

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Doxorrubicina Actavis 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém 2 mg de cloridrato de doxorrubicina.

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 10 mg de cloridrato de doxorrubicina..
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 20 mg de cloridrato de doxorrubicina.
Cada frasco para injetáveis de 25 ml contém 50 mg de cloridrato de doxorrubicina.
Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém 100 mg de cloridrato de doxorrubicina.
Cada frasco para injetáveis de 75 ml contém 150 mg de cloridrato de doxorrubicina.
Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém 200 mg de cloridrato de doxorrubicina.

Excipientes: 3,54 mg de sódio por ml de concentrado (0,154 mmol/L).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

Solução límpida, vermelha, com pH 3 (2,8 – 3,2) e osmolaridade 286 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Doxorrubicina Actavis é indicado no tratamento de:

- Cancro do pulmão de pequenas células (CPPC)
- Cancro da mama
- Carcinoma recorrente do ovário
- Profilaxia intravesical de recorrências do carcinoma superficial da bexiga após ressecção transuretral
- Tratamento sistémico do carcinoma da bexiga localmente avançado ou metastizado
- Terapêutica adjuvante e neoadjuvante do osteossarcoma
- Sarcoma avançado dos tecidos moles em adultos
- Sarcoma de Ewing
- Doença de Hodgkin
- Linfoma não Hodgkin altamente maligno
- Indução e tratamento de consolidação na leucemia linfática aguda
- Leucemia mieloblástica aguda
- Mieloma múltiplo avançado
- Carcinoma endometrial avançado ou recorrente
- Tumor de Wilms (variante altamente maligna de estadio II, em todos os estadios avançados (III – IV)

- Carcinoma papilar/folicular da tireoide avançado
- Carcinoma anaplásico da tireoide
- Neuroblastoma avançado

A doxorubicina é utilizada frequentemente em esquemas de quimioterapia de associação com outros citostáticos.

4.2 Posologia e modo de administração

A Doxorubicina Actavis deve ser administrada apenas sob a supervisão de um médico qualificado, com vasta experiência em terapêutica citotóxica. Além disso, os doentes devem ser cuidadosa e frequentemente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.4).

Devido ao risco frequente de cardiomiopatia letal, os riscos e benefícios para cada doente em particular devem ser ponderados antes de cada administração.

A doxorubicina é apenas para administração intravenosa ou intravesical.

Administração intravenosa:

Doxorubicina pode ser administrada por via intravenosa em bólus em poucos minutos ou como perfusão curta até uma hora ou como perfusão contínua até 24 horas (ver também secção 6.3). Em monoterapia, a dose também pode ser dividida e administrada durante 2-3 dias consecutivos. A solução é administrada através do tubo de perfusão contínua intravenosa de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de dextrose 50 mg / ml (5%) a correr livremente durante 2 a 15 minutos. Esta técnica minimiza o risco de tromboflebite ou extravasamento perivenoso, o que pode levar a celulite local, vesicação e necrose tecidual graves. A injeção direta por via intravenosa não é recomendada devido ao risco de extravasamento, que pode ocorrer mesmo na presença de um adequado retorno de sangue na aspiração por agulha (ver também secção 6.6).

A posologia da doxorubicina depende do regime posológico, condição clínica e tratamento prévio do doente. O esquema da administração de doses da doxorubicina pode variar de acordo com a indicação (tumores sólidos ou leucemia aguda) e de acordo com sua utilização no regime de tratamento específico (como agente único ou em combinação com outros agentes citotóxicos ou como parte de um procedimento multidisciplinar que inclui combinação de quimioterapia, procedimento cirúrgico e radioterapia e tratamento hormonal).

Monoterapia: normalmente, a posologia é calculada com base na área de superfície corporal (mg/m²). Nesta base, recomenda-se uma dose de 60 - 75 mg/m² da área de superfície corporal em intervalos de três semanas quando a doxorubicina é administrada em monoterapia.

Regime de associação: Quando o cloridrato de doxorubicina é administrado em associação com outros antineoplásicos, com sobreposição de toxicidade, tais como com altas doses IV de ciclofosfamida ou compostos relacionados com a antraciclina, tais como daunorubicina, idarrubicina e/ou epirubicina, a posologia de doxorubicina deve ser reduzida para 30-60 mg/m² a cada 3-4 semanas.

Em doentes que não podem receber a dose completa (por exemplo, no caso de imunossupressão, idade avançada) uma posologia alternativa é a de 15-20 mg/m² de superfície corporal por semana.

A fim de evitar uma cardiomiopatia, recomenda-se que a dose cumulativa total da doxorrubicina (incluindo medicamentos relacionados como a daunorrubicina), administrada durante toda a vida do doente, não deve exceder 450-550 mg/m² da área de superfície corporal. Se doentes com doença cardíaca concomitante forem submetidos a irradiação do mediastino e/ou do coração, a tratamento prévio com agentes alquilantes ou a tratamento concomitante com medicamentos potencialmente cardiotoxicos, e em doentes de alto risco (com hipertensão arterial com uma duração superior a 5 anos, com lesão cardíaca coronária, valvular ou miocárdica prévia ou idade superior a 70 anos), não deve ser excedida uma dose total máxima de 400 mg/m² da área de superfície corporal e a função cardíaca destes doentes deve ser monitorizada (ver secção 4.4).

