



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DOXORUBICINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclina y sustancias relacionadas.

Código ATC: L01DB01.

3.1. Farmacodinamia

La doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico, aislado de cultivos de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. No se conoce el mecanismo exacto de la actividad antitumoral de la doxorubicina. Probablemente, un mecanismo importante es la inhibición de la topoisomerasa II, que produce una rotura del DNA. Se cree que la inhibición del ADN, del ARN y de la síntesis proteica es la responsable de la mayor parte del efecto citotóxico.

Los estudios con animales han demostrado una acción oncológica en varios tumores sólidos y hematológicos. La intercalación y la formación de radicales libres tiene probablemente una importancia menor. Se ha informado regularmente sobre resistencia medicamentosa, debida a un aumento de la expresión de la codificación del gen MDR-1 para una bomba de flujo multifármaco.

3.2. Farmacocinética

La administración intravenosa de doxorubicina va seguida por un rápido aclaramiento plasmático ($t_{1/2} = 10$ min) y una significativa fijación tisular. La vida media terminal es de unas 30 horas.

La doxorubicina es metabolizada parcialmente, principalmente a doxorubicinol y, en menor medida, al aglicón, y se conjuga con el glucurónido y el sulfato. La excreción biliar y fecal representa la principal vía de excreción. Aproximadamente el 5% de la dosis es eliminada por excreción renal. La fijación a las proteínas plasmáticas de la doxorubicina es del orden del 50 - 85%.

El volumen de distribución es de 800 - 3500 L/m². La doxorubicina no es absorbida después de la administración oral; no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Los trastornos de la función hepática pueden disminuir el aclaramiento de la doxorubicina y sus metabolitos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Estudios en conejo han mostrado cardiotoxicidad con doxorubicina clorhidrato.

En estudios realizados tras la administración repetida de doxorubicina clorhidrato a la rata y el perro, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente relevantes. En el perro, la aparición y gravedad de estas lesiones se redujo disminuyendo la dosis o prolongando los intervalos entre dosis. Se observaron también lesiones dérmicas similares que se describen como eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes tras perfusión intravenosa de larga duración.

Durante estudios toxicológicos con dosis repetidas en el perro, se observó una respuesta aguda caracterizada por hipotensión, palidez de mucosas, salivación, emesis y períodos de hiperactividad seguidos por hipoactividad y letargo. La respuesta hipotensiva se redujo en magnitud mediante el pretratamiento con antihistamínicos. No obstante, la respuesta no amenazó la vida y los perros se recuperaron rápidamente una vez discontinuado el tratamiento.

La doxorubicina clorhidrato, es mutagénico y carcinogénico.

La doxorubicina provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada en el ratón tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos en la rata tras dosis repetidas y se observó degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermatogénesis en el perro tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día.

Se ha observado toxicidad renal en la rata y el conejo con dosis únicas de doxorubicina HCl.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, linfosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, rabdomyosarcoma, neuroblastoma y enfermedad de Hodgkin. Sarcoma de Kaposi.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

60 mg - 75 mg/m² de superficie corporal, vía IV lenta, una dosis cada tres semanas o 20 - 30 mg/m², durante tres días consecutivos una vez cada 3 o 4 semanas.

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

Sarcoma de Kaposi: 20 mg/m² cada 2 semanas.

En pacientes que hubiesen recibido radioterapia previa o citotóxicos que incrementan la cardiotoxicidad, la dosis total debe reducirse a un máximo de 450 mg/m².

Niños mayores de 2 años

10 - 30 mg/kg m² de superficie corporal. Durante tres días sucesivos cada cuatro semanas.

Dosis máxima acumulativa: La dosis acumulativa de doxorubicina, independientemente del esquema de administración no debe superar los 300 mg/m² de superficie corporal.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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.

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 severa.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Otras poblaciones especiales

Dosis más bajas o intervalos de administración en tres 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/m^2) 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.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis depende del tipo de tumor, la función hepática y la quimioterapia concurrente.

No debe superarse la dosis máxima acumulativa de 550 mg/m^2 .

La dosis recomendada normalmente como agente único es de $60 - 75 \text{ mg/m}^2$ por inyección intravenosa, una vez cada tres semanas. Otra alternativa es una dosis de 20 mg/m^2 por vía intravenosa, durante tres días consecutivos, una vez cada tres semanas. La dosis debe reducirse cuando se combine con otros fármacos citostáticos. Si un paciente ha recibido radiación mediastínica, padece enfermedades cardíacas concomitantes o también está siendo tratado con otros oncolíticos cardiotoxicos, no antraciclina, se recomienda una dosis acumulativa máxima de 450 mg/m^2 . Si la bilirrubina es elevada, la dosis de doxorubicina debe reducirse de la forma siguiente: para bilirrubina en suero de 12 a 30 mg, administrar una cuarta parte de la dosis normal.

En general, los trastornos de la función renal no exigen una reducción de la dosis. La doxorubicina no debe administrarse por vía intramuscular ni subcutánea. Es preferible hacer la administración intravenosa a través de una infusión intravenosa continua, que dure de tres a cinco minutos.

En pacientes con riesgo de cardiotoxicidad elevado debe considerarse un tratamiento mediante infusión continuada durante 24 horas, en vez de una inyección en bolo. De esta forma, la cardiotoxicidad puede ser menos frecuente, sin que se reduzca la eficacia terapéutica. En estos pacientes, hay que medir la fracción de eyección antes de cada administración.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Faringitis, foliculitis, infección fúngica, herpes febril, infección respiratoria superior, moniliasis o candidiasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario, sepsis/septicemia.

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

Muy raras: Neoplasias orales secundarias, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Leucopenia transitoria, anemia y trombocitopenia.

Poco frecuentes: Neutropenia, anemia hipocrómica.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia

Frecuentes: Deshidratación, anorexia, caquexia, deshidratación, hiperuricemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Ansiedad, depresión, insomnio, letargia.

Poco frecuentes: Somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia, neuropatía periférica, cefalea, mareo, hipertonía, polineuropatía, disgeusia, hipoestesia, síncope, disestesia.

Trastornos oculares

Frecuentes: Lagrimeo, visión borrosa, conjuntivitis/queratitis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Arritmia ventricular, trastorno cardiovascular.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Vasodilatación, hipotensión, hipotensión ortostática, rubor facial, hipertensión, flebitis.

Poco frecuentes: Tromboembolismo venoso, incluyendo tromboflebitis, trombosis venosa y embolismo pulmonar, hemorragia, shock.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Epistaxis, disnea, tos, disnea por esfuerzo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, estomatitis, vómitos.

Frecuentes: Dolor de la boca, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia.

Poco frecuentes: Ulceración de la boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Eritrodisestesia palmo plantar, alopecia, rash.

Frecuentes: Sequedad cutánea, decoloración de la piel, pigmentación anormal, eritema, erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa, rash vesiculo bulloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculopapular, sudoración, acné, úlcera cutánea.

Poco frecuentes: Pigmentación anormal, eritema.

Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria, coloración roja de la orina 1 o 2 días post administración.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Dolor de mamas, vaginitis, eritema escrotal, amenorrea, oligospermia, azoospermia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, fatiga, mucositis.

Frecuentes: Debilidad, fiebre, dolor, astenia, mucositis, edema, edema en las piernas, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia

Poco frecuentes: Fatiga, debilidad, dolor.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Pérdida de peso, elevación de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatinina sérica, aumento de alanina aminotransferasa. Anormalidades del ECG, reducciones asintomáticas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 cardiotoxicos, 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 cardiotoxicidad de la doxorubicina se ve reforzada por el uso anterior o simultáneo de otras antraciclinas, mitomicina C, dacarbazina, dactinomicina y, posiblemente, ciclofosfamida.

La doxorubicina puede causar exacerbaciones de cistitis hemorrágicas causadas por terapia anterior con ciclofosfamida.

Los efectos de la radiación pueden verse reforzados y pueden producirse repeticiones de estas reacciones con una terapia con doxorubicina, incluso cierto tiempo después de finalizada la radioterapia.

Los inductores de la enzima citocromo P-450, como la rifampicina y los barbitúricos, pueden estimular el metabolismo de la doxorubicina, con un posible descenso de la eficacia.

Los inhibidores del citocromo P-450 como cimetidina, pueden reducir el metabolismo de la doxorubicina, con un posible aumento de los efectos tóxicos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Otras interacciones que se han descrito son las siguientes: aumento de la eliminación de doxorubicina por acción del fenobarbital, disminución de los niveles de fenitoína 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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes con alteraciones de la función hepática (evaluación previa y durante el tratamiento de las enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, ácido úrico).

En pacientes con cardiopatía previa (Infarto reciente al miocardio, Insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, pericarditis o arritmias y aquellos pacientes que hayan recibido otros medicamentos cardiotoxicos) deben ser evaluados antes, durante y después del tratamiento con electrocardiogramas, ecocardiogramas o determinación de la fracción de eyección.

Las náuseas, vómitos y mucositis son a menudo graves y deben tratarse adecuadamente. La doxorubicina no debe administrarse por vía intramuscular ni subcutánea.

La extravasación produce una necrosis grave y progresiva de los tejidos. Si se produce extravasación, la inyección debe interrumpirse inmediatamente y empezarse de nuevo en otra vena. Se ha informado sobre la inundación con solución salina normal, la infiltración local con corticosteroides o solución de carbonato ácido de sodio (8,4%) y la aplicación de dimetilsulfóxido, con resultados de eficacia variable.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Deberá pedirse la opinión a un experto en cirugía plástica y considerar una extensa escisión del área afectada.

Superar la dosis máxima acumulativa de 550 mg/m^2 aumenta el riesgo de cardiomiopatía grave, irreversible y resistente a la terapia y la consiguiente insuficiencia cardíaca congestiva. La edad por encima de los 70 años o por debajo de los 15 debe considerarse un factor de riesgo, así como la enfermedad cardíaca concomitante. Además, pueden producirse cambios en el electrocardiograma, incluida una reducción del voltaje de la onda QRS y una prolongación del intervalo sistólico, y la fracción de eyección puede reducirse.

En pacientes tratados anteriormente con otras antraciclinas o con ciclofosfamida, mitomicina C o dacarbazina y en pacientes que han recibido radioterapia en la zona mediastínica, la cardiotoxicidad puede producirse a dosis más bajas que el límite acumulativo recomendado.

Se ha informado sobre la aparición de arritmias agudas graves durante la administración de doxorubicina o al cabo de pocas horas.

Realizar control de la función cardíaca antes, durante y después de la terapia con doxorubicina, por ejemplo, mediante electrocardiograma, ecocardiograma o determinación de la fracción de eyección.

La alta incidencia de depresión de la médula ósea exige un cuidadoso control hematológico. La terapia con doxorubicina no debe iniciarse ni continuarse cuando el recuento de granulocitos polinucleares está por debajo de $2000/\text{mm}^3$, excepto en el tratamiento de la leucemia aguda, caso en que pueden aplicarse límites más bajos.

La función hepática debe controlarse antes y durante la terapia.

La doxorubicina puede inducir hiperuricemia. Debe controlarse el nivel de ácido úrico; hay que determinar la entrada de líquido suficiente (con un mínimo diario de 3 L/m^2). Si es necesario, puede administrarse un inhibidor xantina-oxidasa (alopurinol).

Deben tomarse medidas contraceptivas eficaces a lo largo del periodo de terapia con doxorubicina y, al menos, durante tres meses después.

La doxorubicina puede conferir una coloración roja a la orina.

8.2. Embarazo

Se cree que doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. La evidencia clínica sugiere un posible efecto adverso sobre el feto. En animales, la doxorubicina tiene efectos embriotóxicos y teratogénicos. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.3. Lactancia

La doxorubicina se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se debe sopesar el balance beneficio riesgo para la madre y para el feto.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. 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 espermatozoides 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.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la frecuencia de náuseas y vómitos, debe interrumpirse la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la doxorubicina y a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con mielosupresión severa, insuficiencia cardíaca previa o en aquellos pacientes que han recibido la dosis acumulativa máxima de doxorubicina.

Hipersensibilidad a otras antraciclinas o antracenedionas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosificación aguda de doxorubicina clorhidrato empeora los efectos tóxicos de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

La sobredosificación en la administración intravesical puede provocar cistitis grave.

La sobredosificación crónica con dosis acumulativas superiores a 550 mg/m² aumenta el riesgo de cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva resultante.

La administración de una dosis única muy alta puede provocar procesos degenerativos del miocardio en 24 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10.2. Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis aguda del paciente intensamente mielosuprimido consiste en hospitalización, antibióticoterapia, transfusiones de plaquetas y granulocitos y tratamiento sintomático de la mucositis.

El tratamiento de la sobredosificación crónica consiste en una vigorosa corrección de la insuficiencia cardíaca congestiva con preparados de digital y diuréticos.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2017