

**ADRIBLASTINA
DOXORUBICINA**

Solución inyectable

Venta bajo receta profesional

Industria Australiana

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y no puede repetirse sin nueva receta médica.”

COMPOSICIÓN

Adriblastina 10 mg

Cada frasco ampolla, contiene:

Clorhidrato de doxorubicina	10,00 mg
-----------------------------	----------

Excipientes:

Cloruro de Sodio	45,00 mg
------------------	----------

Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 3,0
--------------------------	--------

Agua para inyectable c.s.p.	5,00 ml
-----------------------------	---------

Adriblastina 50 mg

Cada frasco ampolla, contiene:

Clorhidrato de doxorubicina	50,00 mg
-----------------------------	----------

Excipientes:

Cloruro de Sodio	225,00 mg
------------------	-----------

Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 3,0
--------------------------	--------

Agua para inyectable c.s.p.	25,00 ml
-----------------------------	----------

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico citotóxico.

INDICACIONES

Cáncer de Mama Adyuvante

La solución inyectable de doxorubicina clorhidrato se indica como un componente de la quimioterapia adyuvante de agentes múltiples para el tratamiento de mujeres con compromiso de los ganglios linfáticos axilares después de la extirpación del cáncer de mama primario.

Otros Cánceres

La solución inyectable de doxorubicina clorhidrato está indicada para el tratamiento de

- leucemia linfoblástica aguda
- leucemia mieloblástica aguda
- linfoma de Hodgkin
- linfoma no hodgkiniano (LNH)
- cáncer de mama metastásico
- tumor de Wilms metastásico
- neuroblastoma metastásico
- sarcoma de tejidos blandos metastásico
- sarcoma óseo metastásico
- carcinoma ovárico metastásico
- carcinoma de células transicionales de vejiga metastásico
- carcinoma de tiroides metastásico
- cáncer gástrico metastásico
- carcinoma broncogénico metastásico

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Se considera que el efecto citotóxico de la doxorubicina clorhidrato en células malignas y sus efectos tóxicos en diversos órganos se relacionan con la intercalación de bases nucleótidas y las actividades de unión lipídica de la membrana celular de la doxorubicina. La intercalación inhibe la replicación nucleótida y la acción de las polimerasas de ADN y ARN. La interacción de la doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos escindibles de ADN parece ser un mecanismo importante de la actividad citocida de la doxorubicina clorhidrato.

Farmacocinética

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con varios tipos de tumores han demostrado que doxorubicina sigue una disposición multifásica después de la inyección intravenosa. En cuatro pacientes, doxorubicina demostró una farmacocinética independiente de la dosis en un rango de dosis de 30 mg/m² a 70 mg/m².

Distribución

La vida media de distribución es de aproximadamente 5 minutos. El volumen de distribución en estado de equilibrio oscila entre 809 L/m² y 1214 L/m². La unión de doxorubicina y su metabolito principal, doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es del 75% y es independiente de la concentración plasmática de doxorubicina hasta 1,1 mcg/mL.

La doxorubicina no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Eliminación

La depuración plasmática oscila entre 324 mL/min/m² y 809 mL/min/m². La vida media terminal es de 20 a 48 horas.

Metabolismo

La doxorubicina es un sustrato de CYP3A4, CYP2D6 y P-gp.

La reducción enzimática en la posición 7 y la escisión del azúcar daunosamina produce agliconas que están acompañadas por la formación de radicales libres, cuya producción local puede contribuir con la actividad cardiotóxica de la doxorubicina clorhidrato.

La disposición de doxorubicinol en pacientes es limitada por la tasa de formación, siendo la vida media terminal del doxorubicinol similar a la de doxorubicina. La exposición relativa de doxorubicinol, es decir, la proporción entre el ABC de doxorubicinol y el ABC de doxorubicina es de aproximadamente 0,5.

Excreción

La depuración plasmática se realiza predominantemente mediante el metabolismo y la excreción biliar. Aproximadamente el 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que solamente el 5% al 12% del fármaco y sus metabolitos aparecen en la orina durante el mismo periodo. En la orina, <3% de la dosis se recuperó como doxorubicinol durante 7 días.

Poblaciones Específicas

Peso

La depuración sistémica de doxorubicina disminuye de manera importante en mujeres obesas con más de un 130% del peso corporal ideal. Hubo una disminución importante en la depuración sin cambios en el volumen de distribución en pacientes obesos cuando se los comparó con los pacientes normales con menos del 115% del peso corporal ideal.

Pacientes Pediátricos

Después de la administración de dosis que oscilaban entre 10 mg/m² y 75 mg/m² de doxorubicina clorhidrato a 60 pacientes que oscilaban entre 2 meses y 20 años, la depuración de doxorubicina promedió 1443 ± 114 mL/min/m². Otros análisis demostraron que la depuración en 52 pacientes con un rango de 2 a 20 años (1540 mL/min/m²) aumentó en comparación con los adultos. Sin embargo, la depuración en lactantes menores de 2 años de edad (813 mL/min/m²) disminuyó en comparación con los pacientes mayores (de 2 a 20 años) y se acercó al rango de valores de depuración determinado en adultos (consulte Administración en Poblaciones Específicas).

