

**DOXORUBICINA IMA**  
**DOXORUBICINA 10 mg**  
**DOXORUBICINA 50 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de doxorubicina 10 mg contiene:
Doxorubicina clorhidrato 10 mg
Excipientes: Lactosa

Cada frasco ampolla de doxorubicina 50 mg contiene:
Doxorubicina clorhidrato 50 mg
Excipientes: Lactosa

### INDICACIONES

Procesos neoplásicos tales como:

- Cáncer de mama en estadiós iniciales (en combinación con otros quimioterápicos y/o cirugía) y en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada).
- Sarcomas óseos y/o de partes blandas en fases avanzadas, tales como sarcoma osteogénico y sarcoma de Ewing (como agente único o en terapia combinada).
- Carcinoma pulmonar avanzado de células pequeñas y no pequeñas (como agente único o en terapia combinada).
- Carcinoma gástrico avanzado (como agente único o en terapia combinada).
- Linfomas malignos, tipo enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada).
- Cáncer de tiroides en fases avanzadas.
- Tumores ginecológicos y genitourinarios en fases avanzadas, como carcinoma de vejiga, carcinoma de testículo, cáncer de ovario, carcinoma prostático, cáncer de endometrio, preferiblemente en terapia combinada.
- Tumores sólidos en pediatría, como rabdomiosarcoma, hepatoma, neuroblastoma o tumor de Wilms (en estos dos últimos casos como agente único o en terapia combinada).
- Leucemias (leucemia linfoide aguda, leucemia mieloid e aguda, leucemias crónicas) como agente único o en terapia combinada.
- Tratamiento de inducción del mieloma múltiple en combinación con otros quimioterápicos.
Doxorubicina se usa frecuentemente en regímenes poliquimioterápicos con otros citotóxicos.

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La doxorubicina se administra generalmente mediante inyección intravenosa. La vía de administración intravesical puede utilizarse según se indica posteriormente.

*Administración por vía intravenosa*

La dosis total de doxorubicina por ciclo puede variar de acuerdo con su uso dentro de un régimen específico de tratamiento (por ej. administrada como fármaco único o en combinación con otros fármacos citotóxicos) y de acuerdo con la indicación.

La dosis aconsejada en los adultos es de 60-75 mg/m2 de superficie corporal, administrados por inyección intravenosa, a intervalos de 21 días, siempre que sea compatible con las condiciones hematomedulares. La dosis de 60-75 mg/m2 puede administrarse en una inyección única, o subdividida en 2-3 días consecutivos. En caso de usar doxorubicina en combinación con otros fármacos citotóxicos con potencial solapamiento de efectos tóxicos, la dosis que se recomienda por ciclo está en el rango de 30-60 mg/m2.

La dosis acumulativa de doxorubicina, independientemente del esquema de administración no debe superar los 550 mg/m2 de superficie corporal.

Para el tratamiento de inducción del mieloma múltiple, se sigue el denominado esquema VAD. Este esquema posológico incluye una perfusión continua de 4 días de duración de 0,4 mg/día de vincristina junto con una dosis de 9mg/m2/día de doxorubicina y 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa. Existen variantes en la pauta con dexametasona (días 1-4, 9-12 y 17-20 en todos los ciclos; días 1-4, 9-12 y 17-20 en el primer ciclo y en sucesivos sólo días 1-4).

DOXORUBICINA 10 mg y 50 mg deben reconstituirse con 5 ml y con 25 ml, respectivamente, de solución fisiológica salina estéril o agua destilada. No deben diluirse con soluciones bacteriostáticas. DOXORUBICINA no es activa por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular, subcutánea o intratecal. La administración se realiza por inyección intravenosa. Se recomienda inyectar doxorubicina en un sistema de perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% o de solución de glucosa al 5%, después de haberse asegurado que la aguja está perfectamente colocada en la vena. Esta técnica reduce el peligro de extravasación del fármaco y asegura el lavado de la vena al término de la administración.

