



11

administrado como agente único ou em combinação com outros fármacos citotóxicos) e de acordo com a indicação. 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 inserida na veia. Essa técnica diminui o risco de extravasamento periveno do medicamento e permite a lavagem da veia após a administração, a **concentração recomendada é de 2 mg/mL**.

DOXOLEM[®] deve ser administrado por via intravenosa 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 periveno. 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. 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.

Estabilidade das Soluções Reconstituídas: DOXOLEM[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz. Após a reconstituição com água para injetável, a solução obtida é estável por 24 horas quando armazenada em temperatura ambiente (15° - 30°C), ou por 48 horas quando conservada sob refrigeração (2º - 8ºC). De acordo com as Boas Práticas Farmacéuticas (BPF), é recomendado que a solução reconstituída seja armazenada entre 2 e 8°C, protegida da luz e seja utilizada em 24 horas após a reconstituição. Manter o produto, antes e após a reconstituição, protegido da luz. Descartar a porção não utilizada, pois a composição do produto não contém agente conservante. A administração do produto deverá ser feita diretamente no equipo de uma veia cateterizada onde encontra-se em curso solução fisiológica isotônica ou glicosada 5%, evitando-se que haja extravasamento da doxorubicina para os tecidos circunvizinhos e conseqüentemente necrose local; não é necessário que a solução para caterização venosa seja mantida por muito tempo, podendo ser iniciada pouco tempo antes da injeção e ser retirada poucos minutos após.

Obs.: Este produto não deve ser reconstituído com água bacteriostática para injetável devido à incompatibilidade entre os componentes da fórmula e o álcool benzílico.

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

- o pessoal deve ser treinado quanto às boas técnicas para diluição e manipulação;
- as profissionais grávidas não devem trabalhar com este medicamento;
- o pessoal que manipula DOXOLEM[®] 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 (solução a 1%), de preferência por imersão, e depois com água;
- todos os materiais de limpeza devem ser descartados conforme indicado anteriormente;
- o contato acidental com a pele deve ser tratado imediatamente com lavagem abundante com água e sabão ou solução de bicarbonato de sódio, no entanto, não esfregue a pele com escovas;
- em caso de contato com o(s) olho(s), segure e mantenha levantada a pálpebra do(s) olho(s) afetado(s) e lave com jato de água em quantidade abundante por pelo menos 15 minutos. Procure, então, avaliação médica;
- sempre lave as mãos após a remoção de luvas.

Incompatibilidades: DOXOLEM[®] 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, uma vez que foi relatado que esses fármacos são quimicamente incompatíveis (formam precipitado). A doxorubicina não deve ser misturada com outros fármacos citotóxicos no mesmo frasco ou seringa durante a administração de esquemas de quimioterapia associados.

POSOLOGIA

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/m², a cada 3 semanas. Por outro lado, quando usada em associação a outros agentes antitumorais, a dose de doxorubicina deverá ser reduzida para 25-50 mg/m², a cada 3 semanas.

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

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
1,2-3,0 mg/100 mL	50% da dose normal
> 3,0 mg/100 mL	25% da dose normal

DOXOLEM[®] não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave.

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.

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

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.

ATENÇÃO: “Este é um medicamento similar que passou por testes e estudos que comprovam a sua eficácia, qualidade e segurança, conforme legislação vigente”.

ADVERTÊNCIAS

Gerais: O tratamento com DOXOLEM[®] deve ser realizado somente sob supervisão de profissionais médicos com experiência em terapia citotóxica.

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

O *clearance* sistêmico da doxorubicina é reduzido em pacientes obesos - por ex., > 130% do peso corpóreo ideal.

Função Cardíaca: A cardiotoxicidade é um risco do tratamento com antracíclinas que pode se manifestar por eventos iniciais (isto é, agudos) ou tardios (isto é, retardados).

Eventos iniciais (agudos): a cardiotoxicidade inicial da doxorubicina é constituída, principalmente, por taquicardia sinusal e/ou anormalidades eletrocardiográficas, como alterações não-específicas de ondas ST-T. Taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, taquicardia e bradicardia, assim como bloqueios átrio-ventriculares 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 DOXOLEM[®].