Sexo

Un estudio clínico publicado con 6 hombres y 21 mujeres sin tratamiento previo con antraciclina informó una mediana de depuración de doxorubicina significativamente mayor en hombres en comparación con mujeres (1088 mL/min/m² frente a 433 mL/min/m²). Sin embargo, la vida media terminal de doxorubicina fue más prolongada en hombres que en mujeres (54 frente a 35 horas).

Pacientes con deterioro hepático

La depuración de doxorubicina y doxorubicinol se redujo en pacientes con concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total (consulte Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones).

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El tratamiento con doxorubicina clorhidrato puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas secundarias con base en los informes poscomercialización (consulte Advertencias y Precauciones). Doxorubicina clorhidrato fue mutagénico en el ensayo *in vitro* de Ames y clastogénico en varios ensayos *in vitro* (células CHO, células de hámster V79, linfoblastos humanos y ensayos SCE) y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Doxorubicina clorhidrato disminuyó la fertilidad en ratas hembra con dosis de 0,05 y 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 0,005 y 0,02 veces la dosis recomendada en humanos, con base en el área de superficie corporal).

Una dosis intravenosa única de 0,1 mg/kg de doxorubicina clorhidrato (aproximadamente 0,01 veces la dosis recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal) fue tóxica para los órganos reproductores masculinos en estudios en animales, lo que produjo atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos y oligospermia/hipospermia en ratas. Doxorubicina clorhidrato induce daño al ADN en espermatozoides de conejo y mutaciones letales dominantes en ratones.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de Mama Adyuvante

La eficacia de los regímenes con doxorubicina clorhidrato para el tratamiento adyuvante posoperatorio del cáncer de mama extirpado quirúrgicamente se evaluó en un metaanálisis realizado por el Grupo Colaborativo de Autores de Ensayos de Cáncer de Mama Precoz (EBCTCG). Los metaanálisis de EBCTCG compararon ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) con ningún régimen de quimioterapia (19 ensayos que incluyeron 7523 pacientes) y doxorubicina clorhidrato con CMF como control activo (6 ensayos que incluyeron 3510 pacientes). Los datos del metaanálisis de los ensayos que compararon CMF con ningún tratamiento se utilizaron para establecer el tamaño histórico del efecto del tratamiento para los regímenes de CMF. Las mediciones de resultados de eficacia más importantes fueron la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia en general (OS).

De las 3510 mujeres (2157 recibieron regímenes con doxorubicina clorhidrato y 1353 recibieron tratamiento con CMF) con cáncer de mama precoz que involucró los ganglios linfáticos axilares incluidos en los seis ensayos de los metaanálisis, aproximadamente el 70% eran premenopáusicas y el 30% eran posmenopáusicas.

Al momento del metaanálisis, se habían producido 1745 primeras recurrencias y 1348 muertes. Los análisis demostraron que los regímenes con doxorubicina clorhidrato retuvieron al menos el 75% del efecto adyuvante histórico de CMF sobre la DFS con un cociente de riesgos instantáneos (HR) de 0,91 (IC del 95%: 0,82; 1,01) y una OS con un HR de 0,91 (IC del 95%: 0,81, 1,03). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1. Resumen de Ensayos Aleatorizados que Comparan Regímenes que Contienen Doxorubicina Clorhidrato Frente a CMF en el Metaanálisis

Estudio (año de inicio)	Pautas	Cantidad de Ciclos	Cant. de Pacientes	Regímenes de Doxorubicina Clorhidrato frente a CMF HR** (IC del 95%)	
				DFS	OS
NSABP B-15 (1984)	AC	4	1562*	0,93 (0,82; 1,06)	0,97 (0,83; 1,12)
	CMF	6	776		
SECSG 2 (1976)	FAC	6	260	0,86 (0,66; 1,13)	0,93 (0,69; 1,26)
	CMF	6	268		
ONCOFRANCE (1978)	FACV	12	138	0,71 (0,49; 1,03)	0,65 (0,44; 0,96)
	CMF	12	113		
SE Sweden BCG A (1980)	AC	6	21	0,59 (0,22; 1,61)	0,53 (0,21; 1,37)
	CMF	6	22		
NSABC Israel Br0283 (1983)	AVbCMF†	4	55	0,91 (0,53; 1,57)	0,88 (0,47; 1,63)
	CMF	6	50		
Austrian BCSG 3 (1984)	CMFVA	6	121	1,07 (0,73; 1,55)	0,93 (0,64; 1,35)
	CMF	8	124		
Estudios Combinados	Régimen que Contiene Doxorubicina Clorhidrato		2157	0,91 (0,82; 1,01)	0,91 (0,81; 1,03)
	CMF		1353		

Abreviaturas: DFS = supervivencia libre de enfermedad; OS = supervivencia general; AC = doxorubicina clorhidrato, ciclofosfamida; AVbCMF = doxorubicina clorhidrato, vinblastina, ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo; CMF = ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo; CMFVA = ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo, vincristina, doxorubicina clorhidrato; FAC = fluorouracilo, doxorubicina clorhidrato, ciclofosfamida; FACV = fluorouracilo, doxorubicina clorhidrato, ciclofosfamida, vincristina; HR = cociente de riesgos instantáneos; IC = intervalo de confianza

* Incluye datos combinados de pacientes que recibieron AC solo durante 4 ciclos o que recibieron AC durante 4 ciclos seguido de 3 ciclos de CMF.

** El cociente de riesgos instantáneos de menos de 1 indica que el tratamiento con regímenes que contienen doxorubicina clorhidrato se asocia con un menor riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte en comparación con el tratamiento con CMF.

