

**RUBIDOX**  
**(cloridrato de doxorrubicina)**  
**Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.**  
**Pó Liofilizado Injetável**  
**50 mg**

## RUBIDOX

cloridrato de doxorubicina

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

#### APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado injetável 50 mg em embalagem com 1 frasco-ampola.

#### USO INTRAVENOSA OU INTRAVESICAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

#### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

cloridrato de doxorubicina.....	50 mg
excipientes: lactose monoidratada e racemanitol.....	q.s.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento das neoplasias a seguir:

- carcinoma da mama, pulmão, bexiga, tireoide e também carcinoma ovariano;
- sarcomas ósseos e dos tecidos moles;
- linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin;
- neuroblastoma;
- tumor de Wilms;
- leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloblástica aguda.

O cloridrato de doxorubicina tem proporcionado resultados positivos nos tumores superficiais da bexiga por administração intravesical após ressecção transuretral. Outros tumores sólidos têm respondido também, mas o estudo destes até o presente momento é muito limitado para justificar indicações específicas.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Carcinoma de mama

Taxas de resposta de 60 a 80% foram alcançadas com esquemas quimioterápicos em combinação (por exemplo: CMFP, FAC, CAP), enquanto o uso de agentes únicos produziu respostas de 20 a 40%. Em mulheres com envolvimento nodal extensivo, o uso sequencial de doxorubicina (4 ciclos) seguido por CMF (8 ciclos) foi superior à terapia alternada de CMF (2 ciclos) e doxorubicina (1 ciclo), em um total de 12 ciclos.

##### Adjuvância

A avaliação do tratamento em adjuvância utilizando o esquema AVCF (doxorubicina, vincristina, 5-fluoruracila e ciclofosfamida) em 336 mulheres com câncer de mama em estágio II após 15 anos foi a seguinte: sobrevida livre de doença = 54% e sobrevida global = 58%. O esquema utilizou doses de doxorubicina (30 mg/m<sup>2</sup>), vincristina (1 mg/m<sup>2</sup>), 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamida (300 mg/m<sup>2</sup>), com ciclos a cada 28 dias por um total de 6 ciclos. Embora pacientes com insuficiência cardíaca prévia tenham sido excluídas do estudo, foi observada toxicidade cardíaca em 12 pacientes, sendo que 3 pacientes morreram devido a essa toxicidade. Com um acompanhamento mediano de 130 meses, mais da metade das pacientes estava viva e livre da doença.

##### Estudos Clínicos

A efetividade dos regimes quimioterápicos que contêm doxorubicina na terapia adjuvante de câncer de mama inicial foi primeiramente estabelecida baseada em dados coletados em uma metanálise publicada em 1998 pelo *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG). O EBCTCG usou os dados primários de todos os estudos relevantes, publicados ou não, para estágios iniciais de câncer de mama e atualizações regulares destas análises. Os *endpoints* primários dos estudos de quimioterapia adjuvante foram: sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). As metanálises permitiram a comparação da associação de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoruracila (CMF) com pacientes sem tratamento quimioterápico. (19 estudos que incluíram 7523 pacientes) e comparações dos regimes contendo doxorubicina e CMF como um controle ativo (6 estudos que incluíram 3510 pacientes). As estimativas agrupadas de SLD e SG destes estudos foram usadas para calcular o efeito da CMF em relação ao não tratamento. A taxa de risco (*hazard ratio*) para SLD com CMF comparada a não realização de quimioterapia foi de 0,76 (IC de 95%: 0,71-0,82) e a SG foi de 0,86 (IC de 95%: 0,80-0,93). Com base em uma estimativa conservadora do efeito de CMF (limite inferior do intervalo de confiança de 95% bicaudal do *hazard ratio*) e retenção de 75% do efeito do CMF na SLD, foi determinado que os regimes contendo doxorubicina seriam considerados não-inferiores ao CMF se o limite superior do intervalo de confiança de 95% bicaudal do *hazard ratio* fosse menor que 1.06, isto é, não mais que 6% inferior ao CMF. Cálculo semelhante para SG requeriria uma margem de não inferioridade de 1.02.

Seis estudos randomizados na metanálise do EBCTCG compararam os regimes contendo doxorubicina com o CMF. No total, foram avaliadas 3510 mulheres com câncer de mama inicial com envolvimento dos linfonodos axilares, aproximadamente 70% estavam no período pré-menopausa e 30% estavam na pós-menopausa. No momento da metanálise tinham acontecido 1745 primeiras recorrências e 1348 mortes. Análises demonstraram que os regimes contendo doxorubicina são efetivos e retêm pelo menos 75% do efeito histórico adjuvante do CMF na SLT. A taxa de risco (*hazard ratio*) para a SLD (doxorubicina: CMF) foi 0,91 (IC de 95%: 0,82-1,01) e para SG foi 0,91 (IC de 95%: 0,81-1,03). D

O maior dos seis estudos da metanálise do EBCTCG era randomizado, aberto e multicêntrico (NSABP B-15), foi conduzido em aproximadamente 2300 mulheres (80% pré-menopausa e 20% pós-menopausa) com câncer de mama inicial envolvendo linfonodos axilares. Neste estudo, 6 ciclos convencionais de CMF foram comparados com 4 ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (AC) e de 4 ciclos de AC com 3 ciclos de CMF. Nenhuma diferença estatística significativa foi observada em termos de SLD ou SG.

**Doença metastática** - a análise dos dados de 1581 pacientes com câncer de mama metastático (CMM) tratados com esquemas quimioterápicos contendo doxorubicina, entre 1973 e 1982 no M.D. Anderson Cancer Center – EUA, revelou uma taxa de resposta completa (RC) de 16,6% e uma resposta parcial (RP) de 48,5%; a sobrevida mediana livre de progressão (SLP) e a sobrevida mediana global (SG) foram respectivamente de 11,5 e 21,3 meses. Os pacientes que alcançaram RC tiveram SLP e SG de 22,2 e 41,8 meses, respectivamente, enquanto que os pacientes que tiveram RP tiveram SLP e SG de 14 e 24,6 meses, respectivamente. Os principais esquemas utilizados envolveram: FAC (fluoruracila, doxorubicina e ciclofosfamida), VAC + 5-FU (vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida), FAI (fluoruracila, doxorubicina e ifosfamida) ou a combinação desses agentes com bacilo de Calmette-Guerin, levamisol, vitamina E ou terapia hormonal.