La duración de la administración no será inferior a 3 minutos ni superior a 10 minutos, para reducir al mínimo el riesgo de trombosis o de extravasación perivenosa. No se recomienda la inyección en bolo, debido al riesgo de extravasación que puede ocurrir, incluso en presencia de un retorno venoso adecuado

*Información adicional para poblaciones especiales:*

**Insuficiencia hepática.** La dosificación de DOXORUBICINA debe ser reducida en aquellos pacientes que presentan alguna alteración de la funcionalidad hepática, con el fin de evitar un aumento de la toxicidad global.

Se recomienda reducir la dosis en función de los niveles séricos de bilirrubina:

- pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,2 y 3 mg/dl: la mitad de la dosis recomendada de inicio
- pacientes con niveles de bilirrubina > 3 mg/dl: la cuarta parte de la dosis recomendada de inicio.

Doxorubicina no debe ser administrada a pacientes con alteración hepática grave.

**Insuficiencia renal.** Una alteración moderada de la función renal no parece ser motivo para modificar la dosis recomendada, dada la baja excreción de DOXORUBICINA a través del riñón. En el caso de pacientes con una alteración grave de la función renal se recomienda administrar un 75% de la dosis habitual.

**Población pediátrica.** En el caso de pacientes pediátricos, se sugiere una posología de 30 mg/m2/día por vía intravenosa durante 3 días consecutivos; este ciclo debe repetirse cada 4 semanas.

*Otras poblaciones especiales*

Dosis más bajas o intervalos de administración entre ciclos más prolongados pueden tener que considerarse en pacientes pretratados intensamente, niños, pacientes ancianos, pacientes obesos o pacientes con infiltración neoplásica medular.

La dosis inferior (60 mg/m2) se recomienda a los pacientes con una reserva medular reducida debido a lo avanzado de la edad, a terapias anteriores o por infiltración neoplásica medular.

*Administración por vía intravesical*

La doxorubicina administrada por vía intravesical puede utilizarse para el tratamiento de tumores de vejiga superficiales o como profilaxis para disminuir la recurrencia después de una resección transuretral. La administración intravesical no es conveniente para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la capa muscular de la pared de la vejiga. Se recomienda realizar instilaciones de 30-50 mg en 25-50 ml de solución salina. En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debería instilarse en 50-100 ml de solución salina. Los pacientes pueden continuar recibiendo instilaciones a intervalos semanales a mensuales. La instilación de doxorubicina deberá efectuarse utilizando un catéter, reteniéndose intravesicalmente de 1 a 2 horas. Durante la instilación se deberá girar al paciente para asegurarse de que la mucosa vesical tenga el mayor contacto con la solución. Para evitar que se produzca una dilución indebida con la orina, deberá indicarse al paciente que no beba líquidos en las 12 horas anteriores a la instilación. Se deberá indicar al paciente que orine al final de la instilación.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a doxorubicina o a cualquier otro componente del medicamento, a otras antraciclinas o antracenedionas.

Uso por vía intravenosa:

- mielosupresión persistente
- alteración hepática grave
- insuficiencia miocárdica grave
- infarto miocárdico reciente
- arritmias graves
- tratamientos anteriores con dosis acumulativas máximas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y/o otras antraciclinas y antracenedionas.
Uso por vía intravesical:
- infecciones en el tracto urinario
- inflamación de la vejiga
- hematuria.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

**Generales.** La administración de doxorubicina deberá ser realizada bajo la supervisión de médicos con experiencia en la utilización de terapia citotóxica.

Durante el primer ciclo de tratamiento con DOXORUBICINA es importante mantener una atenta y frecuente vigilancia del paciente.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina, los pacientes deberán recuperarse de los efectos tóxicos agudos causados por un tratamiento citotóxico anterior (tal como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

En pacientes obesos (esto es, > 130% del peso corporal ideal), el aclaramiento sistémico de doxorubicina está reducido.

**Función cardíaca.** La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse por acontecimientos precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

*Acontecimientos precoces (es decir, agudos).* Los efectos cardiotóxicos precoces de la doxorubicina consisten principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalidades electrocardiográficas tales como alteraciones en la onda ST-T inespecíficas. Además se han notificado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares precoces, y taquicardia ventricular, bradicardia, así como también bloqueo auriculoventricular y de rama. Estos efectos no anticipan generalmente el desarrollo posterior de un acontecimiento cardiotóxico retardado, rara vez tienen importancia clínica y generalmente no son tomados en consideración para interrumpir el tratamiento con doxorubicina.