† Los pacientes recibieron ciclos alternados de AVb y CMF.

Figura 1. Metaanálisis de la Supervivencia Libre de Enfermedad

Coefficiente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%)

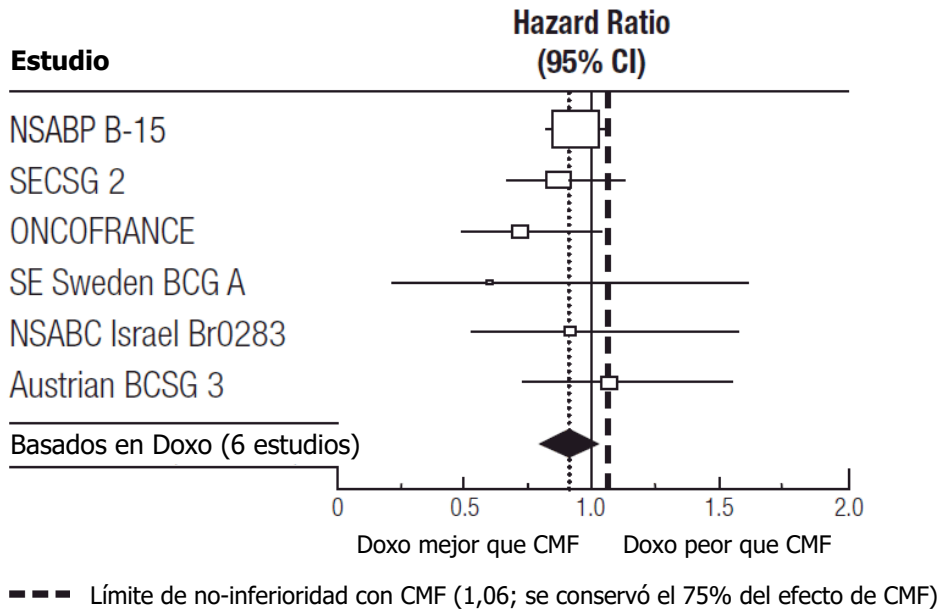
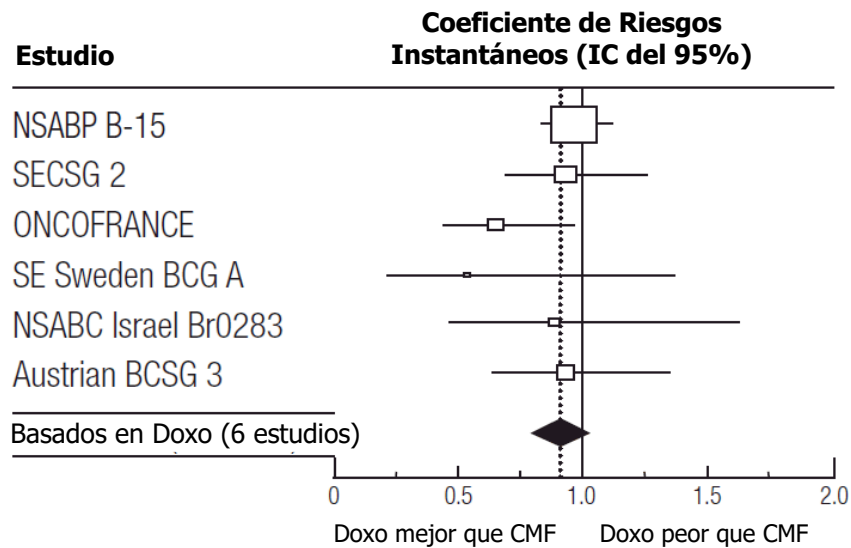


Figura 2. Metaanálisis de Supervivencia General



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada para el Cáncer de Mama Adyuvante

La dosis recomendada de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato es de 60 mg/m² administrada como bolo intravenoso en el Día 1 de cada ciclo de tratamiento de 21 días, en combinación con ciclofosfamida, durante un total de cuatro ciclos.

Dosis Recomendada para Otros Cánceres

- La dosis recomendada de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato cuando se utiliza como agente único es de 60 mg/m² a 75 mg/m² por vía intravenosa cada 21 días.
- La dosis recomendada de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato, cuando se administra

en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos, es de 40 mg/m² a 75 mg/m² por vía intravenosa cada 21 a 28 días.

- Considere la administración de la dosis más baja de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato en el rango de dosis recomendado o intervalos más largos entre ciclos para los pacientes sometidos a un tratamiento anterior intenso, los pacientes ancianos o los pacientes obesos.
- Las dosis acumulativas superiores a 550 mg/m² están asociadas a un mayor riesgo de miocardiopatía (consulte Advertencias y Precauciones).

Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas

Miocardiopatía

Interrumpa el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato en pacientes con signos o síntomas de miocardiopatía (consulte Advertencias y Precauciones).

Modificaciones de la Dosis por Deterioro Hepático

La solución inyectable de doxorubicina clorhidrato está contraindicada en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh de Clase C o bilirrubina sérica superior a 5 mg/dL) (consulte Contraindicaciones).