Em estudos clínicos de fase I, a terapia combinada de doxorubicina e paclitaxel apresentou taxas de resposta de 83% em mulheres com câncer de mama localmente avançado ou metastático, com duração mediana de resposta de 9 meses. Esses dados foram corroborados em um estudo fase II que avaliou essa combinação, com taxas de resposta objetiva de 77%. Nesse estudo foram utilizadas doses de doxorubicina de 50 mg/m<sup>2</sup> e doses de paclitaxel de 220 mg/m<sup>2</sup>, com ciclos sendo repetidos a cada 3 semanas. Um estudo de fase III (n=262 pacientes) dessa associação comparada ao esquema FAC demonstrou melhor sobrevida mediana, tempo para progressão da doença e taxa de resposta com o esquema AP. Os dados de eficácia foram: tempo mediano para progressão da doença: AP= 8,3 meses vs. FAC= 6,2 meses (p=0,034); sobrevida mediana: AP=23,3 meses vs. FAC= 18,3 meses (p=0,013); resposta global: AP= 68% vs. FAC= 55% (p=0,032). Os medicamentos foram administrados a cada 21 dias por 8 ciclos.

Em um estudo fase III, a associação de doxorubicina + docetaxel (AT) foi superior ao esquema AC (doxorubicina + ciclofosfamida) em termos de tempo para progressão e resposta global no tratamento de 1ª linha do CMM. O esquema AT (doxo: 50 mg/m<sup>2</sup> + docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas), comparado ao esquema AC (doxo: 60 mg/m<sup>2</sup> + ciclo: 600 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas), apresentou tempo para progressão do tumor (TPT) mediano de 35,9 semanas vs. 31,9 semanas (p=0,023); respostas globais de 59% vs. 47% (p=0,009) e tempo para falha de tratamento (TFT) mediano de 25,6 semanas vs. 23,7 semanas (p=0,048). A sobrevida global não diferiu entre os grupos de tratamento (22,5 meses com AT e 21,7 meses com AC).

#### **Pulmão**

O esquema de tratamento AVE (doxorubicina, vincristina e etoposídeo) foi mais efetivo que o esquema CAV (doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida) no tratamento do câncer de pulmão de pequenas células. O esquema AVE produziu respostas globais de 76% vs. 61% com o regime CAV e respostas completas de 51% vs. 32%, respectivamente. A toxicidade também foi menor nos pacientes tratados com o regime AVE.

A combinação de etoposídeo (102 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina (40 mg/m<sup>2</sup>) e vincristina (1,4 mg/m<sup>2</sup>) (com irradiação suplementar) produziu resposta completa ou parcial em 47 de 63 pacientes (74%) com câncer de pulmão de pequenas células. A sobrevida mediana foi de 12 meses nos pacientes com doença limitada e de 6 meses em pacientes com doença extensiva, e a taxa de sobrevida em 2 anos foi de 26% em pacientes com doença limitada.

#### **Bexiga**

**Terapia neoadjuvante** - em um estudo randomizado de fase III com pacientes com carcinoma de bexiga de células transicionais, a utilização de 3 ciclos de quimioterapia contendo metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina (MVAC) antes da cistectomia produziu uma sobrevida mediana de 74,7 meses comparado com 43,2 meses em pacientes submetidos apenas a cistectomia (p=0,044). Em outro estudo, a associação do esquema MVAC com cirurgia foi benéfica em pacientes com câncer de bexiga localmente avançado. Nesse estudo, 44 pacientes receberam quimioterapia seguida por cistectomia radical caso o tumor respondesse à quimioterapia: foram observadas respostas completas em 34% dos pacientes (grupo T0) e ausência de resposta foi observada em 66% dos pacientes (grupo T+). Após 48 meses, 50% dos pacientes no grupo T0 estavam vivos comparados com 27% no grupo T+.

**Terapia adjuvante** - em um estudo clínico randomizado com 443 pacientes com carcinoma de bexiga transicional superficial, o tratamento com ressecção transuretral + quimioterapia adjuvante com doxorubicina ou etoglicida foi mais efetivo que a ressecção transuretral isoladamente. Os pacientes receberam a doxorubicina por instilação intravesical (50 mg) 3 a 14 dias após a ressecção transuretral. O tempo para recorrência foi significativamente maior no grupo que recebeu a doxorubicina comparado com a ressecção transuretral isoladamente (após 3 anos: 56% sem recorrência no grupo da doxorubicina vs. 29% sem recorrência no grupo sem tratamento). Não houve diferença entre os grupos com relação à progressão para invasão muscular, aumento da categoria do tumor ou sobrevida global.

**Doença metastática** - o esquema MVAC (contendo doxorubicina) apresentou taxas de resposta completa de 30 a 40% em pacientes com câncer de bexiga metastático. Alguns estudos demonstram taxas de sobrevida de 14,8 meses nesse cenário de tratamento.

#### **Tireoide**

O uso de doxorubicina + estreptozocina alternado com 5-FU + dacarbazina produziu 15% de resposta parcial e 50% de taxa de estabilização da doença no tratamento de tumores de tireoide medular avançado rapidamente progressivo. Cerca de 15% dos pacientes apresentaram resposta tumoral parcial com duração mediana de 27 meses, enquanto 50% dos pacientes apresentaram estabilidade da doença durante uma média de 23 meses. A mortalidade global após 25 meses de acompanhamento foi de 35%.