Eventos tardios (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 de membros inferiores, cardiomegalia, hepatomegalia, oligúria, ascite, efusão pleural e ritmo de galope. Efeitos subagudos como pericardite e miocardite também foram relatados. 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 cloridrato de doxorubicina e deve ser monitorada durante a terapia para minimizar o risco de insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser diminuído pela monitoração regular da FEVE (fração de ejeção do vetrículo esquerdo) durante o tratamento, com interrupção imediata do cloridrato de doxorubicina ao primeiro sinal de disfunção. O método quantitativo apropriado para avaliações repetidas da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui angiografia com radioisótopos (MUGA) ou ecocardiografia (ECG). Recomenda-se avaliação cardíaca pré-tratamento com ECO e MUGA ou apenas ECG, especialmente para pacientes com fatores de risco aumentados para cardiotoxicidade. Determinações repetidas da FEVE através de tais exames devem ser realizadas, 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/m², aumenta lentamente até a dose cumulativa total de 450 a 550 mg/m². 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/m².

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

Crianças e adolescentes possuem maior risco de desenvolver cardiotoxicidade tardia após a administração decloridrato de doxorubicina. 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 antracíclinas ou antracnedionas 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 cloridrato de doxorubicina, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos. Leucopenia reversível, dose-dependente e/ou granulocitopenia (neutropenia) são as manifestações predominantes da toxicidade hematológica da doxorubicina, constituindo a toxicidade aguda mais comum limitante da dose desse fármaco. A leucopenia e a neutropenia alcançam

um *nadir* entre o 10^o e 14^o dia após a administração do fármaco; ocorre normalização da contagem de glóbulos brancos/ neutrófilos, na maioria dos casos, até o 21^o dia. Trombocitopenia e anemia também podem ocorrer. As conseqüências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecção, sepsese/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipóxia tecidual ou morte.

Leucemia Secundária: Leucemia secundária, com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada em pacientes tratados com antracíclinas, incluindo cloridrato de doxorubicina. 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 antracíclinas 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 DOXOLEM[®]. Pacientes com bilirrubina elevada podem apresentar *clearance* mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses menores são recomendadas a esses pacientes. Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber DOXOLEM[®].

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.

Extravasamento: O extravasamento de doxorubicina durante a administração intravenosa pode produzir dor local, lesões teciduais graves (formação de vesículas, celulite grave) e necrose. Caso ocorram sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de DOXOLEM[®], a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Outros: O cloridrato de doxorubicina pode potencializar a toxicidade de outras terapias anti-tumorais. 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 clinicamente relatados com o uso de doxorubicina.

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, cálcio, fosfato e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial. Hidratação, alcalinização urinária e profilaxia com alopurinol para prevenir a hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral. Os pacientes devem ser advertidos de que a doxorubicina pode conferir uma coloração avermelhada à urina até 1-2 dias após a administração.

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.

Uso durante a Gravidez e Lactação: O potencial embriotóxico do cloridrato de doxorubicina foi confirmado *in vitro e in vivo*. Quando administrado a ratas antes e durante o acasalamento, gestação e lactação, o DOXOLEM[®] foi tóxico tanto às mães quanto aos fetos. DOXOLEM[®] implica dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Se uma mulher receber cloridrato de doxorubicina durante a gravidez ou se ficar grávida durante o tratamento, ela deve ser informada sobre o potencial risco para o feto.

Cloridrato de Doxorubicina é excretado no leite materno. As mulheres não devem amamentar enquanto estiverem em tratamento com DOXOLEM[®].

DOXOLEM[®] 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 o médico em caso de suspeita de gravidez.

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

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

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas: O efeito da doxorubicina na habilidade de dirigir e operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 ex., citotoxicidade), é provável que ocorra toxicidade aditiva. Esta toxicidade aditiva deve ser levada em consideração especialmente com relação à medula óssea e a efeitos hematológicos e gastrintestinais.

O uso concomitante de doxorubicina com outros fármacos potencialmente cardiotóxicos (por ex., 5- fluoruracila e/ou ciclofosfamida), bem como o uso concomitante de outros compostos cardioativos (por ex., bloqueadores do canal de cálcio), necessitam de monitoração sobre a função cardíaca durante o tratamento. A doxorubicina é amplamente metabolizada pelo fígado, qualquer medicamento concomitante que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia e/ou a toxicidade da doxorubicina.