Compromisso da função hepática

Se a função hepática estiver alterada, a posologia deve ser diminuída de acordo com a tabela seguinte:

Níveis de bilirrubina sérica	Dose recomendada
20-50 micromol/l	½ da dose normal
<50- 85 micromol/l	¼ da dose normal

A doxorrubicina está contraindicada em doentes com grave disfunção hepática (> 85 micromol/l) (ver secção 4.3).

Compromisso da função renal

Em casos de insuficiência renal com uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 10 ml/min, deve administrar-se 75% da dose calculada.

População pediátrica

Tendo em consideração o risco substancial da doxorrubicina induzir cardiotoxicidade durante a infância, deve-se aplicar doses cumulativas máximas que dependem da juventude dos doentes. Em crianças (menores de 12 anos de idade), a dose cumulativa máxima considerada é geralmente de 300 mg/m², enquanto em adolescentes (mais de 12 anos de idade), a dose cumulativa máxima é ajustada para 450 mg/m². Para os recém-nascidos as doses máximas cumulativas ainda não estão definidas, mas assume-se uma ainda menor tolerabilidade.

A dose para crianças deve ser reduzida, uma vez que têm um risco aumentado de toxicidade cardíaca especialmente toxicidade tardia. A mioelotoxicidade deve ser antecipada, com nadirs de 10 a 14 dias após o início do tratamento.

Doentes obesos

Em doentes obesos poderá ser necessário considerar uma dose inicial reduzida ou um intervalo entre doses prolongado (ver secção 4.4).

Administração intravesical:

A doxorrubicina pode ser administrada por algaliação intravesical para tratamento do carcinoma superficial da bexiga e para prevenir recorrências após ressecção transuretral (RTU). A dose recomendada para o tratamento intravesical do carcinoma

superficial da bexiga é de 30-50 mg em 25-50 ml de soro fisiológico por algaliação. A concentração ótima é de cerca de 1 mg/ml. A solução deve permanecer na bexiga durante 1 a 2 horas. Durante este período o doente deve ser rodado 90° em intervalos de 15 minutos. Para evitar uma diluição indesejável com a urina, o doente deve ser informado que não pode beber líquidos durante um período de 12 horas antes da algaliação (deste modo a produção de urina deverá diminuir para cerca de 50 ml/h). A algaliação pode ser repetida com um intervalo de 1 semana a 1 mês, dependendo do tratamento ser terapêutico ou profilático.

Nota:

A posologia da doxorubicina S-lipossômica e da doxorubicina (convencional), tal como em Doxorubicina Actavis, é diferente. As duas formulações não podem ser usadas alternadamente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

Hipersensibilidade a outras antraciclinas ou a antracenedionas.

Contraindicações para a administração intravenosa:

mielossupressão persistente ou estomatite grave que se manifestaram durante o tratamento anterior com citotóxicos e/ou radioterapia; infeção generalizada; compromisso hepático grave; arritmia grave, insuficiência cardíaca, antecedentes de enfarte do miocárdio, doença cardíaca inflamatória aguda tratamento prévio com antraciclinas com doses cumulativas máximas predisposição para hemorragia aumentada amamentação

Contraindicações para a administração intravesical: tumores invasivos que penetram a parede da bexiga (superior a T1) infeção das vias urinárias inflamação da bexiga problemas com a algaliação (cateterização), p. ex., estenose uretral hematúria amamentação

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A doxorubicina deve ser administrada apenas sob a supervisão de um médico qualificado e com experiência em terapêutica citotóxica.

Os doentes devem recuperar de toxicidades agudas resultantes de tratamento prévio com citotóxicos (como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infeções generalizadas) antes de iniciarem o tratamento com doxorubicina.

Antes ou durante o tratamento com Doxorubicina Actavis, recomendam-se os seguintes exames de monitorização (a frequência com que estes exames são realizados depende do estado geral, da dose e da medicação concomitante):

- radiografia de tórax e eletrocardiogramas (ECG)
- monitorização regular da função cardíaca (determinação da LVEF, por exemplo, por ECG, ecografia e MUGA)
- inspeção diária da cavidade oral e da faringe para deteção de alterações da mucosa.
- Análises sanguíneas: hematócrito, plaquetas, contagem diferencial de glóbulos brancos, AST, ALT, LDH, bilirrubina, ácido úrico.

Controlo do tratamento

Antes do início do tratamento recomenda-se que a função hepática seja avaliada utilizando análises convencionais, tais como determinação da AST, ALT, ALP e bilirrubina assim como a função renal.

Controlo da função ventricular esquerda

A análise da LVEF utilizando ecografia ou cintigrafia cardíaca deve ser realizada a fim de otimizar a condição cardíaca do doente. Este controlo deve ser efetuado antes do início do tratamento e após cada dose acumulada de aproximadamente 100 mg/m².

Função cardíaca

A cardiotoxicidade é um risco do tratamento com antraciclina que se pode manifestar por acontecimentos precoces (isto é, agudos) ou tardios (isto é, retardados).