#### **Carcinoma Ovariano**

Um esquema de tratamento utilizando hexametilmelamina, ciclofosfamida, cisplatina e doxorubicina em ciclos, a cada 4 semanas (HCAP), produziu uma resposta objetiva em 53 de 55 pacientes (96%) com carcinoma epitelial de ovário avançado. Tumores residuais limitados (diâmetro do tumor de 3 cm ou menos) estavam presentes em 20 pacientes após a cirurgia citorrredutora inicial. A sobrevida mediana foi de 45 meses, com 10 pacientes (18%) permanecendo livres de recorrência com 83 e 108 meses após o início do tratamento.

Em outro estudo clínico, o regime CAP (ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina) foi superior ao esquema CP (ciclofosfamida e cisplatina) ou ao uso de cisplatina isolado em termos de resposta em câncer de ovário avançado. Esse esquema (CAP), entretanto, não se mostrou superior a esses outros esquemas em termos de resposta patológica completa, sobrevida global ou sobrevida livre de doença. Adicionalmente, a toxicidade (principalmente mielossupressão) foi maior com o regime CAP.

#### **Sarcomas Ósseos**

Um estudo comparando a utilização do esquema doxorubicina + cisplatina com um esquema complexo com várias drogas quimioterápicas (envolvendo vincristina, metotrexato, ácido fólico, doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida e dactinomicina) não mostrou diferenças de sobrevida entre os tratamentos. A quimioterapia foi utilizada no pré e no pós-operatório, em esquemas variados nos 2 regimes de tratamento. A sobrevida mediana foi de 64,9% em 3 anos e de 55,2% em 5 anos em ambos os grupos; a sobrevida livre de progressão foi de 47,0% em 3 anos e 43,7% em 5 anos em ambos os grupos. Além disso, o perfil de toxicidade foi similar em ambos os grupos.

#### **Sarcoma de Partes Moles**

Um estudo randomizado de fase 3 (N=326) não encontrou diferença na eficácia, mas observou menor toxicidade com doxorubicina em comparação com ifosfamida em pacientes com sarcoma localmente avançado ou metastático de tecidos moles. Em outro estudo clínico de fase 2 (n = 105) o regime MAID (doxorubicina, dacarbazina, ifosfamida, mesna) apresentou resposta global de 47% em pacientes com sarcoma avançado de partes moles.

#### **Linfomas de Hodgkin/ Não-Hodgkin**

A adição de doxorubicina e vinblastina ao tratamento radioterápico aumentou a sobrevida livre de falha em pacientes com estágio IA a IIA da Doença de Hodgkin. Em um estudo de fase 3 em pacientes com estágio IA a IIA do linfoma de Hodgkin, a sobrevida livre de falha e a resposta global foram significativamente melhores com a adição de 3 ciclos de doxorubicina e vinblastina à radioterapia. A estimativa de 3 anos de sobrevida livre de falha para o grupo de quimioterapia mais radioterapia foi de 94% em comparação com 81% para o grupo que fez apenas radioterapia (p inferior a 0,001). No grupo de quimioterapia mais radioterapia, 80 de 147 pacientes obtiveram uma resposta em comparação com 69 de 148 grupo que fez apenas radioterapia (p = 0,004). A substituição de epirrubina por doxorubicina no esquema MACOP-B (metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina), resultou em taxas de respostas e sobrevivência semelhantes em pacientes com Linfoma não-Hodgkin de risco intermediário e de alto grau de risco. A resposta completa foi alcançada em 58,5% e 58,1% dos pacientes atribuídos a doxorubicina e epirrubina, respectivamente. A sobrevida média para o grupo tratado com doxorubicina foi de 4,12 anos em comparação com 3,34 anos para o grupo tratado com epirrubina; a diferença não foi estatisticamente significativa.

#### **Neuroblastoma**

Em crianças com neuroblastoma estágio III, maiores de 1 ano de idade, foi observada melhora de sobrevida com tratamento intensivo multimodal. Além da cirurgia e radioterapia, foi utilizada quimioterapia com MADDOC (mecloretamina, doxorubicina, cisplatina, dacarbazina, vincristina e ciclofosfamida) ou cisplatina + ciclofosfamida para indução seguida por MADDOC. Nesses casos, foi obtida sobrevida livre de eventos em 72% dos pacientes após um acompanhamento médio de 85 meses.

#### **Tumor de Wilms**

Em tumores com estágios II e III, o tratamento recomendado envolve nefrectomia + quimioterapia com esquema VACA (vincristina, dactinomicina com ou sem ciclofosfamida, com ou sem doxorubicina), sendo esse esquema o padrão de tratamento para esse tipo de tumor.

#### **LLA/LMA**

Em adultos com LLA (leucemia linfoblástica aguda), a taxa de remissão clínica melhorou de 75% (histórica) para 90% com a adição de doxorubicina ao esquema contendo vincristina e prednisona. Além disso, a adição de doxorubicina elevou a sobrevida de menos de 1 ano para uma média de 31 meses.

Em LMA (leucemia mielógena aguda), a combinação de etoposídeo, citarabina, doxorubicina e 6-tioguanina foi efetiva, com taxa de remissão completa em 94% dos pacientes abaixo dos 50 anos e 75% em pacientes acima dos 50 anos (associado à curta duração da terapia para esse grupo de pacientes). As taxas de remissão para LMA primário foram de 86% e para a recidiva de LMA foram de 83%. Esse regime mostrou-se efetivo na LMA primária ou recorrente.

Em outro estudo, um esquema com 5 fármacos (doxorubicina, citarabina, tioguanina, prednisona e vincristina) resultou em remissão completa em 82% dos pacientes com LMA aguda sob indução inicial e em 67% dos pacientes submetidos à reindução. O tempo mediano para remissão foi de 32 dias.

#### **Referências:**

1. Blajman C, Balbiani L, Block J, et al. A prospective, randomized Phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (5): 1091-1097.
2. Colozza M, Gori S, Mosconi AM, et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 10-17.
3. Bonadonna G, Zambetti M & Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 1995; 273: 542-547.
4. Ferriere J-P, Charrier S, Cure H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin-containing regimen for 326 stage II breast cancers: 15-year results. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 219-225.

5. Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, et al. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer* 1999; 85 (1): 104-111.
6. Dombrowsky P, Gehl J, Boesgaard M, et al. Doxorubicin and paclitaxel, a highly active combination in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 23-27.
7. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6): 968-975.
8. Abratt RP, Salton DGM, Malan JR et al. A prospective randomised study in limited disease small cell carcinoma-doxorubicin and vincristine plus either cyclophosphamide or etoposide. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1637- 1639.
9. Abratt RP, Willcox PA & Hewitson RH. Etoposide combination therapy for small cell carcinoma of the lung *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20: 83-84.
10. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10): 2638-2646.
11. Kurth K, Tunn U, Ay R, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional bladder carcinoma: long-term results of a european organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid, and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; 158: 378-384.
12. Ozen H. Prognostic factors and therapy for superficial and invasive bladder cancer. *Current Opinion in Oncology* 1991; 3: 553-558.
13. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000; 83 (6): 715-718.
14. Hainsworth JD, Grosh WW, Burnett LS, et al. Advanced ovarian cancer: long-term results of treatment with intensive cisplatin-based chemotherapy of brief duration. *Ann Intern Med* 1988; 108: 165-170.
15. Hainsworth JD, Jones HW III, Burnett SL, et al. The role of hexamethylmelamine in the combination chemotherapy of advanced ovarian cancer: A comparison of hexamethylmelamine, cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (H-CAP) versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP). *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 410-415.
16. Gruppo Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia. Randomised comparison of cisplatin with cyclophosphamide / cisplatin and with cyclophosphamide / doxorubicin / cisplatin in advanced ovarian cancer. *Lancet* 1987; 2: 353-359.
17. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the european osteosarcoma intergroup. *Lancet* 1997; 350: 911-917.
18. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al: Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(21):3144-3150.
19. Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al: Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989; 7(9):1208-1216.
20. West DC, Shamberger RC, Macklis RM, et al. Stage III neuroblastoma over 1 year of age at diagnosis: improved survival with intensive multimodality therapy including multiple alkylating agents. *J Clin Oncol* 1993; 11: 84- 90.
21. Mehta MP, Bastin KT, Wiersma SR: Treatment of Wilms' tumour. Current recommendations. *Drugs*. 1991 Nov;42(5):766-80.
22. Aviles A, Sinco A, Rivera R et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with Adriamycin(R), vincristine, and prednisone. *Med Pediatr Oncol* 1983; 11: 141-145.
23. Bern MM, Wallach SR, Arkin CF et al. Etoposide in combination with cytarabine, doxorubicin, and 6- thioquanine for treatment of acute nonlymphoblastic leukemia in a protocol adjusted for age. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 201-203.
24. Peterson BA, Bloomfield CD, Bosl GJ et al. Intensive five-drug combination chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 1980; 46: 663-668.
25. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, et al: A phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2001; 19(22):4238-4244.
26. Nair R, Ramakrishnan G, Nair NN, et al: A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxorubicin in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998; 82:2282-2288.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

O cloridrato de doxorubicina de rápida dissolução é um antibiótico antitumoral, citotóxico, da classe das antraciclina, isolado de culturas de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Este produto é solúvel em água para injetáveis e em solução salina fisiológica.

Os efeitos citotóxicos da doxorubicina sobre as células malignas e seus efeitos tóxicos em vários órgãos parecem estar relacionados à intercalação nas bases nucleotídicas e à atividade da doxorubicina de se ligar à membrana celular lipídica. A intercalação inibe a replicação nucleotídica e a ação da DNA e RNA-polimerases. A interação da doxorubicina com a topoisomerase-II para formar complexos de DNA passíveis de clivagem parece ser um importante mecanismo da atividade citocida do fármaco.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

**Distribuição** - a meia-vida de distribuição inicial de aproximadamente 5 minutos sugere uma rápida absorção tecidual de doxorubicina, enquanto que a eliminação tecidual lenta se reflete em uma meia-vida terminal de 20 a 48 horas. O estado de equilíbrio do volume de distribuição atinge de 809 e 1214 L/m<sup>2</sup> e indica a grande recaptção do fármaco nos tecidos. A ligação da doxorubicina e seu principal metabólito, doxorubicinol, às proteínas plasmáticas é de cerca de 74 a 76% e é independente da concentração plasmática de doxorubicina ser até 1,1 µg/mL.

A doxorubicina foi excretada no leite de uma paciente em período de lactação, com pico de concentração no leite 24 horas após o tratamento, sendo aproximadamente 4,4 vezes maior que a concentração plasmática correspondente. A doxorubicina foi detectável no leite até 72 horas após a terapia com 70 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina administrada por infusão intravenosa de 15 minutos e 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina por infusão intravenosa de 26 horas. O pico de concentração de doxorubicinol no leite após 24 horas do tratamento foi de 0,11 µg/mL e a AUC até 24 horas foi de 9,0 µg.h/mL, enquanto que a AUC para doxorubicina foi de 5,4 µg.h/mL.

A doxorubicina não atravessa a barreira hematoencefálica.

**Metabolismo** - a redução enzimática da posição 7 e a clivagem do açúcar daunosamina resulta em agliconas que são acompanhadas da formação de radical livre; a produção local desses, pode contribuir para a atividade cardiotoxicidade da doxorubicina. A disposição do doxorubicinol (DOX-OL) em pacientes é limitada pela taxa de formação. A meia-vida terminal do DOX-OL é similar a da doxorubicina. A exposição relativa de DOX-OL, por exemplo, a razão entre a AUC do DOX-OL e a AUC da doxorubicina, comparado ao intervalo de doxorubicina entre 0,4 e 0,6.