*Acontecimientos tardíos (es decir, retardados).* Aunque la cardiotoxicad retardada se desarrolla, generalmente, de forma tardía en el transcurso del tratamiento con doxorubicina o entre los 2 a 3 meses después de finalizar el tratamiento, también se han notificado acontecimientos posteriormente (varios meses a años después de completar el tratamiento). La aparición de una miocardiopatía retardada se manifiesta por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva tales como disnea, edema pulmonar, edema periférico, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. También se han notificado efectos subagudos tales como pericarditis/miocarditis. La insuficiencia cardíaca congestiva que pone en peligro la vida es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa el efecto tóxico limitante de la dosis acumulativa del fármaco.

Deberá evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes se sometan al tratamiento con doxorubicina y deberá vigilarse a lo largo del tratamiento para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una alteración cardíaca grave. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamien-to, interrumpiendo en seguida la administración de doxorubicina al primer signo de función alterada. El método cuantitativo apropiado para evaluar repetidamente la función cardíaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una Ventriculografía isotópica (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardíaca previo al tratamiento, mediante un electrocardiograma y o bien una MUGA o bien una ecocardiografía, especialmente en pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad. Deberán realizarse determinaciones repetidas, por MUGA o por ecocardiografía, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, particularmente cuando se administren elevadas dosis acumulativas de antraciclinas. La técnica usada para la evaluación deberá concordar a lo largo del seguimiento.

La probabilidad de que se desarrolle una insuficiencia cardíaca congestiva, estimada en alrededor de 1% a 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m2, aumenta lentamente hasta la dosis acumulativa total de 450-550 mg/m2. Posteriormente, el riesgo de que se desarrolle una insuficiencia cardíaca congestiva aumenta de forma pronunciada, recomendándose no exceder una dosis acumulativa máxima de 550 mg/m2.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclinas o antracenedionas y uso concomitante de fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca. Se realizará un seguimiento cuidadoso de la función cardíaca en pacientes que reciban altas dosis acumulativas y en los que tienen factores de riesgo. No obstante, puede aparecer cardiotoxicidad causada por doxorubicina con dosis acumulativas más bajas, haya o no factores de riesgo cardíaco.

En niños y adolescentes es mayor el riesgo de desarrollo de una cardiotoxicidad retardada tras la administración de doxorubicina. En mujeres el riesgo puede ser mayor que en varones. Se recomienda realizar evaluaciones de seguimiento de la función cardíaca periódicamente para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y de otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva.

**Toxicidad hematológica.** Al igual que otros agentes citotóxicos, doxorubicina puede producir mielosupresión. Deberán determinarse los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia con doxorubicina, incluyendo un recuento diferencial de células blancas en sangre. La manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina es la leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible y dosis-dependiente, siendo éste el efecto tóxico agudo limitante de dosis más frecuente del fármaco. El nivel más bajo en leucopenia y neutropenia generalmente se alcanza entre los 10 y 14 días siguientes a la administración del fármaco; el recuento de células blancas/neutrófilos regresa a los valores normales hacia el día 21 en la mayoría de los casos. También pueden aparecer trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septi-cemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

**Leucemia secundaria.** Se ha notificado la aparición de leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas (incluyendo doxorubicina). La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales fármacos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con fármacos citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclinas se han escalado. El periodo de latencia de estas leucemias puede ser de 1 a 3 años.

**Gastrointestinales.** Doxorubicina es emetogénica. Aparece mucositis/estomatitis general-mente poco después de la administración del fármaco y, si es grave, puede progresar en algunos días a ulceraciones en la mucosa. La mayoría de los pacientes se recupera de este acontecimiento adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Puede aparecer ulceración y necrosis del colon, especialmente del ciego, conducente a hemorragia o infecciones graves que pueden ser fatales. Se ha notificado la aparición de esta reacción en pacientes con leucemia no linfocítica aguda tratados con un ciclo de 3 días con doxorubicina en combinación con citarabina.