Las modificaciones de la dosis para la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato en pacientes con concentraciones séricas elevadas de bilirrubina total (consulte Advertencias y Precauciones, Administración en Poblaciones Específicas) se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificación Recomendada de la Dosis debido a Bilirrubina Sérica Total Elevada	
Concentración Sérica de Bilirrubina Total	Modificaciones de la Dosis
1,2 mg/dL-3 mg/dL	50%
3,1 mg/dL-5 mg/dL	75%
mayor que 5 mg/dL	No inicie el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato; interrumpa el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato.

Preparación y Administración

La solución inyectable de doxorubicina clorhidrato es un medicamento citotóxico. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación correspondientes¹.

¹Hazardous Drugs". OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

Preparación

Dilución de la Solución Inyectable de Doxorubicina Clorhidrato

- Diluya la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% USP, o solución inyectable de dextrosa al 5% USP.
- Proteja de la luz después de la preparación hasta que finalice la infusión.
- Administre en el plazo de 1 hora. Si no se utiliza en el plazo de 1 hora, deseche el producto diluido.

Administración

- Antes de la administración, realice una inspección visual en busca de material particulado y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche el vial si la solución está decolorada, turbia o si contiene material particulado.

Administración por Inyección Intravenosa

- Administre la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato diluida como inyección intravenosa mediante una vía intravenosa central o una línea venosa periférica segura y de flujo libre que contenga solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% USP, solución inyectable de cloruro de sodio al 0,45% USP, solución inyectable de dextrosa al 5% USP.
- Administre por vía intravenosa durante 3 a 10 minutos. Disminuya la tasa de infusión si se producen estrías eritematosas a lo largo de las venas proximales al lugar de la infusión o rubefacción facial.

Administración mediante Infusión Intravenosa Continua

- Administre la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato diluida solo a través de una vía intravenosa central. Disminuya la tasa de infusión si se producen estrías eritematosas a lo largo de las venas proximales al lugar de la infusión o rubefacción facial.
- Protéjase de la luz desde la preparación para la infusión hasta que finalice la infusión.

Manejo de la presunta extravasación

Suspender inmediatamente la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato en caso de sensación de ardor o escozor u otra evidencia que indique infiltración perivenosa o extravasación. Maneje la extravasación presunta o confirmada de la siguiente manera:

- No retire la aguja hasta que se intente aspirar el líquido extravasado.
- No enjuague la línea.
- Evite aplicar presión en el lugar.
- Aplique hielo en el lugar de forma intermitente durante 15 minutos, 4 veces al día durante 3 días.
- Si la extravasación fue en una extremidad, mantenga elevada dicha extremidad.
- En adultos, considere la administración de dexrazoxano (consulte Advertencias y Precauciones).

Manejo del Contacto con la Piel o los Ojos

Trate el contacto accidental con la piel o los ojos inmediatamente mediante un lavado abundante con agua o agua y jabón o una solución de bicarbonato de sodio. No raspe la piel con un cepillo de cerdas. Busque atención médica.

Incompatibilidad con Otros Medicamentos

No mezcle la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato con otros medicamentos. Si la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato se mezcla con heparina o fluorouracilo, se puede formar un precipitado. Evite el contacto con soluciones alcalinas que pueden provocar la hidrólisis de la doxorubicina clorhidrato.

CONTRAINDICACIONES

La Solución inyectable de doxorubicina clorhidrato está contraindicada en pacientes con:

- Insuficiencia miocárdica grave (consulte Advertencias y Precauciones).
- Infarto de miocardio reciente (que ocurrió en las últimas 4 a 6 semanas) (consulte Advertencias y Precauciones).
- Mielosupresión grave persistente inducida por el medicamento (consulte Advertencias y Precauciones).
- Deterioro hepático grave (definido como Child-Pugh Clase C o nivel de bilirrubina sérica superior a 5 mg/dL) (consulte Advertencias y Precauciones).
- Reacción de hipersensibilidad grave a la doxorubicina clorhidrato, incluida la anafilaxia (consulte Reacciones Adversas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Miocardopatía y Arritmias

Miocardopatía

Doxorubicina clorhidrato puede provocar daño miocárdico, incluida insuficiencia ventricular izquierda aguda. El riesgo de miocardopatía es generalmente proporcional a la exposición acumulada. Incluya las dosis previas de otras antraciclina o antracenedionas en los cálculos de la dosis acumulada total de doxorubicina clorhidrato. La miocardopatía puede desarrollarse durante el tratamiento o hasta varios años después de finalizar el tratamiento y puede incluir una disminución de la FEVI y los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Se estima que la probabilidad de desarrollar miocardopatía es del 1 al 2% con una dosis total acumulada de 300 mg/m² de doxorubicina clorhidrato, del 3 al 5% con una dosis de 400 mg/m², del 5 al 8% con una dosis de 450 mg/m², y del 6 al 20% con una dosis de 500 mg/m², cuando doxorubicina clorhidrato se administra cada 3 semanas. Existe un aumento aditivo o potencialmente sinérgico del riesgo de miocardopatía en pacientes que han recibido radioterapia en el mediastino o terapia concomitante con otros agentes cardiotóxicos conocidos, como ciclofosfamida y trastuzumab.

También se han informado pericarditis y miocarditis durante o después del tratamiento con doxorubicina clorhidrato.

Evalúe la función cardíaca del ventrículo izquierdo (p. ej., MUGA o ecocardiograma) antes de iniciar con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato, durante el tratamiento para detectar cambios agudos y después del tratamiento para detectar cardiotoxicidad retardada. Aumente la frecuencia de las evaluaciones a medida que la dosis acumulada exceda los 300 mg/m². Utilice el mismo método de evaluación de la FEVI en todos los puntos temporales (consulte Administración en Poblaciones Específicas). Interrumpa el tratamiento con solución inyectable de doxorubicina clorhidrato en pacientes que desarrollen signos o síntomas de miocardopatía (consulte Posología y Modo de Administración).

Considere el uso de dexrazoxano para reducir la incidencia y la gravedad de la miocardopatía debida a la administración de doxorubicina clorhidrato en pacientes que han recibido una dosis acumulada de doxorubicina clorhidrato de 300 mg/m² y que continuarán recibiendo doxorubicina clorhidrato.

Arritmias

Doxorubicina clorhidrato puede provocar arritmias, incluidas arritmias potencialmente mortales, durante la administración de doxorubicina clorhidrato o unas pocas horas después y en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden ocurrir taquiarritmias, incluso taquicardia sinusal, contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, así como bradicardia. También

pueden ocurrir cambios electrocardiográficos, incluidos cambios de onda ST-T no específicos, bloqueo auriculoventricular y de rama. Estos cambios electrocardiográficos pueden ser transitorios y autolimitados y pueden no requerir una modificación de la dosis de doxorubicina clorhidrato.

Neoplasias Secundarias

El riesgo de desarrollar leucemia mielógena aguda (LMA) secundaria y síndrome mielodisplásico (SMD) aumenta después del tratamiento con doxorubicina clorhidrato. Las incidencias acumuladas oscilaron entre 0,2% a los cinco años y 1,5% a los 10 años en dos ensayos separados que involucraron el tratamiento adyuvante de mujeres con cáncer de mama. Estas leucemias generalmente ocurren en el plazo de 1 a 3 años de tratamiento.

Extravasación y Necrosis del Tejido

La extravasación de doxorubicina clorhidrato puede causar lesiones tisulares locales graves que se manifiestan como ampollas, ulceraciones y necrosis que requieren una escisión amplia del área afectada e injertos de piel. Se debe considerar la extravasación si un paciente experimenta una sensación de ardor o escozor o muestra otra evidencia que indique infiltración o extravasación perivenosa; sin embargo, la extravasación puede estar presente en pacientes que no experimentan una sensación de escozor o ardor o cuando hay retorno de sangre al aspirar la aguja de infusión.

Cuando se administre a través de una vía venosa periférica, infundir la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato durante 10 minutos o menos para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa.

Si se sospecha extravasación, suspenda inmediatamente la inyección intravenosa o la infusión intravenosa continua (consulte Posología y Modo de Administración). Aplique hielo en el lugar de forma intermitente durante 15 minutos, 4 veces al día durante 3 días. En adultos, si procede, administre dexrazoxano en el lugar de la extravasación lo antes posible y dentro de las primeras 6 horas tras la extravasación.

Mielosupresión Grave

Doxorubicina clorhidrato puede causar mielosupresión. En el Estudio 1, la incidencia de mielosupresión grave fue: leucopenia de grado 4 (0,3%), leucopenia de grado 3 (3%) y trombocitopenia de grado 4 (0,1%). Una neutropenia reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la mielosupresión de doxorubicina clorhidrato. Cuando la doxorubicina clorhidrato se administra cada 21 días, el recuento de neutrófilos alcanza su punto más bajo entre 10 y 14 días después de la administración y la recuperación suele ocurrir hacia el día 21.

Obtenga hemogramas completos antes de cada tratamiento y controle con cuidado a los pacientes durante el tratamiento para detectar posibles complicaciones clínicas debido a la mielosupresión. Retrase la siguiente dosis de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato si la mielosupresión grave no ha mejorado. Considere la reducción de la dosis para pacientes con mielosupresión prolongada según la gravedad de la reacción.

Administración en Pacientes con Deterioro Hepático

La depuración de doxorubicina disminuye en pacientes con bilirrubina sérica elevada con un mayor riesgo de toxicidad (consulte Administración en Poblaciones Específicas, Propiedades Farmacológicas). La solución inyectable de doxorubicina clorhidrato está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como Child Pugh Clase C o nivel de bilirrubina sérica superior a 5 mg/dL)

(consulte Contraindicaciones). Reduzca la dosis de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato en pacientes con niveles de bilirrubina sérica de 1,2 a 5 mg/dL (consulte Posología y Modo de Administración). Obtenga pruebas hepáticas que incluyan ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina antes y durante el tratamiento.

Síndrome de Lisis Tumoral

Doxorubicina clorhidrato puede inducir el síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de crecimiento rápido. Evalúe los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, calcio, fosfato y creatinina después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la prevención con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Potenciación de la Toxicidad por Radiación y Reacciones de Recuerdo de la Radiación

Doxorubicina clorhidrato puede aumentar la toxicidad inducida por la radiación en el miocardio, las mucosas, la piel y el hígado. Pueden ocurrir reacciones de Recuerdo de la Radiación, que incluyen pero no se limitan a la toxicidad cutánea y pulmonar, en pacientes que reciben doxorubicina clorhidrato después de una radioterapia previa.