**Excreção** - o *clearance* plasmático está no intervalo de 324 a 809 mL/min/m<sup>2</sup> com predomínio do metabolismo e excreção biliar. Aproximadamente 40% da dose aparecem na bile em 5 dias, enquanto que somente 5 a 12% do fármaco e seus metabólitos aparecem na urina durante o mesmo período de tempo. Após 7 dias, < 3% da dose foi recuperada na urina como DOX-OL.

O *clearance* sistêmico de doxorubicina é significativamente reduzido em mulheres obesas com mais de 130% do peso corpóreo ideal. Ocorreu redução significativa no *clearance* sem qualquer alteração no volume de distribuição em pacientes obesos, quando comparado a pacientes normais com menos de 115% do peso corpóreo ideal (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

#### **Farmacocinética em Populações Especiais**

##### **Pediátrico**

Após a administração da dose de 10 a 75 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina em 60 crianças e adolescentes variando de 2 meses a 20 anos de idade, o *clearance* de doxorubicina alcançou uma média de 1443 ± 114 mL/min/m<sup>2</sup>. Análises adicionais demonstraram que o *clearance* em 52 crianças maiores que 2 anos de idade (1540 mL/min/m<sup>2</sup>) foi maior quando comparado ao de adultos. Entretanto, o *clearance* em crianças menores que 2 anos de idade (813 mL/min/m<sup>2</sup>) foi menor quando comparado ao de crianças mais velhas e aproximou-se dos valores de *clearance* determinados em adultos (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

##### **Geriátrico**

Nenhum ajuste de dose é recomendado baseado na idade, uma vez que a farmacocinética em indivíduos idosos (≥ 65 anos) foi avaliada.

##### **Sexo**

Um estudo clínico publicado envolvendo 6 homens e 21 mulheres sem terapia anterior com antraciclina, relatou um *clearance* médio significativamente maior no homem comparado às mulheres (1088 mL/min/m<sup>2</sup> versus 433 mL/min/m<sup>2</sup>). Entretanto, a meia-vida terminal de doxorubicina foi maior em homens do que em mulheres (54 versus 35 horas).

##### **Raça**

A influência da raça na farmacocinética da doxorubicina não foi avaliada.

##### **Insuficiência Hepática**

O *clearance* de doxorubicina e doxorubicinol foi reduzido em pacientes com insuficiência da função hepática (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

##### **Insuficiência Renal**

A influência da função renal na farmacocinética da doxorubicina não foi avaliada.

#### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

##### **Carcinogênese e Mutagênese**

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

##### **Distúrbio da Fertilidade**

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

RUBIDOX é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à doxorubicina, outras antraciclina, antracenedionas ou a qualquer componente da fórmula.

As contraindicações para uso intravenoso são:

- mielossupressão persistente;
- insuficiência hepática grave;
- insuficiência miocárdica grave;
- infarto do miocárdio recente;
- arritmias graves;
- tratamento prévio com doses máximas cumulativas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e/ou outras antraciclina ou antracenedionas (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

As contraindicações para uso intravesical são:

- infecções urinárias;
- inflamação da bexiga;
- hematúria.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Gerais

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

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

O *clearance* sistêmico da doxorubicina é reduzido em pacientes obesos (por ex: > 130% do peso corpóreo ideal) (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

##### Função Cardíaca

A cardiotoxicidade é um risco do tratamento com antraciclina que pode se manifestar por eventos iniciais (por ex: agudos) ou tardios (por ex: retardados).

**Eventos iniciais (por ex: agudos)** - a cardiotoxicidade inicial da doxorubicina consiste, principalmente, por taquicardia sinusal e/ou anormalidades eletrocardiográficas, como alterações não-específicas de ondas ST-T. Taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular e bradicardia, assim como bloqueios atrioventriculares e de ramo também foram relatados. Geralmente, esses efeitos não predizem desenvolvimento subsequente de cardiotoxicidade tardia, e são raramente de importância clínica; não devendo ser, geralmente, considerados para a interrupção do tratamento com RUBIDOX.

**Eventos tardios (por ex: retardados)** - a cardiotoxicidade tardia geralmente se desenvolve posteriormente no curso da terapia com doxorubicina ou dentro de 2 a 3 meses após o término do tratamento, mas a ocorrência de eventos tardios vários meses ou anos após o término do tratamento também já foi relatada. A cardiomiopatia tardia se manifesta pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e/ou por sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tais como dispnéia, edema pulmonar, edema periférico, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural e ritmo de galope. Efeitos subagudos como pericardite e miocardite também foram relatados. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com risco de morte é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida por antraciclina e representa a toxicidade cumulativa limitante da dose do fármaco.

A função cardíaca deve ser avaliada antes do paciente ser submetido ao tratamento com RUBIDOX e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser diminuído pela monitoração regular da FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) durante o tratamento, com interrupção imediata do RUBIDOX ao primeiro sinal de disfunção. O método quantitativo apropriado para avaliações repetidas da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui angiografia com radionucleotídeo (MUGA) ou ecocardiografia (ECO), especialmente em pacientes com fatores de risco aumentados para cardiotoxicidade. Devem ser realizadas repetidas avaliações da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por MUGA ou ECO, particularmente com doses cumulativas mais altas de antraciclina. A técnica usada na avaliação cardíaca deve ser consistente durante o acompanhamento.

A probabilidade de ocorrência de ICC, estimada por volta de 1% a 2% em doses cumulativas de 300 mg/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente até a dose cumulativa total de 450 - 550 mg/m<sup>2</sup>. A partir desse ponto, o risco de ocorrência de ICC aumenta agudamente, sendo recomendado que não se exceda uma dose cumulativa máxima de 550 mg/m<sup>2</sup>.

Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular ativa ou não, radioterapia prévia ou concomitante em região mediastinal/pericárdica, terapia prévia com outras antraciclina ou antracenedionas e uso concomitante de outros fármacos com capacidade de reduzir a contratilidade cardíaca ou fármacos cardiotoxícos (por exemplo trastuzumabe). As antraciclina, incluindo a doxorubicina, não devem ser administradas em combinação com outros agentes cardiotoxícos a menos que a função cardíaca do paciente seja monitorada rigorosamente (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Pacientes recebendo antraciclina após a interrupção do tratamento com outros agentes cardiotoxícos, especialmente aqueles com meias-vidas longa como o trastuzumabe, podem ter um risco aumentado de cardiotoxicidade. A meia-vida reportada do trastuzumabe é variável. O trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses. Portanto, quando possível, os médicos devem evitar terapias baseadas em antraciclina por até 27 semanas após a interrupção do tratamento com trastuzumabe. Se as antraciclina forem utilizadas antes deste tempo, recomenda-se monitoração cuidadosa da função cardíaca.

A monitoração da função cardíaca deve ser rigorosa em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles com fatores de risco. No entanto, a cardiotoxicidade com a doxorubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas independentemente da presença de fatores de risco cardíacos.

Crianças e adolescentes possuem maior risco de desenvolver cardiotoxicidade tardia após a administração de RUBIDOX. Mulheres têm maior risco do que os homens. Avaliação cardíaca periódica é recomendada a fim de monitorar este risco.

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

#### **Toxicidade Hematológica**

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

#### **Leucemia Secundária**

Leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antraciclinas, incluindo RUBIDOX.

A leucemia secundária é mais comum quando tais fármacos são administrados em combinação com agentes antineoplásicos lesivos ao DNA, em combinação com radioterapia, quando os pacientes são pré-tratados intensivamente com fármacos citotóxicos em altas doses ou quando as doses de antraciclinas são aumentadas. Essas leucemias possuem um período de latência de 1 a 3 anos.

#### **Gastrintestinal**

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

#### **Função Hepática**

A principal via de eliminação da doxorubicina é o sistema hepatobiliar. A bilirrubina sérica total deve ser avaliada antes e durante o tratamento com RUBIDOX. 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 RUBIDOX (vide item **4.CONTRAINDICAÇÕES**).

#### **Efeitos no Local de Infusão**

Fleboesclerose pode resultar da infusão do fármaco em vaso de pequeno calibre ou de infusões repetidas na mesma veia. Seguir os procedimentos de administração recomendados pode minimizar o risco de flebite/tromboflebite no local de infusão (vide 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 RUBIDOX, a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

#### **Síndrome de Lise Tumoral**

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

#### **Efeito Imunossupressor / Aumento da Susceptibilidade a Infecções**

Administração de vacinas vivas ou vivas-atenuadas em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluindo doxorubicina, pode resultar em infecções sérias ou fatais. Vacinação com vacina viva deve ser evitada em pacientes recebendo RUBIDOX. Vacinas mortas ou inativas podem ser administradas, entretanto, a resposta a estas vacinas pode ser diminuída.

#### **Outros**

A doxorubicina pode potencializar a toxicidade de outras terapias antineoplásicas. Observou-se exacerbação da cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida e aumento da hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina. Também foi relatada toxicidade do miocárdio, mucosas, pele e fígado, induzida pela irradiação.

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

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

#### **Advertências e Precauções Adicionais para Outras Vias de Administração**

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

#### **Uso em Crianças**

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

#### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

Vide também item 4. **Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré Clínicos – Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbios da Fertilidade.**

#### **Prejuízo na Fertilidade**

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

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

#### **Gravidez**

O potencial embriotóxico da doxorubicina foi confirmada *in vitro* e *in vivo*. Quando administrada a ratas antes e durante o acasalamento, gestação e lactação, a doxorubicina foi tóxica tanto às mães quanto aos fetos.

A doxorubicina implica dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Se uma mulher receber RUBIDOX durante a gravidez ou se ficar grávida durante o tratamento, ela deve ser informada sobre o potencial risco para o feto.

**O RUBIDOX é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Lactação** - a doxorubicina é excretada no leite materno (vide item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). As mulheres não devem amamentar enquanto estiverem em tratamento com RUBIDOX.

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e/ou Operar Máquinas**

O efeito do RUBIDOX na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A doxorubicina é um dos principais substratos do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6, e glicoproteína P (P-gp). Interações clinicamente significativas têm sido relatadas com inibidores da CYP3A4, CYP2D6, e/ou P-gp (por exemplo, verapamil), resultando em aumento da concentração e efeito clínico da doxorubicina. Indutores da CYP3A4 (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, Erva de São João) e indutores P-gp podem diminuir a concentração de doxorubicina.

A adição de ciclosporina à doxorubicina pode resultar em aumentos na área sob a curva concentração-tempo (AUC) para ambos, doxorubicina e doxorubicinol, possivelmente devido a uma diminuição do *clearance* da droga-mãe e uma diminuição no metabolismo de doxorubicinol. Relatos na literatura sugerem que a adição de ciclosporina à doxorubicina resulta em mais profunda e prolongada toxicidade hematológica do que a observada com doxorubicina sozinha. Coma e convulsões também têm sido descritas com a administração concomitante de ciclosporina e doxorubicina.

A doxorubicina é principalmente usada em combinação com outros fármacos citotóxicos. Ao utilizá-la como parte de esquemas quimioterápicos que combinem fármacos de efeitos farmacológicos semelhantes (por exemplo citotoxicidade), é provável que ocorra toxicidade aditiva. Toxicidade aditiva pode ocorrer especialmente com relação à medula óssea e a efeitos hematológicos e gastrintestinais (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

O uso concomitante de doxorubicina com outros fármacos potencialmente cardiotoxicos, bem como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por exemplo, bloqueadores do canal de cálcio), necessitam de monitoração sobre a função cardíaca durante o tratamento. Alterações na função hepática induzidas por terapias concomitantes podem afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia terapêutica e/ou a toxicidade da doxorubicina.

O paclitaxel pode causar aumento das concentrações plasmáticas da doxorubicina e/ou de seus metabólitos quando administrado antes da doxorubicina. Certos estudos indicam que este efeito é menor quando a antraciclina é administrada antes do paclitaxel.

Foram observados tanto aumento (21% - 47%) quanto nenhuma alteração na AUC da doxorubicina, quando utilizado o tratamento concomitante com sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia. O significado clínico destes achados é desconhecido.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

RUBIDOX deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

A solução reconstituída é quimicamente estável quando armazenada por até 48 horas em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C), e em contato com luz artificial normal. Em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C), mas com luz solar forte, a estabilidade se mantém por 24 horas. De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF), é recomendado que a solução reconstituída seja armazenada entre 2° C e 8° C, protegida da luz e seja utilizada em 24 horas após a reconstituição.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

RUBIDOX apresenta-se como um sólido liofilizado vermelho-alaranjado, isento de materiais estranhos. Após a reconstituição o produto apresenta-se como uma solução límpida e vermelha.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Administração

RUBIDOX é normalmente administrado por via intravenosa. A via intravesical pode ser utilizada conforme indicado. A administração intravesical mostrou-se benéfica no tratamento de câncer superficial de bexiga, bem como na profilaxia de recidiva de tumor após ressecção transuretral.

A doxorubicina não é ativa por via oral e não deve ser administrada por via intramuscular ou intratecal. RUBIDOX deve ser dissolvido em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou em água para injetáveis.

**Administração Intravenosa (IV)** - A dose total de RUBIDOX por ciclo, pode diferir de acordo com o regime específico de tratamento utilizado (por exemplo, administrado como agente único ou em combinação com outros fármacos citotóxicos) e de acordo com a indicação.

RUBIDOX deve ser administrado por via endovenosa através de um dispositivo exclusivo (cloreto de sódio 0,9% ou 5% solução de glicose) por, não menos que 3 minutos e não mais que 10 minutos, para minimizar o risco de trombose ou extravasamento perivenoso. A injeção direta (em “bolus”) não é recomendada devido ao risco de extravasamento, que pode ocorrer mesmo na presença de adequado retorno sanguíneo no momento da aspiração com a agulha (vide item 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

É recomendado que a administração por via intravenosa seja feita através do tubo de um equipo de infusão de (cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose 5%), independentemente do gotejamento, após a verificação de que a agulha está corretamente na veia. Essa técnica diminui o risco de extravasamento perivenoso do medicamento e permite a lavagem da veia após a administração; **a concentração recomendada é de 2 mg/mL.**

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

### Administração Intravesical

No caso de terapia intravesical, RUBIDOX deve ser dissolvido em água para injetáveis à temperatura ambiente; **a concentração recomendada é de 1 mg/mL.** Após a introdução do solvente, o conteúdo do frasco-ampola dissolver-se-á, agitando suavemente o frasco-ampola, sem inversão, em aproximadamente 30 segundos. Foi demonstrado que a administração de uma dose única a cada três semanas reduz muito o efeito tóxico desagradável representado pelas mucosites; por outro lado, dividindo a dose em três dias sucessivos (20-25 mg/m<sup>2</sup> 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.

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.

### Estabilidade das Soluções Reconstituídas

RUBIDOX deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. A solução reconstituída é quimicamente estável quando armazenada por até 48 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), e em contato com luz artificial normal. Em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), mas com luz solar forte, a estabilidade se mantém por 24 horas. De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF), é recomendado que a solução reconstituída seja armazenada entre 2°C e 8°C, protegida da luz e seja utilizada em 24 horas após a reconstituição.

### Posologia

**Via intravenosa** - A dose é habitualmente calculada com base na área de superfície corpórea. Quando usada como agente antitumoral isolado, a dose inicial recomendada nos adultos é de 60-70 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas. Por outro lado, quando usada em associação a outros agentes antitumorais, a dose de doxorubicina deve ser reduzida para 25-50 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas.

A dose cumulativa de doxorubicina por via intravenosa, independentemente do plano de dosagem, não deve ultrapassar 550 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea.

### Modificações de dose

#### Uso em Insuficiência Hepática

Se o paciente apresentar insuficiência hepática, a dose de doxorubicina deve ser reduzida de acordo com a tabela seguinte:

Níveis de Bilirrubina Sérica	Dose Recomendada
1,2-3 mg/dL	50% da dose normal
> 3 mg/dL	25% da dose normal

RUBIDOX não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 4. **CONTRAINDICAÇÕES**).

#### **Outras Populações Especiais**

Doses iniciais menores ou intervalos maiores entre os ciclos podem ser necessários para pacientes pré-tratados intensivamente, crianças, idosos, pacientes obesos e pacientes com infiltração da medula óssea (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Apesar da excreção renal baixa, casos de insuficiência renal moderada não requerem habitualmente a redução da dose recomendada.

#### **Via intravesical**

RUBIDOX administrado por via intravesical pode ser utilizado para o tratamento de tumores superficiais da bexiga ou como profilaxia para reduzir recidivas após ressecção transuretral. A administração intravesical não é utilizada no tratamento de tumores invasivos que tenham penetrado na camada muscular da parede da bexiga. A dose recomendada para tratamento tópico intravesical é de 50 mg por instilação, a ser administrada com intervalos variáveis de 1 semana a 1 mês.

Após a instilação completa, os pacientes devem ser rotacionados a cada 15 minutos para garantir que a mucosa vesical da pelve tenha maior contato com a solução. Dependendo se o tratamento for profilático ou curativo, a frequência de administração e a duração do tratamento ficam a critério médico. Para evitar a diluição excessiva pela urina, o paciente deve ser instruído a não ingerir qualquer líquido nas 12 horas que antecedem a instilação. Isto deve limitar a produção de urina para aproximadamente 50 mL por hora. A exposição à solução medicamentosa durante 1 hora é geralmente suficiente e o paciente deve ser instruído no sentido de urinar somente ao término deste período de tempo. No caso de toxicidade local (cistite medicamentosa), a dose deve ser instilada em 50 – 100 mL de solução salina (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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.

#### **Dose Omitida**

Como esse é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Caso o paciente falte a uma sessão programada de quimioterapia com esse medicamento, ele deve procurar o seu médico para redefinição da programação de tratamento.