**Función hepática.** La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobili ar. Deberá evaluarse la bilirrubina total en suero, antes y durante el tratamiento con doxorubicina. Los pacientes con bilirrubina elevada pueden tener un aclaramiento más lento del fármaco, con un aumento de la toxicidad general. En estos pacientes, se recomienda administrar dosis más bajas Los pacientes con alteración hepática grave no deberían recibir doxorubicina.

**Efectos en el lugar de la inyección.** Una inyección en un vaso pequeño o inyecciones repetidas en la misma vena pueden causar flebosclerosis. El seguimiento de los procedimientos de administración recomendados puede reducir al mínimo el riesgo de aparición de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección.

**Extravasación.** Una extravasación de doxorubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares importantes (formación de vesículas, celulitis intensa) y necrosis. En caso de aparición de signos o síntomas de extravasación durante la administra-ción intravenosa de doxorubicina, la perfusión del fármaco deberá interrumpirse inmediata-mente.

**Síndrome de lisis tumoral.** Doxorubicina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas producida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles de ácido úrico en sangre así como los de potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con allopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

**Otros.** Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Se ha notificado exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y potenciación de la hepatotoxicidad causada por 6-mercaptopurina. También se han notificado efectos tóxicos inducidos por radiación (miocardio, mucosas, piel e hígado).

Al igual que sucede con otros fármacos citotóxicos, con el uso de doxorubicina se ha notificado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (fatal en algunos casos).

Dado que paclitaxel puede aumentar las concentraciones de doxorubicina y/o sus metabolitos en plasma, se recomienda tener precaución cuando se administren estos medicamentos en combinación.

Se ha observado que dosis altas de progesterona pueden aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por doxorubicina, por lo que su administración concomitante se realizará con la debida precaución.

Algunos datos indican que la adición de ciclosporina a doxorubicina puede aumentar el AUC de doxorubicina y de su principal metabolito doxorubicinol. Asimismo, se ha comunicado que la adición de ciclosporina a doxorubicina causa un efecto tóxico hematológico más profundo y prolongado que con doxorubicina sola, y también se han descrito coma y/o convulsiones. En consecuencia, la administración de ciclosporina y doxorubicina a pacientes se realizará con la debida precaución.

Otras interacciones que se han descrito se refieren a los siguientes fármacos: fenobarbital, fenitoína y estreptozocina, así como la administración de vacunas de virus vivos a pacientes inmunodeprimidos incluyendo los tratados con quimioterapia citotóxica.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

**Vía intravesical.** La administración de doxorubicina por vía intravesical puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, molestia en la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y constricción de la vejiga. Los problemas de la cateterización (por ej. obstrucción uretral debido a tumores intravesicales masivos) requieren una especial atención.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

**INTERACCIONES**

Dado que doxorubicina se utiliza principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos, podría producirse toxicidad aditiva. El uso de doxorubicina en quimioterapia combinada con otros fármacos potencialmente cardiotóxicos, así como también el uso concomitante de otros compuestos con acción sobre el corazón (por ejemplo, los bloqueantes de los canales del calcio) requiere un seguimiento de la función cardíaca a lo largo del tratamiento. Los cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden



afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de doxorubicina.

La cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y el efecto hepatotóxico causado por 6-mercaptopurina pueden verse exacerbados por la administración de doxorubicina. Asimismo, se han notificado efectos tóxicos inducidos por radiación (miocardio, mucosas, piel e hígado). Paclitaxel puede aumentar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y/o sus metabolitos, cuando se administra antes que la doxorubicina. Ciertos datos indican que este efecto es menor cuando la antraciclina se administra antes que paclitaxel.

La administración de progesterona a dosis altas concomitantemente con doxorubicina puede aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por doxorubicina.

La adición de ciclosporina a doxorubicina puede aumentar el AUC de doxorubicina y de su principal metabolito doxorubicinol, debido posiblemente a una disminución del aclaramiento del fármaco y a una disminución del metabolismo de doxorubicinol. Algunos datos indican que la adición de ciclosporina a doxorubicina causa un efecto tóxico hematológico más profundo y prolongado que con doxorubicina sola. También se han descrito coma y/o convulsiones.

La doxorubicina es un importante sustrato del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, y de la glicoproteína P (P-gp). Se han reportado interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6 y/o P-gp (ej: Verapamilo) que resultan en un aumento de la concentración y del efecto clínico de la doxorubicina. Los inductores del CYP3A4 (ej: fenobarbital, fenoitoina, hierba de San Juan) y de la P-gp pueden disminuir la concentración de doxorubicina.Evitar el uso concomitante de la Doxorubicina con inhibidores o inductores del CYP3A4, el CYP2D6 o P-gp.

Otras interacciones que se han descrito son las siguientes: aumento de la eliminación de doxorubicina por acción del fenobarbital, disminución de los niveles de fenoitoina por la doxorubicina, inhibición del metabolismo hepático de la doxorubicina por la estreptozocina y el posible peligro de la administración de vacunas de virus vivos a pacientes inmunodeprimidos incluyendo aquellos que reciben tratamiento con quimioterapia citotóxica.

#### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

*Alteración de la fertilidad*

En mujeres, doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo de administración del fármaco. Doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y la menstruación parecen regresar después de terminar la terapia, aunque puede aparecer una menopausia prematura. En hombres, doxorubicina es mutagénica y puede inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia pueden ser permanentes; sin embargo, se ha notificado que el recuento de espermata regresa a los valores de normospermia en algunos casos. Esto puede suceder varios años después de finalizar la terapia. Los hombres que reciben tratamiento con doxorubicina deberían usar métodos contraceptivos efectivos.

*Embarazo*

El potencial embriotóxico de doxorubicina fue confirmado *in vitro* e *in vivo*. Administrada a ratas hembras antes y durante el apareamiento, embarazo y lactancia, doxorubicina fue tóxica tanto para las madres como para los fetos.

Se ha notificado daño fetal tras la administración de doxorubicina en una mujer embarazada. Si una mujer recibe doxorubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras está recibiendo el fármaco, se le advertirá del potencial riesgo para el feto.

*Madres en periodo de lactancia*

Doxorubicina se excreta en leche humana. Las mujeres no deberán dar de mamar mientras estén recibiendo tratamiento con doxorubicina.

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de doxorubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, todo paciente que experimente algún efecto que modifique la capacidad de conducir (astenia, náuseas o vómitos) no debe conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las dos reacciones adversas más importantes secundarias al tratamiento con doxorubicina son la mielodepresión y la cardiotoxicidad.

La alopecia representa la reacción adversa más frecuente apareciendo en cerca del 85% de los casos tratados. Viene acompañada de la detención del crecimiento de la barba en el hombre, aunque este fenómeno es reversible al terminar el tratamiento.

Puede aparecer una estomatitis después de unos 5-10 días desde el comienzo del tratamiento que está caracterizada por áreas de erosiones dolorosas y localizadas particularmente a lo largo de los márgenes laterales de la lengua y en la mucosa sublingual. Su frecuencia y gravedad resultan mayores con los esquemas de dosificación que prevén la administración de DOXORUBICINA durante 3 días consecutivos.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación, se han ordenado siguiendo la convención para su clasificación por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes

(≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, <1/100), raras (≥ 1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse

a partir de los datos disponibles).

*Exploraciones complementarias:*

Muy frecuentes: anomalidades en el electrocardiograma

Frecuencia no conocida: disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alteración de los niveles de transaminasas, ganancia de peso

*Trastornos cardiacos:*

Frecuentes: insuficiencia cardiaca congestiva

Frecuencia no conocida: taquicardia sinusal, taquiarritmias, bloqueo auriculoventricular y de rama

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Muy frecuentes: leucopenia, anemia, trombocitopenia

Frecuencia no conocida: neutropenia

*Trastornos oculares:*

Frecuencia no conocida: conjuntivitis/queratitis, lagrimación

*Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes: mucositis/estomatitis, diarrea, náuseas/vómitos

Frecuentes: esofagitis

Frecuencia no conocida: hiperpigmentación de la mucosa oral, dolor abdominal, erosiones gástricas, hemorragia en el tracto gastrointestinal, colitis

*Trastornos renales y urinarios:*

Frecuencia no conocida: coloración rojiza de la orina durante 1 o 2 días después de la administración

