

Fauldoxo, para o que é indicado e para o que serve?

Indicado no tratamento de alguns tipos de cânceres, incluindo de mama, ósseo, do pulmão, da tireoide, do ovário e leucemia. Também é indicado no tratamento primário do câncer de bexiga por administração vesical.

Como o Fauldoxo funciona?

Fauldoxo® é um medicamento antineoplásico, cujo princípio ativo é o cloridrato de doxorrubicina, que age impedindo a multiplicação e as funções das células tumorais.

Quais as contraindicações do Fauldoxo?

Fauldoxo® é contraindicado no caso de reação alérgica à doxorrubicina, outras antraciclinas, antracenedionas ou a qualquer componente de sua formulação.

Este medicamento está contraindicado a pacientes com problemas hepáticos graves ou problemas cardíacos.

Como usar o Fauldoxo?

Seu médico irá determinar quanto e qual a frequência em que você irá receber a medicação. As doses terapêuticas variam conforme o estágio da doença. O limite da dose depende do paciente e do protocolo utilizado.

Sua medicação será dada através de uma cânula que será introduzida através de um cateter em uma de suas veias, normalmente do braço, pulso ou das mãos e algumas vezes do peito (administração intravenosa ou infusão IV).

Um enfermeiro ou outro profissional capacitado irá administrar os medicamentos para seu tratamento.

Avise imediatamente se algum destes medicamentos caírem na sua pele ou espirrar em seus olhos; ou se você sentir dor quando da punção da agulha na veia.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Este medicamento deve ser administrado somente via intravenosa. Fauldoxo® não deve ser administrado por via intramuscular, intratecal ou subcutânea.

Dosagem

Quando o cloridrato de doxorrubicina for utilizado como agente único

- O esquema posológico recomendado é de 60-75 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, em injeção intravenosa única, com intervalos de 21 dias. A dose mais baixa destina-se a pacientes com reserva insuficiente de medula devido à idade avançada, terapia anterior ou infiltração neoplásica da medula.

Para pacientes no qual o cloridrato de doxorrubicina faz parte de uma terapia combinada

- Recomenda-se um esquema posológico de 25-50 mg/m<sup>2</sup> administrado em três dias consecutivos, com repetição a cada três ou quatro semanas. O esquema posológico é o mesmo, tanto para adultos quanto para crianças. A dose limitante acumulativa via intravenosa, independente do plano de dosagem, é de 550 mg/m<sup>2</sup>.

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

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Fauldoxo?

Este medicamento deve ser dado mediante um esquema regular de tratamento. Se você perder uma dose, avise seu médico, cuidador ou profissional responsável para receber as devidas instruções.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

Quais cuidados devo ter ao usar o Fauldoxo?

Este medicamento pode deixar sua urina vermelha por um ou dois dias após o tratamento.

Este tipo de medicamento diminui o número de alguns tipos de células sanguíneas no seu corpo, com isso você pode ter sangramentos ou infecções com maior facilidade.

É recomendado que você evite o contato com pessoas doentes; lave as mãos frequentemente; afaste-se de situações perigosas em que você pode se machucar, como jogos desportivos e utilização de objetos cortantes; escovar os dentes e usar o fio dental suavemente.

Mesmo recebendo medicação para evitar náuseas e vômitos, você pode continuar a sentir esses efeitos. Converse com seu médico sobre outras formas de controlar essas reações adversas.

Este medicamento só deve ser manipulado e administrado por pessoal treinado no uso de medicamentos antineoplásicos.

As doses para adultos podem ser aplicadas às crianças. Recomenda-se o controle periódico da função cardíaca em crianças que foram tratadas com cloridrato de doxorrubicina, tendo em vista o risco particular de desenvolverem cardiotoxicidade.

É recomendado o ajuste de dose em pacientes com mais de 70 anos com risco de mielossupressão associada à idade.

Em pacientes com insuficiência hepática, a dose de Fauldoxo® deve ser reduzida e recomendada avaliação frequente da função hepática através de testes laboratoriais convencionais.

Os pacientes obesos devem ser cuidadosamente monitorados quando tratados com a dose máxima recomendada de cloridrato de doxorubicina.

#### Mulheres grávidas

Este medicamento pode causar dano fetal quando administrado à mãe durante a gravidez ou quando administrado ao pai quando sua parceira engravidar. Algumas mulheres podem se tornar inférteis com o uso de Fauldoxo®. Se você está planejando engravidar, converse com seu médico antes de iniciar o tratamento. O cloridrato de doxorubicina é excretado no leite materno, sendo a amamentação contraindicada.

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

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Fauldoxo?

Algumas das reações adversas mais comuns são:

- Insuficiência cardíaca congestiva (doença quando o coração não funciona direito); arritmias (alteração dos batimentos cardíacos); alopecia (queda de cabelo); náusea; vômito; estomatite (inflamações na boca); esofagite; diarreia; desidratação; rubor facial; coloração avermelhada da urina.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

#### Apresentações do Fauldoxo

##### Solução injetável 2mg/mL

- 10 mg de cloridrato de doxorubicina em cada frasco-ampola (5 mL);
- 50 mg de cloridrato de doxorubicina em cada frasco-ampola (25 mL).
- Embalagens contendo 1 frasco-ampola.

Uso exclusivamente intravenoso.

Uso adulto e pediátrico.

Qual a composição do Fauldoxo

Cada 1 mL da solução contém:  
2 mg de cloridrato de doxorubicina.

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

Superdose: O que acontece se tomar uma dose do Fauldoxo maior do que a recomendada?

Os possíveis sintomas de toxicidade são os indicados no item “Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Fauldoxo?”. Alguns efeitos tóxicos ou que coloquem a vida do paciente em perigo podem se manifestar tardiamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Interação medicamentosa: Quais os efeitos de tomar Fauldoxo com outros remédios?

Fauldoxo® não deve ser administrado simultaneamente com ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, paclitaxel, fenobarbital, fenitoína, progesterona, verapamil, propranolol, alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona radioterapia, metotrexato e estreptoizina.

O uso concomitante de Fauldoxo® com vacinas com vírus vivo pode potencializar a replicação do vírus, aumentando as reações adversas à vacina, e/ou pode diminuir a resposta imunológica à vacina.

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.

Qual a ação da substância do Fauldoxo?

Resultados de Eficácia

Carcinoma de mama

Taxas de resposta de 60 a 80% foram alcançadas com esquemas quimioterápicos em combinação (por ex: 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 (doxorrubicina, 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 sobrevivida global = 58%. O esquema utilizou doses de doxorrubicina (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 doxorrubicina 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 da doença (SLD) e sobrevivida 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 doxorrubicina 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. O *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 doxorrubicina 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 requereria uma margem de não inferioridade de 1.02.

Seis estudos randomizados na metanálise do EBCTCG compararam os regimes contendo doxorrubicina 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 doxorrubicina são efetivos

e retêm pelo menos 75% do efeito histórico adjuvante do CMF na SLD. O *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).

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; 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 4 ciclos de AC seguido por 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 doxorrubicina + cisplatina com um esquema complexo com várias drogas quimioterápicas (envolvendo vincristina, metotrexato, ácido fólico, doxorrubicina, 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 doxorrubicina 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 (doxorrubicina, dacarbazina, ifosfamida, mesna) apresentou resposta global de 47% em pacientes com sarcoma avançado de partes moles.

#### Linfomas de Hodgkin/ Não-Hodgkin

A adição de doxorrubicina 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 doxorrubicina 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 epirrubicina por doxorrubicina no esquema MACOP-B (metotrexato, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, 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 doxorrubicina e epirrubicina, respectivamente. A sobrevida média para o grupo tratado com doxorrubicina foi de 4,12 anos em comparação com 3,34 anos para o grupo tratado com epirrubicina; 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, doxorrubicina, 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 doxorrubicina), 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 doxorrubicina ao esquema contendo vincristina e prednisona. Além disso, a adição de doxorrubicina elevou a sobrevida de menos de 1 ano para uma média de 31 meses.

Em LMA (leucemia mielógena aguda), a combinação de etoposídeo, citarabina, doxorrubicina 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 (doxorrubicina, 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.

### Características Farmacológicas

#### Propriedades Farmacodinâmicas

O cloridrato de doxorrubicina 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 doxorrubicina sobre as células malignas e seus efeitos tóxicos em vários órgãos parecem estar relacionados à intercalação nas bases nucleotídicas e à atividade da doxorrubicina de se ligar à membrana celular lipídica. A intercalação inibe a replicação nucleotídica e a ação da DNA e RNA-polimerases. A interação da doxorrubicina 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 a 1214 L/m<sup>2</sup> e indica a grande recaptação 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 à 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.

### 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.

## 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.

## Insuficiência Renal

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

Como devo armazenar o Fauldoxo?

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

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

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

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

Características do medicamento

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Dizeres legais do Fauldoxo

M.S - 1.0033.0134

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

Registrado por:  
Libbs Farmacêutica Ltda  
Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP  
CNPJ 61.230.314/0001-75

Fabricado por:  
Libbs Farmacêutica Ltda  
Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP  
Indústria Brasileira

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.