Toxicidad Embriofetal

Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada; evite el uso de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato durante el 1er trimestre. Los datos disponibles en humanos no establecen la presencia o ausencia de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos relacionados con el uso de doxorubicina clorhidrato durante el 2do y 3er trimestre. La doxorubicina clorhidrato fue teratógena y embriotóxica en ratas y conejos en dosis inferiores a la dosis recomendada en humanos. Se debe asesorar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante los 6 meses posteriores al tratamiento. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante los 3 meses posteriores al tratamiento. Aconseje a los hombres con parejas embarazadas que usen condones durante el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante al menos 10 días después de la dosis final (consulte Administración en poblaciones específicas, Toxicología No Clínica).

INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE

Miocardopatía

Se debe advertir a los pacientes que la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato puede causar daño miocárdico irreversible y que deben ponerse en contacto con un profesional de la salud para detectar síntomas de insuficiencia cardíaca durante o después del tratamiento (consulte Advertencias y Precauciones).

Neoplasias malignas secundarias

Advierta a los pacientes del aumento del riesgo de leucemia relacionada con el tratamiento (consulte Advertencias y Precauciones).

Mielosupresión

Se debe advertir a los pacientes que la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato puede reducir el recuento absoluto de neutrófilos, lo que da como resultado un mayor riesgo de infección y que se comuniquen con un profesional de la salud al detectar la aparición nueva de fiebre o síntomas de infección (consulte Advertencias y Precauciones).

Toxicidad Embriofetal

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto y recomíenles que informen a los proveedores de atención médica en caso de un embarazo conocido o sospechado (consulte Advertencias y Precauciones y Administración en Poblaciones Específicas).

Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con La solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante 6 meses después del tratamiento (consulte Advertencias y Precauciones, Administración en Poblaciones Específicas).

Se debe advertir a los pacientes que la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato puede inducir daño cromosómico en el esperma, lo que puede provocar la pérdida de fertilidad e hijos con defectos de nacimiento. Recomendamos a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Doxorubicina Clorhidrato y durante al menos 3 meses después de finalizado el tratamiento (consulte Advertencias y Precauciones, Administración en Poblaciones Específicas y Toxicología No Clínica).

Aconseje a los hombres con parejas embarazadas que usen condones durante el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante al menos 10 días después de la dosis final (consulte Administración en Poblaciones Específicas).

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante 10 días después de la dosis final (consulte Administración en Poblaciones Específicas).

Infertilidad

Adverta a las mujeres y los hombres sobre la posible pérdida de fertilidad a causa de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato (consulte Administración en Poblaciones Específicas).

Reacciones Adversas Gastrointestinales y Dermatológicas

Adverta a los pacientes que la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato inyección puede causar náuseas, vómitos, diarrea, dolor en la boca/oral y llagas, y que se comuniquen con un proveedor de atención médica en caso de que presenten síntomas graves que les impidan comer y beber (consulte Reacciones adversas). Adverta a los pacientes que la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato puede causar alopecia (consulte Reacciones Adversas).

Administración

Adverta a los pacientes que la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato puede hacer que su orina se vea roja durante 1 a 2 días después de la administración.

REACCIONES ADVERSAS

- Miocardiopatía y Arritmias (consulte Advertencias y Precauciones)
- Neoplasias Secundarias (consulte Advertencias y Precauciones)
- Extravasación y Necrosis del Tejido (consulte Advertencias y Precauciones)
- Mielosupresión grave (consulte Advertencias y Precauciones)
- Síndrome de lisis tumoral (consulte Advertencias y Precauciones)
- Sensibilización a la Radiación y Reacciones de Recuerdo de la Radiación (consulte Advertencias y Precauciones)

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente

con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Cáncer de mama

Los siguientes datos de seguridad se recopilaron de 1492 mujeres que recibieron doxorubicina clorhidrato a una dosis de 60 mg/m² y ciclofosfamida a una dosis de 600 mg/m² (AC) cada 3 semanas durante 4 ciclos para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios linfáticos axilares positivos. La mediana del número de ciclos recibidos fue de 4. Las reacciones adversas seleccionadas notificadas en este estudio se proporcionan en la Tabla 3. No se informaron muertes relacionadas con el tratamiento en pacientes en ninguno de los grupos del estudio.

Tabla 3. Reacciones Adversas Seleccionadas en Pacientes con Cáncer de Mama Precoz que Implican los Ganglios Linfáticos Axilares		
Reacciones Adversas	AC*	CMF convencional
	N = 1492	N = 739
	%	%
Alopecia	92	71
Vómitos		
Vómitos ≤12 horas	34	25
Vómitos >12 horas	37	12
Intratable	5	2
Leucopenia		
Grado 3 (1.000-1.999/mm ³)	3,4	9,4
Grado 4 (<1.000/mm ³)	0,3	0,3
Choque, sepsis	2	1
Infección sistémica	2	1
Disfunción cardíaca		
Asintomática	0,2	0,1
Transitoria	0,1	0
Sintomática	0,1	0
Trombocitopenia		
Grado 3 (25.000-49.999/mm ³)	0	0,3
Grado 4 (<25.000/mm ³)	0,1	0

AC = doxorubicina clorhidrato, ciclofosfamida; CMF = ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo

* Incluye datos combinados de pacientes que recibieron AC durante 4 ciclos o AC durante 4 ciclos seguido de CMF durante 3 ciclos

Experiencia Poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Cardíacas: choque cardiogénico

Cutáneas: hiperpigmentación de la piel y las uñas, oncólisis, erupción, picazón, fotosensibilidad, urticaria, eritema acral, eritrodisestesia palmoplantar

Gastrointestinales: náuseas, mucositis, estomatitis, colitis necrotizante, tiflitis, erosiones gástricas, sangrado del tracto gastrointestinal, hematoquecia, esofagitis, anorexia, dolor abdominal, deshidratación, diarrea, hiperpigmentación de la mucosa oral

Hipersensibilidad: anafilaxia

Alteraciones en los Resultados de Laboratorio: aumento de ALT, Aumento de AST

Neurológicas: neuropatía sensorial y motora periférica, convulsiones, coma

Oculares: conjuntivitis, queratitis, lagrimeo

Vasculares: fleboesclerosis, flebitis/tromboflebitis, bochornos, tromboembolia

Otras: malestar general/astenia, fiebre, escalofríos, aumento de peso

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de Otros Medicamentos sobre la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato

Inhibidores del CYP3A4, CYP2D6 y la P-gp

La administración concomitante de doxorubicina clorhidrato con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6 o glucoproteína P (P-gp), aumenta las concentraciones de doxorubicina, lo que puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas de doxorubicina clorhidrato. Evite la administración concomitante de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato con los inhibidores de CYP3A4, CYP2D6 o P-gp.

Inductores del CYP3A4, CYP2D6 o la P-gp

La administración concomitante de doxorubicina clorhidrato con los inductores de CYP3A4, CYP2D6 o P-gp puede disminuir la concentración de doxorubicina. Evite la administración concomitante de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato con los inductores de CYP3A4, CYP2D6 o P-gp.

Paclitaxel

Paclitaxel, cuando se administra antes de doxorubicina clorhidrato, aumenta las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y sus metabolitos. Administre la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato antes del paclitaxel si se usa concomitantemente.

Administración Concomitante de Trastuzumab

La administración concomitante de trastuzumab y doxorubicina clorhidrato da como resultado un mayor riesgo de disfunción cardíaca. Evite la administración concomitante de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y trastuzumab (consulte Advertencias y Precauciones).

Los pacientes que reciben doxorubicina después de suspender el tratamiento con trastuzumab también pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Trastuzumab puede permanecer en la circulación por hasta 7 meses. Por lo tanto, evite la terapia basada en antraciclinas hasta 7 meses después de suspender el trastuzumab cuando sea posible. Si se usan antraciclinas antes de este tiempo, controle con cuidado la función cardíaca.

Administración Concomitante de Dexrazoxano

No administre dexrazoxano como cardioprotector al inicio de los regímenes de quimioterapia con doxorubicina clorhidrato. En un ensayo aleatorizado en mujeres con cáncer de mama metastásico, el inicio de dexrazoxano con la quimioterapia basada en doxorubicina clorhidrato dio como resultado una tasa de respuesta tumoral significativamente más baja (48% frente a 63%; $p = 0,007$) y un tiempo más corto hasta la progresión en comparación con quimioterapia basada solo en clorhidrato de doxorubicina.

Administración Concomitante de 6-Mercaptopurina

Doxorubicina clorhidrato puede potenciar la hepatotoxicidad inducida por 6-mercaptopurina. En 11 pacientes con leucemia resistente al tratamiento tratados con 6-mercaptopurina (500 mg/m² por vía intravenosa al día durante 5 días por ciclo cada 2 a 3 semanas) y doxorubicina clorhidrato (50 mg/m² por vía intravenosa una vez por ciclo cada 2 a 3 semanas) solos o con vincristina y prednisona, todos desarrollaron disfunción hepática manifestada por un aumento de la bilirrubina sérica total, la fosfatasa alcalina y la aspartato aminotransferasa.

ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de Riesgos

Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada; evite la administración de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato durante el 1er trimestre. Los datos disponible en humanos no establecen la presencia o ausencia de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos relacionados con el uso de doxorubicina clorhidrato durante el 2do y 3er trimestre. La doxorubicina clorhidrato fue teratógena y embriotóxica en ratas y embriotóxica en conejos cuando se administró durante la organogénesis en dosis de aproximadamente 0,07 veces (basado en el área de superficie corporal) la dosis recomendada en humanos de 60 mg/m² (consulte Datos). Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de EEUU, el riesgo de fondo estimado de presentar defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos sobre Animales

La doxorubicina clorhidrato fue teratógena y embriotóxica en dosis de 0,8 mg/kg/día (alrededor de 0,07 veces la dosis recomendada en humanos según el área de superficie corporal) cuando se administró durante el periodo de organogénesis en ratas. También se observó teratogenicidad y embriotoxicidad usando periodos discretos de tratamiento. El más susceptible fue el día 6 al 9 del periodo de gestación a dosis de 1,25 mg/kg/día y mayores. Las malformaciones características incluyeron atresia esofágica e intestinal, fístula traqueoesofágica, hipoplasia de la vejiga urinaria y anomalías cardiovasculares. La doxorubicina clorhidrato fue embriotóxica (aumento de las muertes embriofetales) y abortiva a 0,4 mg/kg/día (alrededor de 0,07 veces la dosis recomendada en humanos según el área de superficie corporal) en conejos cuando se administró durante el periodo de organogénesis.

Lactancia

Resumen de Riesgos

La doxorubicina se midió en la leche de una paciente en periodo de lactancia después de la terapia con 70 mg/m² de doxorubicina clorhidrato administrados en una infusión intravenosa de 15 minutos. La concentración máxima en leche a las 24 horas después del tratamiento fue 4,4 veces mayor que la concentración plasmática correspondiente. La doxorubicina fue detectable en la leche hasta por 72 horas. No hay datos sobre los efectos de doxorubicina clorhidrato en el niño lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el niño amamantado, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante 10 días después de la dosis final.

Mujeres y Hombres con Capacidad Reproductiva

Prueba de Embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato.

Anticoncepción

Femenina

La solución inyectable de doxorubicina clorhidrato puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (consulte Embarazo). Aconseje a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante los 6 meses posteriores al tratamiento (consulte Embarazo).

Masculina

Doxorubicina clorhidrato puede dañar los espermatozoides y el tejido testicular, dando como resultado posibles anomalías genéticas fetales. Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato y durante 3 meses después del tratamiento (consulte Toxicología No Clínica). Los hombres con parejas embarazadas deben usar condones durante el tratamiento y durante al menos 10 días después de la última dosis (consulte Toxicología No Clínica, Embarazo).

Infertilidad

Femenina

En mujeres con potencial reproductivo, doxorubicina clorhidrato puede causar infertilidad y amenorrea. Puede ocurrir la menopausia prematura. La recuperación de la menstruación y la ovulación está relacionada con la edad al momento del tratamiento (consulte Toxicología No Clínica).

Masculina

Doxorubicina clorhidrato puede provocar oligospermia, azoospermia y pérdida permanente de la fertilidad. Se ha informado que los recuentos de espermatozoides vuelven a los niveles normales en algunos hombres. Esto puede ocurrir varios años después de finalizar el tratamiento (consulte Toxicología No Clínica).

Uso Pediátrico

Según los informes poscomercialización, los pacientes pediátricos tratados con doxorubicina clorhidrato corren el riesgo de desarrollar una disfunción cardiovascular tardía. Los factores de riesgo incluyen edad joven al momento del tratamiento (especialmente <5 años), dosis acumuladas altas y recepción de terapia de modalidad combinada. Se recomienda un control cardiovascular periódico a largo plazo para todos los pacientes pediátricos que hayan recibido doxorubicina clorhidrato. Doxorubicina clorhidrato, como componente de los regímenes de quimioterapia intensivos administrados a pacientes pediátricos, puede contribuir al retraso del crecimiento prepuberal y también puede contribuir al deterioro gonadal, que suele ser temporal.

No se recomiendan ajustes de la dosis en función de la edad. La depuración de doxorubicina aumentó en pacientes de 2 a 20 años de edad en comparación con los adultos, mientras que la depuración de doxorubicina fue similar en los lactantes menores de 2 años en comparación con los adultos (consulte Propiedades farmacológicas).

Uso Geriátrico

La experiencia clínica en pacientes de 65 años y mayores que recibieron regímenes de quimioterapia a base de doxorubicina clorhidrato para el cáncer de mama metastásico no mostró diferencias generales en la seguridad y la eficacia en comparación con pacientes más jóvenes.

Deterioro Hepático

El aclaramiento de doxorubicina se redujo en pacientes con niveles elevados de bilirrubina total en suero. La solución inyectable de doxorubicina clorhidrato está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como Child Pugh Clase C o niveles de bilirrubina sérica superiores a 5 mg/dL) (consulte Contraindicaciones). Reduzca la dosis de la solución inyectable de doxorubicina clorhidrato en pacientes con niveles séricos de bilirrubina total superiores a 1,2 mg/dL (consulte Posología y Modo de Administración, Advertencias y precauciones).

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han informado pocos casos de sobredosis.

Un hombre de 58 años con leucemia linfoblástica aguda recibió una sobredosis de doxorubicina clorhidrato 10 veces mayor (300 mg/m²) en un día. Se lo trató con filtración con carbón, factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF), inhibidor de bomba de protones y prevención antimicrobiana. El paciente presentó taquicardia sinusal, neutropenia y trombocitopenia grado 4 durante 11 días, mucositis grave y sepsis. El paciente se recuperó completamente 26 días después de la sobredosis.

Una niña de 17 años con sarcoma osteogénico recibió 150 mg de doxorubicina clorhidrato al día durante 2 días (la dosis prevista era de 50 mg al día durante 3 días). La paciente desarrolló mucositis grave los días 4 a 7 después de la sobredosis y escalofríos y pirexia el día 7. Se trató a la paciente con antibióticos y plaquetas y se recuperó 18 días después de la sobredosis.

En caso de sospecha de intoxicación, comunicarse con el CIAT al teléfono 1722.

PRESENTACIONES

Adriblastina 10 mg: 1 frasco ampolla de 5 ml.

Adriblastina 50 mg: 1 frasco ampolla de 25 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz. La conservación bajo refrigeración de la solución para inyección podría resultar en la formación de un producto gelificado. Este producto gelificado se tornará de nuevo en una solución ligeramente viscosa y móvil, después de permanecer de dos a un máximo de cuatro horas equilibrándose con la temperatura ambiental controlada (15°C a 25°C).

Estabilidad de la solución diluida

Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Elaborado por: Pfizer Pty Ltd, Perth, Australia.

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A. - Dr. Luis Bonavita 1266 of.504 - WTC Torre IV - Montevideo. DT: QF Laura Conti

LPD: 08May2020