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Muy frecuentes: alopecia

Frecuentes: rash, hiperpigmentación de piel y uñas, urticaria

Frecuencia no conocida: toxicidad local, prurito, cambios en la piel, fotosensibilidad, hipersensibilidad de la piel irradiada ('reacción a la radiación'), eritema acral, eritrodismestesia plantar palmar

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Frecuencia no conocida: anorexia, deshidratación, hiperuricemia

*Infecciones e infestaciones:*

Muy frecuentes: infección

Frecuencia no conocida: sepsis/septicemia

*Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):*

Frecuencia no conocida: leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloides aguda. Durante la experiencia postmarketing, se detectaron neoplasias orales secundarias, primariamente carcinoma escamoso en pacientes con exposición prolongada (mas de un año).

*Trastornos vasculares:*

Muy frecuentes: tromboflebitis

Frecuentes: flebitis

Frecuencia no conocida: hemorragia, sofocos, tromboembolia, shock

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:*

Muy frecuentes: Fiebre

Frecuencia no conocida: malestar/astenia, escalofríos

*Trastornos del sistema inmunológico:*

Frecuencia no conocida: anafilaxia

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:*

Frecuencia no conocida: amenorrea, oligospermia, azoospermia.

#### SOBREDOSIS

Una sobredosis con doxorubicina agrava los efectos adversos conocidos del medicamento, incluyendo mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

En caso de una sobredosis aguda con doxorubicina se deberá hospitalizar a aquellos pacientes que presenten mielosupresión grave, administrándoles un tratamiento antiinfeccioso, transfusiones de plaquetas y granulocitos así como un tratamiento sintomático de la mucositis. En algunos pacientes se habrá de considerar la administración del factor de crecimiento hematopoyético (factor estimulante de colonias granulocíticas o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) para reducir la gravedad de la mielosupresión ocasionada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

#### FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas. Código ATC: L01DB01.

Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico aislado de cultivos de *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*.

Se considera que el efecto citotóxico de doxorubicina en células malignas y sus efectos tóxicos en varios órganos está relacionado con las acciones de intercalación en las bases de los nucleótidos y de unión a los lípidos de la membrana celular de doxorubicina. Con la intercalación se inhibe la replicación del nucleótido y la acción de las ADN y ARN polimerasas. Parece que la interacción de doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos de ADN que se rompen constituye un importante mecanismo de la actividad citocida de doxorubicina.

La unión de doxorubicina a la membrana celular puede afectar a una variedad de funciones celulares. Además, la reducción electrónica enzimática de doxorubicina por una serie de enzimas oxidasas, reductasas y deshidrogenasas da lugar a especies altamente reactivas. La formación de radicales libres ha estado implicada en la cardiotoxicidad de doxorubicina. Se ha observado que células tratadas con doxorubicina manifiestan los cambios morfológicos característicos asociados a apoptosis o muerte celular programada. La apoptosis inducida por doxorubicina puede ser un componente integral del mecanismo de acción celular relacionado con sus efectos terapéuticos, tóxicos o ambos. La acción citotóxica de doxorubicina en las células es inespecífica; no obstante, resulta mayor en la fase S. También se ha referido que doxorubicina tiene propiedades antibacterianas e inmunosupresoras.

#### FARMACOCINÉTICA

*Absorción.* Doxorubicina no se absorbe por el tracto gastrointestinal. Como el fármaco es extremadamente irritante para los tejidos, ha de administrarse por vía intravenosa: en estas condiciones es de esperar que la absorción sea completa (esto es, si no se produce extravasación).

*Distribución.* La vida media de distribución inicial de aproximadamente 5 minutos indica una rápida captación tisular de doxorubicina, mientras que su lenta eliminación de los tejidos se refleja por una vida media terminal de 20 a 48 horas. El volumen de distribución en estado de equilibrio oscila de 809 a 1214 L/m2 y es indicativo de una captación amplia del fármaco en los tejidos. La unión de doxorubicina y de su principal metabolito, doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es de 74 a 76% y es independiente de la concentración plasmática de doxorubicina hasta 1,1 µg/mL.

Se excretó doxorubicina en la leche de una paciente en periodo de lactancia, alcanzándose la concentración máxima en la leche a las 24 horas del tratamiento, siendo aproximadamente 4,4 veces mayor que la correspondiente concentración plasmática. Se detectó doxorubicina en la leche hasta 72 horas después de la terapia con 70 mg/m2 de doxorubicina administrada en perfusión intravenosa de 15 minutos y 100 mg/m2 de cisplatino en perfusión intravenosa de 26 horas. La concentración máxima de doxorubicinol en la leche a las 24 horas fue 0,11 µg/mL y el AUC hasta 24 horas fue 9,0 µg.h/mL en tanto que el AUC para doxorubicina fue 5,4 µg.h/mL.

Doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

*Metabolismo.* La reducción enzimática en la posición 7 y rotura del azúcar daunosamina da lugar a agluconas acompañadas por la formación de radicales libres, la producción local de los cuales puede contribuir a la actividad cardiotóxica de la doxorubicina. La disposición del doxorubicinol (DOX-OL) en pacientes tiene una velocidad de formación limitada, siendo la vida media terminal del DOX-OL similar a la de doxorubicina. La exposición relativa del DOX-OL, esto es, la relación entre el AUC del DOX-OL y el AUC de doxorubicina, comparado con doxorubicina oscila entre 0,4 y 0,6.

*Excreción.* El aclaramiento plasmático está en el rango de 324 a 809 mL/min/m2 y tiene lugar predominantemente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente un 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que sólo de 5 a 12 % del fármaco y sus metabolitos aparecen en la orina durante el mismo periodo de tiempo. En orina, <3 % de la dosis se recuperó en forma de DOX-OL a lo largo de 7 días.

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce significativamente en mujeres obesas con más de un 130% del peso corporal ideal. Hubo una reducción significativa del aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución en pacientes con obesidad cuando se compararon con pacientes normales con menos de un 115% del peso corporal ideal.

#### Farmacocinética en Poblaciones Especiales

*Población pediátrica.* Tras la administración de dosis de 10 a 75 mg/m2 de doxorubicina a 60 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 2 meses y 20 años, el valor promedio del aclaramiento de doxorubicina fue 1443± 114 mL/min/m2. Un análisis adicional

demostró que el aclaramiento en 52 niños de más de 2 años de edad (1540 mL/min/m2) estaba aumentado, comparado con el de adultos. Sin embargo, el aclaramiento en niños menores de 2 años (813 mL/min/m2) estaba disminuido, comparado con el de los niños mayores y se aproximaba al intervalo de valores de aclaramiento determinado en adultos.

*Población geriátrica.* En tanto que la farmacocinética en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) ha sido evaluada, no se recomienda ajustar la posología por razón de la edad.

*Sexo.* En un estudio clínico publicado realizado con 6 hombres y 21 mujeres que no habían recibido tratamiento antraciclínico anteriormente, se notificó un aclaramiento medio de doxorubicina significativamente más alto en los hombres que en las mujeres (1088 mL/min/m2 respecto a 433 mL/min/m2). Sin embargo, la vida media terminal de doxorubicina fue más prolongada en hombres respecto a las mujeres (54 respecto a 35 horas).

*Raza.* No se ha evaluado la influencia de la raza sobre la farmacocinética de doxorubicina.

*Insuficiencia hepática.* El aclaramiento de doxorubicina y doxorubicinol se redujo en pacientes con la función hepática alterada.

*Insuficiencia renal.* No se ha evaluado la influencia de la función renal en la farmacocinética de doxorubicina.

#### INCOMPATIBILIDADES

No deberá mezclarse doxorubicina con otros fármacos. Deberá evitarse el contacto con soluciones alcalinas, ya que esto puede conducir a la hidrólisis de la doxorubicina. No deberá mezclarse doxorubicina con heparina o con 5-fluorouracilo, debido a una incompatibilidad química que puede conducir a la formación de un precipitado.

#### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura y humedad ambiente. Protegido de la luz.

#### PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla de Doxorubicina 10 mg.

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla de Doxorubicina 50 mg.

#### Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 46.986

Fecha de la última revisión: Mayo de 2017

**IMA**

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

20382 V03