Acontecimentos precoces (isto é, agudos): A cardiotoxicidade precoce da doxorubicina consiste principalmente em taquicardia sinusal e/ou anomalias eletrocardiográficas, como por exemplo alterações não específicas da onda ST-T. Também foram notificadas taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular, bradicardia, assim como bloqueio aurículo-ventricular e bloqueio de ramo. Estes sintomas indicam geralmente toxicidade transitória aguda. O achatamento e o alargamento do complexo QRS para além dos limites normais podem indicar uma cardiomiopatia induzida pelo cloridrato de doxorubicina. Por norma, em doentes com um valor inicial normal da LVEF (=50%), uma diminuição de 10% do valor absoluto ou uma queda abaixo do limiar de 50% indicam disfunção cardíaca e, numa situação como esta, o tratamento com cloridrato de doxorubicina deve ser cuidadosamente considerado.

Acontecimentos tardios (isto é, retardados): Em geral, a cardiotoxicidade retardada desenvolve-se tardiamente no decorrer da terapêutica com doxorubicina ou num período de 2 a 3 meses após terminar o tratamento, mas também foram notificados acontecimentos mais tardios, vários meses a anos após o fim do tratamento. A cardiomiopatia retardada manifesta-se por uma fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) diminuída e/ou por sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) como dispneia, edema pulmonar, edema de declive, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, derrame pleural e ritmo de galope. Também foram notificados efeitos subagudos como pericardite/miocardite. A ICC potencialmente fatal é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida pelas antraciclina e representa a toxicidade limitante da dose cumulativa do medicamento.

A função cardíaca deve ser avaliada antes dos doentes serem submetidos a tratamento com doxorubicina e devem ser monitorizados durante todo o período de tratamento para minimizar o risco de uma insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser diminuído através da monitorização regular da LVEF durante o tratamento com interrupção imediata da doxorubicina ao primeiro sinal de disfunção. O método quantitativo apropriado para a avaliação repetida da função cardíaca (avaliação da LVEF) inclui a ventriculografia isotópica (multi-gated radionuclide angiography - MUGA) ou a ecocardiografia (ECO). Recomenda-se que seja efetuada a avaliação cardíaca inicial por ECG e MUGA ou ECO, especialmente em doentes com fatores de risco de cardiotoxicidade aumentada. As determinações repetidas da LVEF por MUGA ou ECO devem ser efetuadas especialmente com doses cumulativas, mais elevadas,

de antraciclinas. A técnica utilizada para a avaliação deve ser consistente durante todo o seguimento.

A probabilidade de desenvolvimento de uma ICC, calculada entre 1% a 2% numa dose cumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente até à dose cumulativa total de 450 mg/m² a 550 mg/m². Subsequentemente, o risco de desenvolvimento de ICC aumenta abruptamente e recomenda-se que a dose cumulativa máxima de 550 mg/m² não seja excedida. Se o doente tiver outros fatores potenciais de risco de cardiotoxicidade (antecedentes de doença cardiovascular, terapêutica prévia com outras antraciclinas ou antracenedionas, radioterapia prévia ou concomitante da região mediastínica/pericárdica e utilização concomitante de medicamentos com capacidade de suprimir a contratilidade cardíaca, incluindo a ciclofosfamida e o 5-fluorouracilo), a cardiotoxicidade com a doxorrubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas e a função cardíaca deve ser cuidadosamente monitorizada.

É provável que a toxicidade da doxorrubicina e de outras antraciclinas e antracenedionas seja aditiva.

Função hepática

A principal via de eliminação da doxorrubicina é o sistema hepatobiliar. A bilirrubina total sérica deve ser avaliada antes e durante o tratamento com doxorrubicina. Os doentes com bilirrubina elevada podem ter uma depuração mais lenta do medicamento com um aumento da toxicidade global. Nestes doentes recomendam-se doses mais baixas (ver secção 4.2). Doentes com compromisso hepático grave não devem ser medicados com doxorrubicina (ver secção 4.3).

Distúrbios gastrointestinais

Recomenda-se profilaxia antiemética.

A doxorrubicina não deve ser utilizada na presença de inflamação, ulceração ou diarreia.

Toxicidade hematológica

A doxorrubicina pode produzir mielossupressão (ver secção 4.8). Se se tiver perante uma mielossupressão grave, a doxorrubicina não deve ser utilizada, é então necessário uma redução na dose ou um atraso na administração.

Tem que se tomar medidas para se assegurar que as infeções graves e/ou episódios de hemorragias podem ser tratados de forma rápida e eficaz. As infeções pré-existentes devem ser tratadas antes de ser iniciada a terapêutica com doxorrubicina. Os perfis hematológicos devem ser avaliados antes e durante cada ciclo terapêutico com doxorrubicina, incluindo a contagem diferencial de glóbulos brancos. Uma leucopenia reversível, dependente da dose, e/ou uma granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes de toxicidade hematológica pela doxorrubicina e a toxicidade aguda limitante da dose mais frequente deste medicamento. A leucopenia e a neutropenia atingem geralmente valores mínimos entre os dias 10 e 14 após a administração do medicamento e, na maioria dos casos, os valores das contagens de glóbulos brancos/neutrófilos normalizam na maioria dos casos no dia 21. Deve considerar-se a diminuição da dose ou o aumento do intervalo entre as doses se os valores sanguíneos não normalizarem. Podem também ocorrer trombocitopenia e anemia. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infeções, sépsis/septicémia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tecidual ou morte.

Leucemia secundária

Foi notificada leucemia secundária com ou sem fase pré-leucémica em doentes tratados com antraciclinas. A leucemia secundária é mais frequente quando estes medicamentos são administrados em associação com outros agentes antineoplásicos que lesam o ADN, quando os doentes foram intensamente pré-tratados com medicamentos citotóxicos ou quando as doses das antraciclinas foram aumentadas. Estes casos de leucemia podem ter um período de latência entre 1 ano a 3 anos.

Síndrome de lise tumoral

A doxorrubicina pode induzir hiperuricémia em consequência do catabolismo extenso das purinas que acompanha a lise rápida das células neoplásicas induzida pelo medicamento (síndrome de lise tumoral) (ver secção 4.8). Os níveis sanguíneos de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina devem ser determinados após o tratamento inicial. A hidratação, alcalinização da urina e profilaxia com alopurinol para prevenção de hiperuricémia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

Carcinogénese, mutagénese e compromisso da fertilidade

A doxorrubicina foi genotóxica e mutagénica em testes in vitro e in vivo e pode causar infertilidade (ver secção 4.6 e secção 5.3).

Administração intravesical

A administração intravesical de doxorrubicina pode causar sintomas de cistite química (isto é, disúria, aumento da frequência urinária, noctúria, estrangúria, hematúria, necrose da parede vesical). É necessária uma atenção especial no caso de problemas com a algália (isto é, obstrução uretral causada por invasão do tumor intravesical).

A administração intravesical é contraindicada no caso de tumores que penetraram na bexiga (para além de T1). A via de administração intravesical não deve ser utilizada em doentes com tumores invasivos que penetraram na parede vesical, com infeções das vias urinárias ou com afeções inflamatórias da bexiga.

Radioterapia

É imperativo que se tomem precauções especiais no caso de doentes submetidos previamente a radioterapia, que estão a ser submetidos simultaneamente a radioterapia ou que estão planeados para radioterapia. Estes doentes estão em risco especial de reações locais no campo submetido a radiação (fenómeno de reativação ou "recall") se for utilizado o cloridrato de doxorrubicina. Neste contexto, foi notificada hepatotoxicidade (lesão hepática) grave, por vezes fatal. A radiação prévia do mediastino aumenta a cardiotoxicidade da doxorrubicina. A dose cumulativa de 400 mg/mg2 não deve ser excedida, especialmente neste caso.

Terapêuticas anticancerígenas

A doxorrubicina pode potenciar a toxicidade de outras terapêuticas anticancerígenas. Foi notificada exacerbação de cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida e intensificação da hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina. Como com outros agentes citotóxicos, foram notificados casos de tromboflebite e fenómenos tromboembólicos incluindo embolia pulmonar (em alguns casos fatal) simultaneamente com a utilização de doxorrubicina (ver secção 4.8).

Vacinas

As vacinas não estão recomendadas (ver secção 4.5). Durante o tratamento com cloridrato de doxorrubicina o contacto com pessoas recentemente vacinadas contra a poliomielite deve ser evitado.

Outros

A depuração sistémica da doxorrubicina diminui em doentes obesos (isto é, com >130% do peso corporal ideal) (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser advertidos de que a urina possa ser avermelhada, particularmente na primeira urina após administração, mas que não constitui qualquer causa para alarme.

Uma sensação de picadas ou de ardor no local de administração pode significar um pequeno grau de extravasamento. No caso de suspeita ou de ocorrência de extravasamento, a injeção deve ser interrompida e reiniciada num vaso sanguíneo diferente. O arrefecimento da área durante 24 horas pode diminuir o desconforto. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado durante várias semanas. Poderão ser necessárias medidas cirúrgicas.

A Doxorrubicina Actavis contém 3,54 mg (< 1 mmol) de sódio por ml de concentrado. Isto deve ser tido em consideração em doentes com uma dieta com restrição de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A cardiotoxicidade resultante da doxorrubicina é intensificada pela utilização anterior ou concomitante de outras antraciclina ou de outros medicamentos potencialmente cardiotoxícos (ex., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida ou paclitaxel) ou com outros medicamentos que afetam a função cardíaca (como os antagonistas do cálcio). Quando a doxorrubicina é utilizada juntamente com os agentes acima mencionados, a função cardíaca deve ser cuidadosamente monitorizada.

A utilização de trastuzumab juntamente com antraciclina (como a doxorrubicina) está associada a um risco cardiotoxíco elevado. O trastuzumab e as antraciclina não devem ser utilizados por enquanto em associação, exceto em estudos clínicos bem controlados nos quais a função cardíaca é monitorizada. Nos casos em que as antraciclina são utilizadas após terminar a terapêutica com trastuzumab pode ocorrer um risco elevado de cardiotoxicidade. Se possível, deverá decorrer um intervalo suficientemente prolongado (até 22 semanas) entre o fim de uma terapêutica com trastuzumab e o início da terapêutica com uma antraciclina. É imperativo a monitorização cuidadosa da função cardíaca.

O (pré) tratamento com medicamentos que afetam a função da medula óssea (por exemplo, citostáticos, sulfonamidas, cloranfenicol, fenitoína, derivados da amidopirina, medicamentos antiretrovirais) podem levar a graves alterações hematopoiéticas. A posologia da doxorrubicina tem que ser alterada, se necessário. Os efeitos tóxicos da terapêutica com doxorrubicina podem estar aumentados com a associação de outros citostáticos (por exemplo, citarabina, cisplatina, ciclofosfamida).

A hepatotoxicidade resultante da doxorrubicina pode estar potenciada por outras modalidades de tratamento hepatotóxico (por exemplo, 6-mercaptopurina).

A doxorubicina é sujeita a metabolismo através do Citocromo P450 (CYP450) e é um substrato do transportador Pgp (glicoproteína P). A administração concomitante de inibidores do CYP450 e/ou da Pgp pode produzir um aumento das concentrações plasmáticas de doxorubicina e, conseqüentemente, um aumento da toxicidade. Inversamente, a administração concomitante de indutores do CYP450, como a rifampicina e barbitúricos, pode diminuir as concentrações plasmáticas de doxorubicina e diminuir a sua eficácia.

A ciclosporina, um inibidor da CYP3A4 e da Pgp, aumentou a AUC da doxorubicina e do doxorubicinol respectivamente em 55% e 350%. A associação pode exigir um ajuste da dose. Demonstrou-se também que a cimetidina diminui a depuração plasmática e aumenta a AUC da doxorubicina.

Quando o paclitaxel é administrado por perfusão intravenosa curta antes da doxorubicina, pode causar uma diminuição da depuração da doxorubicina e aumentar a sua concentração plasmática. Alguns dados indicam que esta interação é menos pronunciada quando a doxorubicina é administrada antes do paclitaxel.

A absorção de antiepilépticos (ex., carbamazepina, fenitoína, valproato) diminui após utilização concomitante de doxorubicina.

Foram notificadas concentrações séricas elevadas de doxorubicina após a administração concomitante de doxorubicina e de ritonavir.

Os efeitos tóxicos de uma terapêutica com doxorubicina podem aumentar numa associação com outros citostáticos (ex., citarabina, cisplatina, ciclofosfamida). Necroses do intestino grosso com hemorragia maciça e infecções graves podem ocorrer em relação com terapêuticas de associação com a citarabina.

A clozapina pode aumentar o risco e a gravidade da toxicidade hematológica da doxorubicina.

Pode ocorrer durante a terapêutica com doxorubicina uma nefrotoxicidade marcante de anfotericina B.

Como a doxorubicina é rapidamente metabolizada e eliminada predominantemente pelo sistema biliar, a administração concomitante de agentes quimioterapêuticos hepatotóxicos conhecidos (ex., mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina) pode aumentar potencialmente a toxicidade da doxorubicina em consequência da diminuição da depuração hepática do medicamento. A posologia de doxorubicina deve ser modificada se for obrigatória a terapêutica concomitante com medicamentos hepatotóxicos.

A doxorubicina é um agente de radiosensibilização potente ("radiosensibilizador") e o fenómeno de reativação que induz pode ser potencialmente fatal. Qualquer radioterapia anterior, concomitante ou subsequente pode aumentar a cardiotoxicidade ou a hepatotoxicidade da doxorubicina. Isto também se aplica a terapêuticas concomitantes com medicamentos cardiotoxícos ou hepatotóxicos.

Foi notificado um aumento da frequência de cistite hemorrágica se a terapêutica com a doxorubicina for seguida da administração de ciclofosfamida.

A terapêutica com doxorubicina pode produzir um aumento do ácido úrico sérico e, portanto, o ajuste da dose de agentes hipouricemiantes pode ser necessário.

A doxorubicina pode diminuir a biodisponibilidade oral da digoxina.

Durante o tratamento com doxorubicina, os doentes não devem ser vacinados ativamente e, além disso, devem evitar o contacto com pessoas recentemente vacinadas contra a poliomielite.

A doxorubicina liga-se à heparina e ao 5-FU. Por isso, a formação de precipitados e de perda de ação das duas substâncias é possível. Ver secção 6.2 para mais detalhes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

A doxorubicina demonstrou ser genotóxica e mutagénica em testes in vitro e in vivo (ver secção 5.3).

Contraceção masculina e feminina

Os homens e as mulheres que sejam sexualmente ativos e que estejam sob tratamento com doxorubicina, devem utilizar métodos contraceptivos eficazes. Os homens e as mulheres devem, de igual modo, utilizar um método de contraceção eficaz até 6 meses após o tratamento.

Gravidez:

A doxorubicina não deve ser administrada durante a gravidez. Os citostáticos em geral só devem ser administrados durante a gravidez sob indicação estrita e o benefício para a mãe deve ser ponderado em relação aos possíveis riscos para o feto. Demonstrou-se, em estudos em animais, que a doxorubicina tem efeitos teratogénicos, a nível fetal e da embriogénese (ver secção 5.3).

Amamentação:

Foi notificado que a doxorubicina é excretada no leite humano. Não se pode excluir um risco para o lactente. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com doxorubicina (ver secção 4.3).

Fertilidade

Em mulheres, a doxorubicina pode causar infertilidade durante o período de administração do medicamento. Em mulheres, a doxorubicina pode causar amenorreia (ver secção 4.8). Embora pareça que a ovulação e a menstruação voltam após terminar a terapêutica, pode ocorrer menopausa prematura.

A doxorubicina é mutagénica e pode induzir lesão cromossómica em espermatozoides humanos. A oligospermia ou a azospermia podem ser permanentes; no entanto, em alguns casos, as contagens de esperma reportaram o retorno a níveis normospermicos. Este pode ocorrer vários anos após o fim da terapêutica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Devido à ocorrência frequente de náuseas e vômitos, a condução de veículos e a utilização de máquinas deve ser desaconselhada

4.8 Efeitos indesejáveis

O tratamento com doxorrubicina causa frequentemente efeitos indesejáveis e alguns destes efeitos são suficientemente graves para exigir a monitorização cuidadosa do doente. A frequência e o tipo de efeitos indesejáveis são influenciados pela rapidez de administração e pela posologia. A supressão da medula óssea é um efeito adverso agudo limitante da dose, mas geralmente é transitório. As consequências clínicas da toxicidade a nível da medula óssea/toxicidade hematológica podem consistir em febre, infeções, sépsis/septicemia, hemorragias, hipoxia tecidual ou morte. Náuseas e vômitos assim como alopecia são observados em quase todos os doentes.

A administração intravesical pode causar as seguintes reações adversas: hematúria, irritação vesical e uretral, estrangúria e polaquiúria. Estas reações são geralmente de gravidade moderada e de curta duração. A administração intravesical da doxorrubicina, pode, por vezes causar hemorragia cística, o que pode causar uma diminuição da capacidade da bexiga.

O extravasamento pode levar a celulite grave, vesicação, tromboflebite, linfagite e necrose dos tecidos locais o que pode necessitar de medidas cirúrgicas (incluindo desbridamento).

As frequências calculadas são: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), Muito raros ($< 1/10\,000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações		Sépsis, septicémia				
Neoplasias benignas e malignas			Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda	Leucemia secundária quando administrada em associação com antineoplásicos que lesam o ADN (ver secção 4.4), síndrome de lise tumoral		

Doenças do sangue e do sistema linfático	Supressão da medula óssea, incluindo leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia					
Doenças do sistema imunitário				Reações anafiláticas		
Doenças endócrinas					Afrontamentos	
Afeções oculares				Conjuntivite		Aumento de lacrimejo
Cardiopatias	Cardiotoxicidade **)	Cardiomiopatia congestiva (dilatativa); potencialmente fatal (após uma dose cumulativa de 550 mg/m ²); taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, taquiarritmia, extrassístoles ventriculares e supraventricular, bradicardia, arritmia, redução assintomática da			Alterações inespecíficas do ECG (alterações no segmento ST, baixa tensão, prolongamento do intervalo QT), casos isolados de arritmias potencialmente fatais, insuficiência ventricular esquerda aguda, pericardite, síndrome de miocardite-pericardite fatal, bloqueio	

		fração de ejeção ventricular esquerda			átrio ventricular, bloqueio de ramo	
Vasculopatias		Hemorragia	Flebite		Tromboembolismo	
Doenças gastrointestinais	Distúrbios gastrointestinais***) diarreia, náuseas e vômitos, mucosite, estomatite, esofagite	anorexia,	Podem ocorrer hemorragia gastrointestinal, ulceração da membrana mucosa oral, faringe, do esôfago e trato gastrointestinal; Em associação com a citarabina foram notificadas ulceração e necrose		Hiperpigmentação da membrana mucosa oral	

			do cólon, em especial no cego (ver secção 4.5)			
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino						Broncospasmo, pneumonite por radiação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (dose dependente e na maioria dos casos reversível); vermelhidão, fotossensibilização	Reação de hipersensibilidade local no campo de radiação (fenómeno de reativação), prurido		Urticária, exantema, hiperpigmentação da pele e unhas, onicólise extravasamento (pode levar a cellulite grave) vesicação, tromboflebite, linfagite e necrose local tecidual)	Eritema acral, aparecimento de bolhas, eritrodisestesia palmo-plantar	Queratose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjunt						Artralgia

ivos						
Doenças renais e urinárias	Coloração avermelhada da urina	Cistite química e disúria após a administração intravesical (com queixas tipo disúricas tais como irritação ventricular, irritação uretral, disúria, estrangúria, hematúria, necrose da parede vesical			Insuficiência renal aguda (casos isolados), hiperuricemia e consequente nefropatia por ácido úrico como consequência da lise tumoral massiva	
Doenças dos órgãos genitais e da mama					Amenorreia, oligospermia, azospermia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre		Desidratação	Calafrios, tonturas, reações no local de injeção (reações eritematosas locais o longo da veia, dor, flebite, flebosclerose)		Mal-estar/fraqueza
Doenças hepatobiliares						Hepatotoxicidade, aumento transitório

						das enzimas hepáticas
Procedi- mentos cirúrgic osmédic os						Lesões por radiação (pele, pulmões esófago, mucosa gastrointest inal) que já estejam em fase de cura podem reaparecer após a administraç ão de doxorrubici na

*) A mielossupressão é um dos efeitos secundários limitantes da dose e podem ser graves. Manifesta-se principalmente na diminuição da contagem de leucócitos. Leucopenia foi observada em quase 75% dos doentes com uma reserva adequada de medula óssea que foram tratados com 60 mg/m² BSA cada 21 dias. Embora menos frequentemente também foram notificadas, trombocitopenia, neutropenia, anemia. Foram igualmente observadas superinfecções (muito frequente) e hemorragia em associação com a supressão da medula óssea. A mielossupressão normalmente culmina 10 a 14 dias após a administração de doxorrubicina e diminui entre os dias 21 e 28 na maioria dos casos. A aparecer, a trombocitopenia ou anemia ocorre no mesmo período, mas geralmente é menos grave. (Veja a secção 4.4).

**) A doxorrubicina é cardiotóxica. O risco do efeito secundário cardiotóxico se manifestar é elevado durante e após a terapêutica de radiação da região do mediastino, após um pré-tratamento com agentes potencialmente cardiotóxicos (por exemplo, antraciclinas, ciclofosfamida), e em doentes idosos (acima de 60 anos) e doentes com hipertensão arterial manifesto. (Veja a secção 4.4).
O efeito cardiotóxico da doxorrubicina pode manifestar-se em duas formas:

Tipo agudo

Os efeitos secundários de tipo agudo ocorrem principalmente nas primeiras 24 a 48 horas após o início do tratamento, não são dose dependente e são caracterizados pelos seguintes sintomas: arritmia temporária (frequente), especialmente taquicardia sinusal (frequente), e extra-sístoles ventriculares e supraventriculares. Os efeitos são (muito raramente), caracterizados por alterações inespecíficas do ECG (alterações do segmento ST, de baixa tensão, e intervalos QT longos). Estas alterações são geralmente reversíveis, e o seu aparecimento não é contraindicação para o uso repetido de doxorrubicina. No entanto, podem ocorrer arritmias que coloquem a vida em risco, durante ou poucas horas após o uso da

doxorrubicina, em casos isolados foi notificado, insuficiência ventricular esquerda aguda, pericardite ou síndrome de pericardite miocardite fatal.

Tipo tardio

Os efeitos secundários de tipo tardio são manifestações de toxicidade orgânica dose-dependente acumulada, que geralmente é irreversível e, muitas vezes com risco de vida. Os efeitos manifestam-se, muitas vezes, como cardiomiopatia congestiva (dilatativa) com os sinais de insuficiência ventricular esquerda em poucos meses do término da terapêutica. A cardiotoxicidade pode, no entanto, manifestar-se pela primeira vez, tão tarde quanto após vários anos do término da terapêutica; a sua incidência aumenta com a dose total acumulada. (ver a secção 4.4).

***) O potencial emetogénico da doxorrubicina é elevado, no primeiro dia de terapêutica ocorre em cerca de 80% dos doentes náuseas e vômitos relativamente graves, mas ocorre também mais tarde. (ver a secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda de doxorrubicina pode levar a mielossupressão (principalmente leucopenia e trombocitopenia), geralmente 10-14 dias após a sobredosagem, efeitos tóxicos gastrointestinais (particularmente mucosite) e alterações cardíacas agudas, que podem ocorrer em 24 horas. O tratamento inclui antibióticos intravenosos, a transfusão de granulócitos e trombócitos e tratamento dos sintomas gastrointestinais e efeitos cardíacos. Deve ser considerado a mudança do doente para uma sala estéril e o uso de um fator de crescimento hematopoiético.

Doses únicas de 250 mg e 500 mg de doxorrubicina provaram ser fatais.

A sobredosagem crónica, com uma dose cumulativa superior a 550 mg/m² aumenta o risco de cardiomiopatia e pode levar à insuficiência cardíaca, que deve ser tratada de acordo com as normas convencionais. Pode ocorrer insuficiência cardíaca tardia até seis meses após a sobredosagem.

A hemodiálise é provavelmente inútil em intoxicações com doxorrubicina porque doxorrubicina tem um volume muito grande de distribuição e apenas 5% da dose é eliminada pelos rins.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

16.1.6. Medicamentos antineoplásicos e imunomodeladores. Citotóxicos. Citotóxicos que se intercalam no ADN.

Código ATC: L01DB01

A doxorrubicina é um antibiótico do grupo das antraciclinas. O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido. Assume-se que o cloridrato de doxorrubicina exerce o seu efeito antineoplásico através de mecanismos de ação citotóxicos, especificamente por intercalação no ADN, inibição da enzima topoisomerase II e formação de espécies reativas de oxigénio (ERO). Todos estes mecanismos têm um

efeito nocivo na síntese do ADN. A intercalação da molécula de doxorrubicina induz uma inibição das polimerases do ARN e do ADN através de perturbações do reconhecimento e da especificidade de sequência de bases. A inibição da topoisomerase II produz quebras de cadeias simples e duplas da hélice do ADN. A cisão do ADN também resulta da reação química com espécies altamente reativas de oxigénio como o radical hidroxilo OH⁻. As consequências são mutagénese e aberrações cromossómicas.

A especificidade da toxicidade da doxorrubicina parece estar relacionada principalmente com a atividade proliferativa do tecido normal. Por conseguinte, a medula óssea, trato gastrointestinal e gónadas são os principais tecidos normais que são lesados.

Uma causa importante do insucesso do tratamento com a doxorrubicina e outras antraciclinas é o desenvolvimento de resistência. Numa tentativa de vencer a resistência celular à doxorrubicina, considerou-se a utilização de antagonistas dos canais de cálcio como o verapamil, dado que o alvo primário é a membrana celular. O verapamil inibe o canal lento de transporte do cálcio e pode intensificar a captação celular de doxorrubicina. Uma associação da doxorrubicina e do verapamil está relacionada com efeitos cardiotóxicos graves.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após injeção intravenosa, a doxorrubicina é rapidamente eliminada do sangue e distribuída amplamente pelos tecidos incluindo os pulmões, fígado, coração, baço, gânglios linfáticos, medula óssea e rins. O volume de distribuição é cerca de 25 l/kg. A proporção da ligação às proteínas é de 60% a 70%.

A doxorrubicina não atravessa a barreira hemato-encefálica, embora possam ser atingidos níveis mais elevados no líquido cefalorraquidiano na presença de metástases cerebrais ou de disseminação cerebral leucémica. A doxorrubicina distribui-se rapidamente no líquido ascítico no qual atinge concentrações superiores às do plasma. A doxorrubicina é excretada no leite materno.

Eliminação

A eliminação da doxorrubicina do sangue é trifásica com semi-vidas médias de 12 minutos (distribuição), 3,3 horas e cerca de 30 horas. A doxorrubicina é sujeita a uma metabolização rápida no fígado. O metabolito principal é o metabolito farmacologicamente ativo doxorrubicinol. Os outros metabolitos são a aglicona de desoxirrubicina e os conjugados glucuronido e sulfato. Cerca de 40% a 50% da dose é excretada na bília em 7 dias, da qual cerca de metade corresponde ao medicamento inalterado e o restante aos metabolitos. Apenas 5% a 15% da dose administrada é eliminada na urina.

Populações especiais

Como a eliminação da doxorrubicina é essencialmente por via hepática, a disfunção hepática resulta numa excreção mais lenta e, em consequência, numa maior retenção e acumulação no plasma e tecidos.

Embora a excreção renal seja uma via de eliminação da doxorubicina de menor importância, a insuficiência renal grave pode afetar a eliminação total e exigir uma diminuição da dose.

Num estudo em doentes obesos (>130% do peso corporal ideal), a depuração da doxorubicina diminuiu e a semi-vida aumentou em comparação com um grupo de controlo com peso normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos em animais obtidos da literatura demonstram que a doxorubicina afeta a fertilidade, é embriotóxica, fetotóxica e teratogénica. Outros dados demonstram que a doxorubicina é mutagénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Ácido clorídrico 0,1 N (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A doxorubicina não deve ser misturada com heparina porque pode formar-se um precipitado e não deve ser misturada com 5-fluorouracilo porque pode ocorrer degradação. Deve evitar-se o contacto prolongado com soluções com pH alcalino porque provoca a hidrólise do medicamento.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado: 18 meses.

Frasco para injetáveis após abertura: A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 28 dias a 2-8°C. Do ponto de vista microbiológico, e a menos que o método de abertura tenha em consideração o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Solução para perfusão preparada: A estabilidade química e física em uso foi demonstrada em 2°C - 8°C e a 25°C, protegido da luz, para:

- 24 h em solução de glucose a 5% em frasco de PP em concentrações de 1,25 mg/ml e 0,5 mg/ml

- 48 h em solução de cloreto de sódio a 0,9% em frasco de PE em concentrações de 1,25 mg/ml e 0,5 mg/ml.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Os tempos de conservação do frasco aberto e da solução para perfusão diluída não são aditivos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro incolor (vidro de tipo I) com rolhas de borracha de bromobutilo (tipo I) e seladas com tampa de alumínio com disco de polipropileno. O frasco será embalado com ou sem película protetora de plástico.

Tamanho das embalagens:

- 1 x frasco para injetáveis de 5 ml
- 10 x frasco para injetáveis de 5 ml
- 1 x frasco para injetáveis de 10 ml
- 10 x frasco para injetáveis de 10 ml
- 1 x frasco para injetáveis de 25 ml
- 1 x frasco para injetáveis de 50 ml
- 1 x frasco para injetáveis de 75 ml
- 1 x frasco para injetáveis de 100 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A doxorrubicina é um agente citotóxico potente que só deve ser prescrito, preparado e administrado por profissionais com formação na utilização segura da preparação. Para ver as recomendações posológicas e modo de administração ver a secção 4.2. As seguintes normas devem ser seguidas durante o manuseamento, preparação e eliminação da doxorrubicina.

Preparação

1. Os citotóxicos devem ser preparados para a administração por pessoal que tenha treino na preparação segura deste tipo de preparações. Antes de iniciar a preparação reveja as normas locais de preparação de citotóxicos.
2. As mulheres grávidas devem ser excluídas da preparação deste medicamento.
3. O pessoal que manuseie doxorrubicina deve usar vestuário de proteção, óculos de proteção, batas, luvas descartáveis e máscaras.
4. Todo o material utilizado para a administração ou limpeza, incluindo luvas, deve ser colocado em sacos para eliminação de resíduos de alto risco para incineração a altas temperaturas (700°C).
5. Todos os materiais de limpeza devem ser eliminados como se indicou acima.

6. Lave sempre as mãos após retirar as luvas.

Contaminação

1. No caso de contacto com a pele ou com membranas mucosas, lave muito bem a região afetada com água e sabão ou com uma solução de bicarbonato de sódio. Contudo, não arranhe a pele utilizando uma escova para lavagem cirúrgica. Pode usar-se um creme suave para tratar a sensação de picadas transitória da pele.

2. No caso de contacto com os olhos, afaste as pálpebras e irrigue os olhos afetados com uma quantidade abundante de água durante pelo menos 15 minutos ou com uma solução injetável normal de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Depois consulte um médico ou um oftalmologista.

3. No caso de derrame ou fuga tratar com uma solução diluída de hipoclorito de sódio a 1% ou muito simplesmente com tampão fosfato (pH>8) até a solução ser removida.

Utilize um pano ou uma esponja conservada na área designada. Enxague duas vezes com água. Ponha os panos num saco plástico e vede para incineração

Eliminação

Apenas para utilização única. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Seguir as normas para manuseamento de medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islândia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO