provocar uma intensa atividade local e reduzir a toxicidade sistêmica, o cloridrato de doxorubicina tem sido administrado por infusão intra-arterial de 1 a 3 dias em doses de 45-100 mg/m². A administração por via intra-arterial só deve ser realizada por profissional com experiência neste tipo de administração.

Insuficiência hepática: a dose de cloridrato de doxorubicina deve ser reduzida de acordo com o seguinte esquema:

| Bilirrubina sérica | Retenção de BSP | Dose recomendada |
|--------------------|-----------------|------------------|
| 20-50 mmol/L | 9-15% | ½ da dose normal |
| Acima de 50 mmol/L | Acima de 15% | ¼ da dose normal |

No caso de administração intravesical, recomenda-se dissolver 80 mg de cloridrato de doxorubicina em 100 mL de solução fisiológica 0,9% (volume final de 100 mL) e instilá-la através do cateter para a bexiga.

Foi demonstrada que a administração de uma dose única a cada 3 semanas reduz muito o efeito tóxico desagradável representado pelas mucosites.

Por outro lado, dividindo a dose em 3 dias sucessivos (20-25 mg/m² em cada dia), consegue-se eficácia maior mesmo às custas 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.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via intravenosa. **Fauldoxo® não deve ser administrado por via intramuscular, intratecal ou subcutânea. A administração por estas vias pode causar necrose tissular severa.**

– **Uso parenteral**

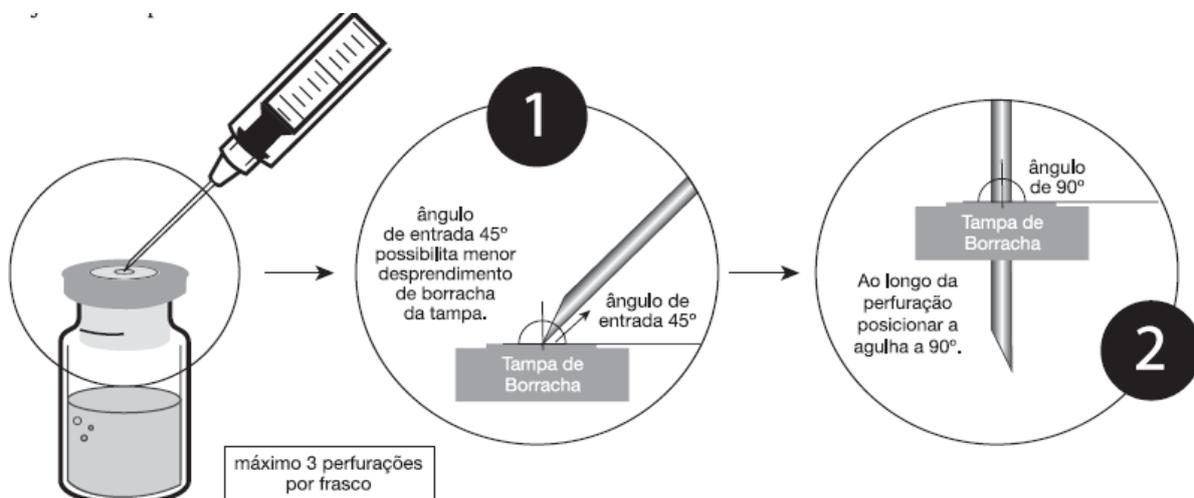
O cloridrato de doxorubicina não deve ser misturado com heparina, dexametasona, fluoruracila, hidrocortisona, succinato de sódio, aminofilina, diazepam, furosemida ou cefalotina, tendo em vista que estes fármacos são incompatíveis, podendo ocorrer a formação de precipitado. A solução de cloridrato de doxorubicina pode escurecer de vermelho a púrpura se misturada com fluoruracila ou aminofilina. Parece também ser incompatível com o alopurinol, cefepima e ganciclovir. **Até que existam dados de compatibilidade específicos, recomenda-se que o cloridrato de doxorubicina não seja misturado a outros fármacos.** Deve-se evitar o contato com soluções alcalinas, uma vez que isso pode causar a hidrólise da doxorubicina.

Recomendações de práticas seguras e adequadas para perfuração do frasco-ampola:

Recomendações de práticas seguras e adequadas para manipulação do medicamento:

1. Inserir a agulha de injeção de, no máximo, 1,20x40 mm de calibre;
2. Apoiar o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
3. Perfurar a tampa de borracha de Fauldoxo® dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-la a 90° (**figura abaixo**);
4. Evitar que as novas perfurações sejam no mesmo local;
5. É recomendado não perfurar mais de 3 vezes a área demarcada (círculo central);
6. A cada 3 perfurações com uma mesma agulha, substituí-la por uma nova.

Veja abaixo o procedimento:



O profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a

segurança do medicamento. Não é recomendada a utilização do produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

– Reações adversas mais comuns

Cardiovascular: cardiotoxicidade (geralmente aparece de 1 a 6 meses após o início do tratamento), como por exemplo, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva. Arritmias agudas foram reportadas durante a administração ou algumas horas após. **Dermatológicas:** necrose da pele, celulite, vesicação e flebite devido ao extravasamento da doxorubicina. Alopecia completa e reversível, tromboflebite, linfangite, estrias eritematosas ao longo da veia próxima ao local de administração, fleboesclerose. **Gastrointestinal:** náusea, vômito, estomatite, esofagite, diarreia. **Gerais:** desidratação, rubor facial. **Hematológicas:** mielossupressão, leucopenia. **Outras:** coloração avermelhada da urina.

– Reações adversas menos comuns

Dermatológicas: urticária, *rash* cutâneo, hiperpigmentação das unhas, rugas na pele e na sola dos pés (principalmente em crianças, em poucos casos), reincidência de reações cutâneas causadas por radioterapia prévia, eritema com formação de vesículas, edema, dor e descamação úmida. **Geral:** calafrios, febre, fraqueza muscular generalizada, anorexia, reações alérgicas, anafilaxia. **Hematológicas:** trombocitopenia, anemia. A ocorrência de leucemia mieloide aguda secundária, com ou sem a fase pré-leucêmica, foi raramente reportada em pacientes tratados concomitantemente com antineoplásicos que atuam no DNA celular. O período de latência foi de 1 a 3 anos, nestes casos. **Sistema nervoso central:** sonolência. **Ocular:** conjuntivite, lacrimejamento. **Renal:** comprometimento da função renal, hiperuricemia e nefropatia do ácido úrico. **Cardiovasculares:** efusões pericárdicas. **Gastrointestinais:** sangramento, ulceração e necrose da mucosa do cólon, que pode estar associada às infecções severas e até fatais ocorreram em pacientes com leucemia mielogênica aguda tratados concomitantemente com doxorubicina e citarabina. **Reprodutivas:** amenorreia, azospermia.

– Reações adversas severas com risco de vida para o paciente

Mielossupressão: ocorre em praticamente 100% dos pacientes. A leucopenia é o efeito predominante, seguido da trombocitopenia e anemia ocorrendo com menor frequência. Mielossupressão é a reação adversa mais comum em pacientes tratados extensivamente com radioterapia, infiltração óssea do tumor, disfunção renal e tratamento simultâneo com outros agentes mielossupressivos. O nadir de leucopenia e trombocitopenia é de 10 a 15 dias após o tratamento, e a contagem retorna ao normal antes do 21º dia. **Hematológicas:** foram relatados casos raros de leucemia mieloide aguda secundária. **Mucosites:** ocorre com menor frequência que a mielossupressão, geralmente, de 5 a 10 dias após o tratamento. Inicia-se tipicamente com uma sensação de queimadura na boca e na faringe. A mucosite pode envolver a vagina, reto e esôfago e evoluir para ulceração da pele com o risco de infecção secundária. A mucosite, geralmente, diminui em 10 dias. Dados sugerem que a ocorrência diminui à medida que o intervalo entre as doses aumenta. A mucosite pode ser mais severa em pacientes que foram tratados previamente com irradiação na mucosa. **Cardiotoxicidade:** as anomalias causadas pela doxorubicina podem ser divididas em duas categorias: alterações do ECG e insuficiência cardíaca congestiva. As alterações do ECG ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes tratados com a doxorubicina. São, geralmente, reversíveis e não parecem estar relacionadas ao surgimento posterior de insuficiência cardíaca congestiva. A dose total cumulativa de doxorubicina está correlacionada ao surgimento da insuficiência cardíaca congestiva (cardiomiopatia). A limitação da dose total de 550 ou 400 mg/m² reduz o risco de cardiomiopatia induzida pelo fármaco. Cardiotoxicidade severa pode ocorrer meses ou até anos após a administração da doxorubicina. O choque cardiotóxico tardio pode ser fatal. A nível celular, a cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina é prejudicial aos miócitos. Além disso, como consequência da inibição da proliferação celular, não somente das células neoplásicas, mas também das células normais, as células do músculo cardíaco ficam inaptas de se regenerarem. As seguintes medidas podem identificar pacientes com cardiomiopatia induzida pela doxorubicina no estágio inicial: aplainamento progressivo ou inversão das curvas-T, voltagem QRS baixa, intervalo sistólico prolongado, fração de ejeção reduzida, ou biópsia cardíaca mostrando alterações eletromicroscópicas características. A cardiomiopatia induzida pela doxorubicina pode ser fatal. Se diagnosticada precocemente, o monitoramento com digoxina, diuréticos e repouso pode controlar a deficiência cardíaca.

– **Alteração em exames laboratoriais:** anormalidades eletrocardiográficas, reduções assintomáticas da fração de ejeção ventricular esquerda, alterações nos níveis de transaminases.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os sintomas clínicos são, provavelmente, uma extensão da ação farmacológica do fármaco. Os possíveis sintomas de toxicidade são os indicados no item “9. Reações adversas”. Alguns efeitos tóxicos (por exemplo, mucosite) ou que coloquem a vida do paciente em perigo (por exemplo, mielodepressão e cardiotoxicidade) podem ser tardios.

Medidas de suporte sintomático devem ser instituídas. Recomenda-se atenção especial na prevenção e tratamento de possíveis hemorragias severas, ou infecções secundárias à depressão da medula óssea grave e persistente.

A toxicidade aguda do cloridrato de doxorubicina em ratos varia de acordo com a via de administração. A DL₅₀ corresponde a 8,5 mg/kg por via intraperitoneal, a 21,1 mg/kg por via intravenosa e maior do que 750 mg/kg por via oral.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS nº: 1.0033.0134

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/08/2017.



Histórico de alteração da bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|------------------|---------------|-------------------|--|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| - | - | 10450 - SIMILAR – Notificação Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | - Reações adversas | VPS | Não se aplica |
| 18/09/2017 | 1990885177 | 10450 - SIMILAR – Notificação Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | - Modo de Usar | VPS | Não se aplica |
| 28/05/2015 | 0471451152 | 10450 - SIMILAR – Notificação Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Dizeres legais | VP | Não se aplica |
| | | | | | | | -Posologia e Modo de Usar -Dizeres legais | VPS | |
| 09/04/2013 | 0268187131 | 10457 - SIMILAR – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | VP/VPS | Não se aplica |