O pacítaxel 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 pacítaxel.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os seguintes eventos adversos foram relatados em associação à terapia com doxorubicina:

Infecções e infestações: infecção, sepsese/septicemia.

Neoplasias benignas e malignas: leucemia linfocítica aguda, leucemia mielóide aguda.

Hematológico e linfático: leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Imunológico: anafilaxia.

Metabolismo e nutricional: anorexia, desidratação, hiperuricemia.

Ocular: conjuntivite/ceratite, lacrimejamento.

Cardíaco: taquicardia sinusal, taquiarritmias, bloqueios átrioventricular e de ramo, insuficiência cardíaca congestiva.

Vascular: hemorragia, ‘ondas de calor’, flebite, tromboflebite, tromboembolismo, choque.

Gastrintestinal: náusea/vômito, mucosite/estomatite, hiperpigmentação da mucosa oral, esofagite, dor abdominal, erosões gástricas, sangramento do trato gastrintestinal, diarreia, colite.

Pele e tecido subcutâneo: alopecia, toxicidade local, rash/coceira, alterações cutâneas, hiperpigmentação da pele e da unha, fotossensibilidade, hipersensibilidade da pele irradlada (*radiation recall/reaction*), urticária, eritema agral, entredosesestesia palmo-plantar.

Renal e urinário: coloração avermelhada da urina por 1 a 2 dias após a administração do fármaco.

Outros: anafilaxia, infecção, sepsese/septicemia, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda, mal estar generalizado /astenia, febre, calafrios.

SUPERDOSE

A superdose aguda de doxorubicina pode causar efeitos tóxicos gastrintestinais (principalmente mucosite), mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia) 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 hematopoietico 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.

ARMAZENAGEM

DOXOLEM[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

IV) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

Reg. MS- 1.2214.0021
Resp. Téc.: Dra. Maria Rita Maniezi - CRF-SP nº 9.960
Fabricado por Eurofarma Laboratórios Ltda.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – S.P.

Distribuído por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,
Sede: Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira
SAC: 0800-166575

Cód.: 349004.10



DOXOLEM[®]
cloridrato de doxorubicina

11



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DOXOLEM[®]
Cloridrato de doxorubicina

FORMA FARMACÊUTICA:
Pó lífilo injetável.

APRESENTAÇÕES:

10 mg. Embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó lífilo e 1 ampola com diluente.
50 mg. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INTRAVENOSO

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola com 10 mg contém:
Cloridrato de doxorubicina..... 10 mg
Cada ampola de diluente contém:
Água para injetável..... 5 mL

Cada frasco-ampola com 50 mg contém:
Cloridrato de doxorubicina..... 50 mg
Excipientes: lactose e manitol

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

DOXOLEM[®] (cloridrato de doxorubicina) é um antibiótico antitblástico, que age impedindo a multiplicação e as funções das células tumorais.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

DOXOLEM[®] tem sido usado com êxito para produzir regressão em várias neoplasias (tumores malignos – cânceres), tais como carcinoma de mama, pulmão, bexiga, tireóide e ovárioan, sarcomas ósseos e dos tecidos moles, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin; neuroblastoma; tumor de Wilms; leucemia linfóide aguda e leucemia mielóide aguda.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-Indicações

DOXOLEM[®] é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) à doxorubicina, outras antracíclinas, antracenedionas ou a qualquer componente da fórmula. Também é contra-indicado nos seguintes casos:

- mielossupressão (redução da atividade da medula óssea, órgão que produz células sanguíneas) persistente;
- insuficiência hepática (alteração da função hepática a níveis insuficientes para o funcionamento adequado do organismo) grave;
- insuficiência miocárdica (alteração da função do músculo cardíaco a níveis insuficientes para o funcionamento adequado do organismo) grave;
- infarto do miocárdio (morte das células do músculo cardíaco devido a diminuição da quantidade de sangue/oxigênio por obstrução da artéria cardíaca) recente;
- arritmias (alteração no ritmo de batimentos do coração) graves;
- tratamento prévio com doses máximas cumulativas de doxorubicina, daunorubicina, epirrubicina, idarrubicina e/ou outras antracíclinas ou antracenedionas;

Advertências e Precauções

O tratamento com DOXOLEM[®] deve ser realizado somente sob supervisão de profissionais médicos com experiência no uso de quimioterápicos. Os pacientes devem se recuperar de toxicidades agudas (tais como estomatites - lesões semelhantes a aftas na boca - e mucosite - lesões das mucosas, alterações da contagem das células sanguíneas e infecções generalizadas) de tratamentos citotóxicos (tóxicos para as células) prévios antes de iniciarem o tratamento com DOXOLEM[®].

Função Cardíaca: A cardiotoxicidade (toxicidade para o coração) é um risco do tratamento com antracíclinas que pode se manifestar de forma aguda ou tardia.

A cardiotoxicidade inicial da doxorubicina é constituída, principalmente, por taquicardia sinusal (batimento rápido do coração) e/ou anormalidades eletrocardiográficas. Taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular e bradicardia (lentidão dos batimentos cardíacos), assim como bloqueios átrio-ventriculares 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 DOXOLEM[®].

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 (doença do músculo do coração) tardia se manifesta pela diminuição da quantidade de sangue bombeado para o organismo e/ou por sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que consiste na alteração da função do músculo do coração impedindo que ele exerça a sua função. Estes sinais podem estar relacionados a dificuldade respiratória, inchaço pulmonar, inchaço de membros inferiores, aumento do tamanho do coração, aumento de volume do fígado, diminuição do volume de urina, acúmulo de líquido dentro da cavidade abdominal, acúmulo de líquido na membrana que envolve os pulmões e alterações dos batimentos cardíacos. Efeitos subagudos como inflamação da membrana que envolve o coração e inflamação do músculo cardíaco também foram relatados. 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 cloridrato de doxorubicina e deve ser monitorada durante a terapia para diminuir o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca grave.

Fatores de risco para toxicidade cardíaca incluem doença cardiovascular ativa ou não, radioterapia prévia ou concomitante da região média do tórax (próxima ao coração), terapia prévia com outras antracíclinas ou antracenedionas e uso concomitante de outros fármacos com capacidade de reduzir a contratilidade cardíaca. A monitorização da função cardíaca deve ser particularmente rigorosa em pacientes recebendo altas doses cumulativas e naqueles com fatores de risco. No entanto, a toxicidade do coração 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 cloridrato de doxorubicina. Mulheres têm maior risco do que os homens. Avaliação cardíaca periódica é recomendada a fim de monitorar este risco.

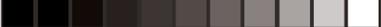
É provável que a toxicidade da doxorubicina e outras antracíclinas ou antracenedionas seja aditiva.

Toxicidade Hematológica: A exemplo do que ocorre com outros agentes citotóxicos, a doxorubicina pode produzir parada temporária da produção das células do sangue pela medula. A contagem de células sanguíneas deve ser avaliada antes e durante cada ciclo da terapia com DOXOLEM[®], incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos.

A diminuição do número de leucócitos e granulócitos (células de defesa do sangue) são as manifestações predominantes da toxicidade ao sangue proporcionada pela doxorubicina, constituindo na toxicidade mais comum aguda limitante da dose desse fármaco. A diminuição do número de plaquetas (células sanguíneas responsáveis pela coagulação) e hemácias (células vermelhas do sangue, responsáveis pelo transporte do oxigênio e do gás carbônico pelo organismo) também podem ocorrer. As conseqüências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infecção, choque séptico (alteração da função dos órgãos vitais devido à septsemia), hemorragia ou morte.

Leucemia Secundária: A Leucemia secundária foi relatada em pacientes tratados com antracíclinas. Ocorre mais comumente quando tais fármacos são administrados em combinação com agentes antineoplásicos lesivos ao DNA, em combinação com a radioterapia, quando os pacientes são pré-tratados intensivamente com outros fármacos citotóxicos em altas doses ou quando as doses de antracíclinas são aumentadas. Essas leucemias podem aparecer de 1 a 3 anos do final do período de tratamento.

Gastrintestinal: A doxorubicina provoca vômitos. 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: Pacientes com falha no funcionamento normal do fígado não devem receber cloridrato de doxorubicina. ***Efeitos no Local de Infusão:*** Alterações dos vasos sanguíneos podem resultar da infusão do fármaco em vasos de pequeno calibre ou de infusões repetidas na mesma veia. Se os procedimentos de administração recomendados forem seguidos, é possível minimizar o risco de flebite/tromboflebite no local de infusão.

Extravasamento: O extravasamento de doxorubicina durante a administração intravenosa pode produzir dor local, lesões teciduais graves e necrose. Caso ocorram sinais ou sintomas de extravasamento durante a administração intravenosa de DOXOLEM[®], a infusão do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Outros: DOXOLEM[®] pode potencializar a toxicidade de outras terapias anti-tumorais.

Observou-se exacerbação de inflamação da bexiga urinária com sangramento e aumento da toxicidade do fígado. Também foi relatada toxicidade do músculo cardíaco, mucosas, pele e fígado, induzida pela irradiação. Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, a formação de coágulos dentro de vasos sanguíneos e a embolia pulmonar foram coincidentemente relatados com o uso de doxorubicina.

A doxorubicina pode induzir ao aumento da concentração de ácido úrico no sangue. Sendo assim, níveis séricos de ácido úrico, potássio, cálcio, fosfato e creatinina devem ser avaliados após o tratamento inicial. A doxorubicina pode conferir uma coloração avermelhada à urina até 1-2 dias após a administração.

Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbio da Fertilidade

A doxorubicina foi tóxica a órgãos reprodutivos em estudos com animais, produzindo atrofia dos testículos, degeneração difusa dos túbulos seminíferos, onde são produzidos e maturados os espermatozóides, e redução da quantidade de sêmen.

Uso em Crianças

As crianças apresentam risco aumentado de desenvolverem cardiotoxicidade (toxicidade do coração) tardia. Recomenda-se 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-adolescente. Pode também contribuir com prejuízo dos testículos e ovários, o que é geralmente temporário.

Prejuízo na Fertilidade

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

Em homens, a doxorubicina é mutagênica e pode induzir dano cromossômico em espermatozóides. A escassez da quantidade de espermatozóides ou a ausência de espermatozóides vivos no sêmen podem ser permanentes, no entanto, foi relatado em alguns casos, normalização da contagem de espermatozóides. Isso pode ocorrer após vários anos do término da terapia. Homens submetidos ao tratamento com doxorubicina devem utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar gestação nas parceiras durante o tratamento.

Uso durante a Gravidez

O cloridrato de doxorubicina causa dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Se uma mulher receber a droga durante a gravidez ou se ficar grávida durante o tratamento, ela deve ser informada sobre o potencial risco para o feto.

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

Uso durante a Lactação

DOXOLEM[®] é excretado no leite materno, deste modo as mulheres não devem amamentar enquanto estiverem em tratamento.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito do DOXOLEM[®] na habilidade de dirigir e operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

Interações medicamentosas

A doxorubicina pode ser associada a outros fármacos citotóxicos. Ao utilizá-la como parte de esquemas quimioterápicos que combinem fármacos de efeitos farmacológicos semelhantes (por ex. citotoxicidade), é provável que ocorra aumento da toxicidade. Este aumento de toxicidade deve ser levado em consideração especialmente com relação à medula óssea e a efeitos gastrintestinais.

O uso conjunto de doxorubicina com outros fármacos considerados cardiotoxícos (por ex., 5- fluoruracila e/ou ciclofosfamida) bem como o uso concomitante de outros compostos que agem no funcionamento do coração (por ex., bloqueadores do canal de cálcio) necessitam de monitoração sobre a função cardíaca durante o tratamento. A doxorubicina é amplamente metabolizada pelo fígado. Qualquer medicamento que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia e/ou a toxicidade da doxorubicina.

O paclitaxel (outro quimioterápico que pode ser utilizado em combinação com a doxorubicina) pode causar aumento das concentrações no sangue da doxorubicina e/ou de seus metabólitos (derivados) quando ele é administrado antes da doxorubicina . Certos estudos indicam que este efeito é menor quando a antraciclina é administrada antes do paclitaxel.

Não há contra indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

DOXOLEM[®] (cloridrato de doxorubicina) apresenta-se na forma de um pó vermelho.

Trata-se de um medicamento de uso restrito a hospitais. O esquema posológico e o plano de tratamento deverão ser determinados exclusivamente pelo seu médico, de acordo com o tipo de neoplasia e a resposta ao tratamento. Para mais informações sobre a posologia deste medicamento, consulte seu médico ou a bula específica para o profissional de saúde.

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.

Administração: O DOXOLEM[®] é normalmente administrado por via intravenosa. A doxorubicina não é ativa por via oral e não deve ser administrada por via intramuscular ou intratecal. O DOXOLEM[®] deve ser dissolvido em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou em água para injetáveis.

Se ocorrerem sinais ou sintomas de infusão da substância fora do vaso sanguíneo (extravasamento), a injeção ou infusão deve ser imediatamente interrompida e a pele deve ser lavada com grande quantidade de 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. Pais ou responsáveis de crianças em tratamento com o DOXOLEM[®] devem prevenir o contato com a urina ou outro fluido corporal, utilizando luvas, por pelo menos 5 dias após cada tratamento.

Siga a orientação de seu médico médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram relatados em associação à terapia com doxorubicina :

Infecções e infestações: infecção/doença causada por vírus, bactérias ou parasitas), seps/septicemia.

Neoplasia benignas e malignas: leucemia linfocítica aguda, leucemia mielóide aguda.

Hematológico e linfático: leucopenia e neutropenia, anemia, trombocitopenia (diminuição do número de glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas no sangue, respectivamente).

Imunológico: anafilaxia (tipo de reação alérgica grave).

Metabolismo e nutricional: perda de apetite, desidratação, hiperuricemia(aumento do ácido úrico no sangue).

Ocular: conjuntivite/ceratite (alteração, vermelhidão no olho), lacrimejamento.

Cardíaco: Alterações do ritmo cardíaco (taquicardia simples, taquiirritmias, bloqueios atrioventricular e de ramo), diminuição da função do coração.

Vascular: hemorragia, "ondas de calor", flebite(inflamação ou irritação vascular), tromboembolismo (formação de um coágulo na veia impedindo a circulação do sangue), choque (alteração da função dos órgãos vitais).

Gastrointestinal: náusea/vômito, mucosite/estomatite, escurecimento da mucosa da boca, irritação do esôfago, dor abdominal, erõeses gástricas, sangramento do trato gastrointestinal, diarreia, inflamação/irritação do intestino grosso. **Pele e tecido subcutâneo:** queda de cabelos, toxicidade local, aparecimento de manchas vermelhas no corpo/coclea, alterações cutâneas, escurecimento da pele e da unha, lesões na pele causadas pela exposição à luz), hipersensibilidade da pele irradiada (*radiation recall reaction*), urticária, eritema acral, alteração da sensibilidade na palma das mãos e plantá dos pés.

Renal e urinário: coloração avermelhada da urina por 1 a 2 dias após a administração do fármaco.

Outros: anafilaxia, infecção, seps/septicemia, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda, mal estar generalizado, dor/artrite, febre, calafrios.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

A superdose aguda de doxorubicina pode causar efeitos tóxicos gastrintestinais, mielossupressão grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia) e alterações cardíacas agudas.

O tratamento da superdose consiste na hospitalização de indivíduos mielossuprimidos, com administração de antirrombicianos, transfusão plaquetária e de granulócitos e tratamento sintomático da mucosite. A superdose crônica com doxorubicina aumenta o risco de cardiomiopatia e ICC (insuficiência cardíaca congestiva); o tratamento consiste na administração de medicamentos que visam à melhora da função do coração. Caso ocora superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

DOXOLEM[®] deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (15° - 30°C) e protegido da luz. Após a reconstituição com água para injetável, a solução obtida é quimicamente estável por 24 horas quando armazenada em temperatura ambiente (15° - 30°C); ou por 48 horas quando conservada sob refrigeração (2° - 8°C). Manter o produto, antes e após a reconstituição, protegido da luz. Descartar a porção não utilizada, pois a composição do produto não contém agente conservante.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

DOXOLEM[®] (cloridrato de doxorubicina) é um antibiótico antitublástico da classe das antraciclinas isolado de culturas de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Este produto é solúvel em água para injetáveis e em solução salina fisiológica. As propriedades citotóxicas da doxorubicina sobre as células malignas e os efeitos tóxicos em vários órgãos parecem estar relacionados à intercalação nas bases nucleotídicas e a atividade da doxorubicina de se ligar à membrana celular lipídica. A intercalação inibe a replicação nucleotídica e a ação da DNA e RNA-polimerase. A interação da doxorubicina com a topoisomerase-II para formar complexos de DNA passíveis de clivagem parece ser um importante mecanismo da atividade citiода do fármaco. A capacidade da doxorubicina de se ligar a membrana celular pode afetar uma variedade de funções celulares. A reação de redução enzimática da doxorubicina por uma série de oxidases, redutases e desidrogenases dá origem a espécies altamente reativas do radical livre hidroxila. A formação de radicais livres implica na cardiotoxicidade da doxorubicina, devido à redução do Cu(II) e do Fe(III) em nível celular. As células tratadas com doxorubicina manifestaram alterações nas características morfológicas associadas à apoptose ou morte celular programada. A apoptose induzida por doxorubicina pode ser um componente integral do mecanismo de ação celular relacionado ao efeito terapêutico, à toxicidade ou a ambos.

Estudos em animais mostraram atividade em um espectro de tumores experimentais, imunossupressão, propriedades carcinogênicas em roedores, indução de uma variedade de efeitos tóxicos, incluindo toxicidade cardíaca progressiva e retardada, mielossupressão em todas as espécies e atrofia para testes em ratos e cachorros.

Estudos Clínicos

A efetividade dos regimes quimioterápicos adjuvantes que contêm doxorubicina para o tratamento de câncer de mama precoce foi 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 estudos relevantes, publicados ou não, em estágios precoces de câncer de mama e atualizações regulares destas análises. Os *endpoints* primários dos estudos de quimioterapia adjuvante foram: sobrevida livre de tumor (SLT) e sobrevida global (SG). As metanálises compararam a associação de ciclofosfamida, metotrexato e 5- fluoruracila (CMF) com pacientes sem tratamento (19 estudos que incluíram 7523 pacientes) e CMF com regimes contendo doxorubicina (6 estudos; 3510 pacientes). A SLT e SG estimadas foram usadas para calcular o efeito da CMF em relação ao não tratamento. A taxa de risco para SLT com CMF comparada com a opção de não realizar quimioterapia foi de 0,78 (IC de 95%: 0,74-0,82) e a SG foi de 0,86 (IC de 95%: 0,80-0,93).

Seis estudos randomizados usados na metanálise do EBCTCG compararam os regimes contendo doxorubicina com o CMF. Foram avaliadas 3510 mulheres com câncer de mama precocemente diagnosticados com envolvimento dos linfonodos axilares, cerca de 70% no período pré-menopausa e 30% pós-menopausa. Até o momento da metanálise tinham acontecido 1745 primeiras recorrências e 1348 mortes. Os regimes contendo doxorubicina são efetivos e mantêm pelo menos 75% dos eventos adjuvantes do CMF. A taxa de risco para a SLT (doxorubicina: CMF) foi 0,91 (IC de 95%: 0,82-1,01).

O maior dos seis estudos usados para uma metanálise do EBCTCG era randomizados, aberto e multicêntrico e avaliou aproximadamente 2300 mulheres (80% pré-menopausa e 20% pós-menopausa) com câncer de mama precocemente diagnosticado envolvendo linfonodos axilares. Neste estudo, 6 ciclos convencionais de CMF foram comparados com 4 ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (AC) além de 4 ciclos de AC com 3 ciclos de CMF. Nenhuma diferença estatística significativa foi observada.

Farmacocinética

Distribuição: a meia-vida de distribuição inicial de aproximadamente 5 minutos sugerindo uma rápida distribuição tecidual de doxorubicina, enquanto que a eliminação lenta dos tecidos resultando em uma meia-vida terminal de 20 a 48 horas. O equilíbrio é atingido com volumes entre 809 e 1214 L/m² e indica a grande recaptação do fármaco nos tecidos. A ligação da doxorubicina e seu principal metabolito (doxorubicinol) às proteínas plasmáticas é de cerca de 74 a 76% e é independente da concentração plasmática de doxorubicina ser até 1,1 mcg/mL.

A doxorubicina foi detectada no leite de uma paciente em período de lactação, atingindo o 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/m² de doxorubicina administrada por infusão intravenosa de 15 minutos e 100 mg/m² de cisplatina por infusão intravenosa de 26 horas. O pico de concentração de doxorubicinol no leite foi alcançado após 24 horas e foi de 0,11 mcg/mL e a AUC até 24 horas foi de 9,0 mcg h/mL, enquanto que a AUC para doxorubicina foi de 5,4 mcg 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 dessas, pode contribuir para a atividade cardiotoxíca 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 DOX-OL/AUC doxorubicina, comparada a da doxorubicina, varia entre 0,4 e 0,6. *Excreção:* o *clearance* plasmático varia de 324 a 809 mL/min/m² e com predomínio do metabolismo e excreção biliar. Aproximadamente 40% da dose aparece 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, menos de 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. Ocorre 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.

Farmacocinética em Populações Especiais

Pediatria: após a administração da dose de 10 a 75 mg/m² 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/m². Análises adicionais demonstraram que o *clearance* em 52 crianças maiores que 2 anos de idade (1540 mL/min/m²) foi maior quando comparado ao de adultos. Entretanto, o *clearance* em crianças menores que 2 anos de idade (813 mL/min/m²) foi menor quando comparado ao de crianças mais velhas e aproximou-se dos valores de *clearance* determinados em adultos. *Geriatria:* 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 qualquer terapia primária com antraciclina, relataram um *clearance* médio significativamente maior no homem comparado às mulheres (1088 mL/min/m² versus 433 mL/min/m²). Entretanto, a meia-vida terminal de doxorubicina foi maior em homens do que em mulheres (54 versus 35 h).

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.

Insuficiência Renal: a influência da função renal na farmacocinética da doxorubicina não foi avaliada.

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 seqüencial de doxorubicina (4 ciclos) seguido por CMF (8 ciclos) foi superior a 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/m²), vincristina (1 mg/m²), 5-FU (400 mg/m²) e ciclofosfamida (300 mg/m²), 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.

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, revelaram 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 ifosfamide) 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/m² e doses de paclitaxel de 220 mg/m², 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 1^ª linha do CMM. O esquema AT (doxo: 50 mg/m² + docetaxel: 75 mg/m²; a cada 3 semanas), comparado ao esquema AC (doxo: 60 mg/m² + ciclo: 600 mg/m²; 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. 81% 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/m²), doxorubicina (40 mg/m²) e vincristina (1,4 mg/m²) (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 neo-adjuvante: em um estudo randomizado de fase III com pacientes com carcinoma de bexiga de células transiticionais, 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 etoglicidil 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. 28% 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.

Tireóide

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 medulares de tireóide que progredim rapidamente. 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 citoreduzora inicial. A sobrevida mediana foi de 45 meses, com 10 pacientes (18%) permanecendo livres de recorrência em 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 vários fármacos quimioterápicos (envolvendo vincristina, metotrexato, ácido fólnico, 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

Os resultados de um estudo de fase II (n=20) com sarcoma de partes moles avançado ou metastático indicaram que o tratamento com uma combinação de vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC) alternado com ifosfamide e etoposídeo (IE) produziram uma taxa de resposta de 45%, com sobrevida mediana de 14 meses em todo o grupo e de 14 meses nos pacientes responsivos. Os estudos que avaliaram a utilização de doxorubicina como a antraciclina do esquema não demonstraram diferenças em termos de controle da doença local, sobrevida livre de metástases, sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Entretanto, um subgrupo de pacientes com sarcoma de tronco tiveram melhora na sobrevida livre de doença.

Linfomas de Hodgkin/Não-Hodgkin

A doxorubicina está incluída em diversos regimes quimioterápicos utilizados no tratamento de linfoma não-Hodgkin. Também está incluída nos regimes de escolha para linfoma de células grandes e linfoma de Burkitt. Em linfomas não-Hodgkin, os esquemas quimioterápicos em associação (entre eles o CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) mostraram prolongada sobrevida livre de progressão em até 37% dos pacientes. O esquema CHOP ainda é considerado o padrão de tratamento, visto que outros regimes com fármacos mais tóxicos não demonstraram melhora dos parâmetros de sobrevida.

Neuroblastoma

Em crianças com neuroblastoma estágio III, maiores de 1 ano de idade, foi observada melhora de sobrevida com tratamento intensivo multimodal. Alem da cirurgia e radioterapia, foi utilizada quimioterapia com MADDOC (mcloretamina, 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 linfóide 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 mielóide 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 a curta duração da terapia para esse grupo de pacientes). As taxas de remissão para LMA primário foram de 86% e para recidiva de LMA foram de