#### **Incompatibilidades**

RUBIDOX não deve ser misturado a outros fármacos. Deve-se evitar contato com soluções alcalinas, uma vez que isso pode resultar em hidrólise da doxorubicina. A doxorubicina não deve ser misturada com heparina, devido à incompatibilidade química que pode levar à precipitação. A doxorubicina não deve ser misturada com outros fármacos citotóxicos no mesmo frasco ou seringa durante a administração de esquemas de quimioterapia associados.

A doxorubicina não deve ser misturada com fluorouracila (por exemplo, na mesma bolsa de infusão intravenosa IV ou no sítio Y de uma linha de infusão IV) uma vez que tem sido relatado que essas drogas são incompatíveis, pois poderia ocorrer a formação de precipitado. Se a terapia concomitante com doxorubicina e fluorouracila for necessária, recomenda-se que a linha IV seja lavada entre a administração dessas drogas.

#### **Precauções especiais para descarte e manuseio**

**Preparação do pó liofilizado para administração intravenosa** - Dissolva o pó em solução de cloreto de sódio / água para injeção. O conteúdo do frasco está sob pressão negativa. Para minimizar a formação de aerossóis durante a reconstituição, um cuidado especial deve ser tomado quando a agulha é inserida. Deve ser evitada a inalação de qualquer aerossol produzido durante a reconstituição.

#### **Medidas de Proteção**

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

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas relatadas associadas à terapia com doxorubicina estão listadas abaixo pela classe de sistema de órgão MeDRA e por frequência; As frequências são definidas como: Muito comuns ( $\geq 10\%$ ), Comuns ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), Incomuns ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), Raras ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), Muito raras ( $< 0,01\%$ ) e Não conhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

**Tabela de reações adversas**

<b>Infecções e infestações:</b>	
Muito comuns	Infecção
Comuns	Sepse
<b>Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos):</b>	
Não conhecidas	Leucemia linfocítica, leucemia mieloide aguda
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático:</b>	
Muito comuns	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia
<b>Distúrbios do sistema imunológico:</b>	
Não conhecidas	Reação anafilática
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais:</b>	
Muito comuns	Diminuição do apetite
Não conhecidas	Desidratação, hiperuricemia
<b>Distúrbios oculares:</b>	
Comuns	Conjuntivite
Não conhecidas	Ceratite, aumento da lacrimação
<b>Distúrbios cardíacos:</b>	
Comuns	Insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia sinusal
Não conhecidas	Bloqueio atrioventricular, taquiarritmia, bloqueio de ramo
<b>Distúrbios vasculares:</b>	
Incomuns	Embolia
Não conhecidas	Choque, hemorragia, tromboflebite, ondas de calor
<b>Distúrbios gastrintestinais:</b>	
Muito comuns	Inflamação da mucosa/estomatite, diarreia, vômito, náusea.
Comuns	Esofagite, dor abdominal
Não conhecidas	Hemorragia gastrintestinal, gastrite erosiva, colite, descoloração da mucosa (hiperpigmentação ou hipopigmentação)
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:</b>	
Muito comuns	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia
Comuns	Urticaria, rash cutâneo, hiperpigmentação da pele, hiperpigmentação das unhas
Não conhecidas	Reação de fotossensibilidade, reação inflamatória em pele previamente irradiada, pruridos, transtornos da pele
<b>Distúrbios renais e urinários:</b>	
Não conhecidas	Cromatúria <sup>a</sup>
<b>Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:</b>	
Não conhecidas	Amenorreia, azoospermia, oligospermia
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração:</b>	
Muito comuns	Pirexia, astenia, calafrios
Comuns	Reações no local da infusão
Não conhecidas	Indisposição
<b>Investigações:</b>	
Muito comuns	Diminuição da fração de ejeção, eletrocardiograma anormal, transaminases anormais, aumento de peso <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Durante um ou dois dias após administração	
<sup>b</sup> Relatado em pacientes com câncer de mama em estado inicial recebendo terapia adjuvante contendo doxorubicina (ensaio NSABP B-15)	

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

**10. SUPERDOSE**

A superdose aguda de doxorubicina irá resultar em mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite), e alterações cardíacas agudas.

O tratamento da superdose consiste na hospitalização de indivíduos mielossuprimidos, com administração de antimicrobianos, transfusão plaquetária e de granulócitos e tratamento sintomático da mucosite. O uso de fator de crescimento hematopoético deve ser considerado. A superdose crônica com doxorubicina aumenta o risco de cardiomiopatia e ICC; o tratamento consiste na administração de digitálicos, diuréticos e inibidores da ECA.

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

**DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO**

MS 1.0646.0098  
Farm. Resp.: Mauricio Ribeiro Miguel - CRF-SP N.º 26.565

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.  
Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras  
Taboão da Serra – SP  
CNPJ: 61.282.661/0001-41  
Indústria Brasileira

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/11/2020.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/07/2021.**

**0800 011 3653**

**SAC**

sacbergamo@amgen.com



RUB\_POLIOF\_VPS\_05-0

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
28/07/2021	Versão atual	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Item 5 Item 9 Dizeres Legais	VPS VP	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
08/09/2020	3047659/20-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Identificação do Medicamento item 3 item 5 item 9 Dizeres Legais	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
30/05/2019	0484005/19-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/05/2019	0483870/19-0	10756- SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	30/05/2019	Inclusão de frase - Adequação a RDC 58/14; Itens 5, 7, 8 e 9.	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
27/06/2017	129952817 2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

							10. SUPERDOSE		
30/11/2016	2535986/16-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
26/07/2016	2117025/16-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS (harmonização do texto)	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
14/07/2016	2075598/16-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
22/07/2015	0645522/15-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

26/11/2014	1063493/14-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
25/06/2014	0500299/14-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
14/01/2014	0029428/14-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
10/07/2014	0554552/13-8	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VPS	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC