

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Adriblastina[®] RD

Doxorubicina

Solución

Inyectable

10 mg, 20 mg, 50 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

ADRIBLASTINA[®] RD

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Doxorubicina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con liofilizado_ contiene:

<i>Clorhidrato de doxorubicina</i>	10 mg	20 mg	50 mg
Excipientes c.b.p.			

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Doxorubicina está indicada en el tratamiento de los siguientes cánceres:

- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mielógena aguda
- Leucemias crónicas
- Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Osteosarcoma
- Sarcoma de Ewing
- Sarcoma de tejidos blandos
- Neuroblastoma
- Rabdomiosarcoma
- Tumor de Wilm
- Cáncer de mama, incluido como un componente de la terapia adyuvante en mujeres con evidencia de ganglios axilares involucrados después de la resección de cáncer de mama primario
- Cáncer endometrial
- Cáncer ovárico
- Cáncer testicular no seminomatoso
- Cáncer de próstata
- Cáncer de vejiga de células transicionales
- Cáncer de pulmón
- Cáncer gástrico
- Cáncer hepatocelular primario
- Cáncer de la cabeza y el cuello
- Cáncer tiroideo

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades Farmacocinéticas.

Distribución:

La vida media de la distribución inicial es aproximadamente 5 minutos sugiriendo una rápida absorción tisular de doxorubicina, mientras que la lenta eliminación de los tejidos se refleja por una vida media terminal de 20 a 48 horas. Los rangos del volumen de distribución del estado estable van de 809 a 1214 L/m² y es indicativo de una absorción extensa del medicamento en tejidos. La unión de doxorubicina y su metabolito principal doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es de cerca de 74 al 76% y es independiente de la concentración plasmática de doxorubicina hasta 1.1 µg/mL.

Doxorubicina fue excretada en la leche de una paciente lactando, con un pico en la concentración de leche 24 horas después del tratamiento siendo aproximadamente 4.4 veces más grande que el correspondiente a la concentración plasmática. Doxorubicina fue detectable en la leche hasta 72 horas después de la terapia con 70 mg/m² de doxorubicina administrada como infusión intravenosa 15-minutos y 100 mg/m² de cisplatino como infusión intravenosa de 26-horas. El pico de concentración de doxorubicinol en leche a las 24 horas fue 0.11 µg/mL y un área bajo la curva (ABC) hasta 24 horas fue 9.0 µg.h/mL mientras el ABC para doxorubicina fue 5.4 µg.h/mL.

Doxorubicina no atraviesa la barrera hemato-encefálica.

Metabolismo:

La reducción enzimática en la posición 7 del azúcar daunosamina, proporciona agliconas que se acompañan de la formación de radicales libres, la producción local de estos radicales libres puede contribuir a la actividad cardiotoxica de doxorubicina. La disposición de doxorubicinol (DOX-OL) en pacientes es limitada a su índice de formación, con una vida media terminal similar a doxorubicina. La exposición relativa de DOX-OL, la relación entre el ABC de DOX-OL y el ABC de doxorubicina, comparado con los rangos de doxorubicina están entre 0.4 y 0.6.

Excreción:

La depuración en plasma está en un rango de 324 a 809 mL/min/m² y es predominantemente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras solo 5 al 12% del medicamento y sus metabolitos aparecen en orina durante el mismo periodo. En orina <3% de la dosis fue recuperada como DOX-OL por más de 7 días.

La depuración sistémica de doxorubicina se reduce significativamente en mujeres obesas con un peso mayor al ideal en 130%. Hubo una significativa reducción en la depuración sin ningún cambio en el volumen de distribución en pacientes obesos cuando fue comparado con pacientes normales con peso ideal menor al 115%. (Ver sección Dosis y vía de administración, *otras Poblaciones Especiales*)

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Pediátrico. Siguiendo una administración de dosis de 10 a 75 mg/m² de doxorubicina a 60 niños y adolescentes de los 2 meses a 20 años de edad, la depuración de doxorubicina promedio fue 1443 ± 114 mL/min/m². Un análisis adicional demostró que la depuración en 52 niños mayores de 2 años de edad (1540 mL/min/m²) se incrementó comparada con adultos. Sin embargo, la depuración en infantes menores de 2 años de edad (813 mL/min/m²) disminuyó comparada con niños mayores y cercano al rango de los valores de depuración determinado en adultos (Ver sección Dosis y vía de administración y sección Precauciones generales)

Gerriátrico. Dado que la farmacocinética de sujetos gerriátricos (≥ 65 años de edad) ha sido evaluada, no se recomienda un ajuste de dosis basado en la edad.

Género. Un estudio clínico publicado involucrando 6 hombres y 21 mujeres sin terapia previa con antraciclina reportó una depuración de doxorubicina significativamente alta en los hombres

comparado con las mujeres (1088 mL/min/m² vs 433 mL/min/m²). Sin embargo, la vida media terminal de doxorubicina no fue mayor en hombres comparada con mujeres (54 vs 35 horas).

Raza. La influencia de la raza en la farmacocinética de doxorubicina no ha sido evaluada.

Falla Hepática. La depuración de doxorubicina y doxorubicinol fue reducida en pacientes con falla de la función renal (Ver sección Dosis y vía de administración, *Disfunción Hepática*)

Falla Renal. La influencia de la función renal en la farmacocinética de doxorubicina no ha sido evaluada.

Propiedades Farmacodinámicas.

Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico aislado de cepas de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

El efecto citotóxico de doxorubicina en células malignas y su efecto tóxico en varios órganos se considera que está relacionado a la intercalación del nucleótido base y las células de la membrana de lípidos unida a la parte activa de doxorubicina. Su intercalación inhibe la replicación de nucleótido y la acción de DNA y RNA polimerasas. La interacción de doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos de DNA divididos aparece como el mecanismo más importante de la actividad citocidal de la doxorubicina.

Estudios clínicos

La efectividad de los regímenes que contienen doxorubicina en la terapia adyuvante del cáncer de mama temprano han sido establecidos con base en los datos colectados en un meta-análisis publicado en 1998 por el Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). El EBCTCG obtiene datos primarios de estudios relevantes, tanto publicados como no publicados, para la etapa de cáncer de mama y actualizaciones regulares de estos análisis. Los principales endpoints para los estudios de quimioterapia adyuvante fueron supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). Los meta-análisis permitieron comparaciones de ciclofosfamida, metotrexate, y 5- fluorouracilo (CMF) y la no quimioterapia (19 estudios clínicos incluyendo 7523 pacientes) y las comparaciones de los regimenes de doxorubicina con CMF como un control activo (6 estudios clínicos incluyendo 3510 pacientes). Las estimaciones de SLE y SG de estos estudios clínicos fueron usados para calcular el efecto de CMF relacionado a la no terapia. El índice de riesgo de SLE para CMF comparado con la no quimioterapia fue 0.76 (IC 95% 0.71-0.82) y para SG fue 0.86 (IC 95% 0.80-0.93). Basado en un efecto estimado de CMF (un bajo índice de riesgo, con límite de confianza 95% de dos lados) y 75% de retención del efecto de CMF sobre SLE, se determinó que los regímenes conteniendo doxorubicina serían considerados como no inferiores a CMF si el límite superior del índice de confianza 95% del índice de riesgo fue menor de 1.06, no más de 6% peor que CMF. Un cálculo requeriría para SG un margen de no inferioridad de 1.02.

El meta-análisis de EBCTCG incluyó seis estudios aleatorios compararon regímenes conteniendo doxorubicina con CMF. Un total de 3510 mujeres con cáncer de mama temprano involucrando ganglios linfáticos axilares fueron evaluadas; aproximadamente 70% fueron premenopáusicas y 30% postmenopáusicas. Al momento de los meta-análisis, ocurrieron 1745 primeras recurrencias y 1348 muertes. Los análisis demostraron que los regímenes conteniendo doxorubicina retuvieron por lo menos 75% del efecto adyuvante histórico de CMF sobre SLE y son eficaces. El índice de riesgo para SLE (dox:CMF) fue 0.91 (IC 95 % 0.82-1.01) y para SG fue 0.91 (IC 95% 0.81-1.03).

El más grande de los 6 estudios en el meta-análisis de EBCTCG, un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico (NSABP B-15), fue conducido en aproximadamente 2300 mujeres (80% premenopausicas; 20% postmenopáusicas) con cáncer de mama temprano involucrando ganglios linfáticos axilares. En este estudio, 6 ciclos de CMF convencional fueron comparados con 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) y 4 ciclos de AC seguidos por 3 ciclos de CMF. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE o SG.

6. CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la doxorubicina o a cualquier otro componente del producto, otros antraciclinas o antracenediones

Uso intravenoso (IV):

- Mielosupresión persistente
- Disfunción hepática severa
- Insuficiencia miocárdica severa
- Infarto al miocardio reciente
- Arritmias severas
- Tratamientos previos con antraciclinas por arriba de sus dosis máximas acumuladas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y/o otras antraciclinas y antracenedionas (Ver sección Precauciones generales)

Las Contraindicaciones para el uso Intravesical son:

- Infecciones urinarias.
- Inflamación de la vejiga.
- Hematuria.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

General: El tratamiento con doxorubicina debe ser llevado a cabo bajo la supervisión del médico con experiencia en el uso de tratamientos citotóxicos.

Los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda de tratamientos citotóxicos previos (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes del inicio del tratamiento con doxorubicina.

La depuración sistémica de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (>130% del peso ideal corporal) (Ver sección Dosis y vía de administración)

Función cardíaca. La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclina que puede ser manifestado por eventos tempranos (agudos) o tardíos (crónicos).

Eventos tempranos (agudos). La cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia y/o anomalías del electrocardiograma (ECG) como cambios de onda ST-T no específicos. Taquiarritmias, incluyendo extrasístoles ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, también han sido reportados, bloqueo auriculo-ventricular y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad tardía, y raramente tienen importancia clínica, y no son generalmente una consideración para la discontinuación del tratamiento con doxorubicina.

Eventos tardíos (crónicos). La cardiotoxicidad tardía usualmente se desarrolla en el curso de la terapia con doxorubicina dentro de los 2 o 3 meses después de la terminación del tratamiento, pero también se han reportado eventos, varios meses o años después de la terminación del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural, y ritmo de galope. Efectos subagudos como pericarditis/miocarditis también han sido reportados. ICC severa que amenaza la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis por acumulación.

La función cardíaca debe ser evaluada antes de que los pacientes entren en un tratamiento con doxorubicina y debe ser monitoreada durante la terapia para minimizar el riesgo de falla cardíaca severa. El riesgo puede disminuir a través del monitoreo regular de FEVI durante el curso del tratamiento con pronta discontinuación de doxorubicina al primer signo de falla en la función. El método cuantitativo apropiado para la evaluación repetida (evaluación de FEVI) incluye angiografía de múltiples entradas con radionúclidos (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Una

evaluación cardíaca basal con un ECG y también MUGA o un ECO, se recomienda especialmente en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad incrementada. Determinaciones repetidas de MUGA o ECO del FEVI deben ser realizadas, particularmente con mayor dosis de antraciclina acumuladas. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a través de su seguimiento.

La probabilidad de desarrollar ICC, se estima alrededor de 1% a 2% con dosis acumulada de 300 mg/m², que se incrementa lentamente hasta una dosis acumulada total de 450-550 mg/m². Por lo tanto, el riesgo de desarrollar ICC se incrementa paso a paso, y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m².

Los factores de riesgo para toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o inactiva, radioterapia previa o concomitante en el área mediastinal/pericárdica, terapia previa con otras antraciclina o antracenedionas, y uso concomitante de medicamentos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca o drogas cardiotoxícas, (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclina, incluyendo doxorubicina no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotoxícos a menos que la función cardíaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Los pacientes con antraciclina después de tener el tratamiento con otros agentes cardiotoxícos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden también estar en alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es variable. Trastuzumab puede persistir en la circulación por hasta 7 meses. Por lo tanto, los médicos deben evitar terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender el trastuzumab cuando sea posible. Si se usan antraciclina antes de este tiempo, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función cardíaca.

La función cardíaca debe ser cuidadosamente monitoreada en pacientes que reciben altas dosis acumuladas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad con doxorubicina puede ocurrir con dosis acumuladas bajas, donde estén o no presentes factores de riesgo.

Niños y adolescentes tienen un riesgo incrementado de desarrollar cardiotoxicidad tardía posterior la administración de doxorubicina. El riesgo en mujeres es mayor que en hombres. Se recomienda seguir evaluaciones cardíacas periódicas para monitorear este efecto.

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

Toxicidad hematológica. Como otros agentes citotóxicos, doxorubicina puede producir mielosupresión. Deben evaluarse perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia con doxorubicina, incluyendo cuenta diferencial de leucocitos. Una leucopenia reversible y/o granulocitopenia (neutropenia) dosis dependiente, es la manifestación predominante de toxicidad hematológica de doxorubicina y es la toxicidad aguda más común de este medicamento. Leucopenia y neutropenia generalmente alcanzan el límite entre los días 10 y 14 después de la administración del medicamento. La cuenta de leucocitos y neutrofilos regresa a sus valores normales en la mayoría de los casos el día 21. También se pueden presentar trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de mielosupresión severa incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria. Leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclina (incluyendo doxorubicina). Leucemia secundaria es más común cuando estos fármacos son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el DNA, en combinación con radioterapia, cuando los pacientes han sido pretratados duramente con medicamentos citotóxicos, o cuando las dosis de antraciclina han sido extendidas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de 1 a 3 años.

Gastrointestinal. Doxorubicina es emetogénica. Mucositis/estomatitis generalmente aparecen después de la administración del medicamento y, si es severa, puede progresar por más de unos días a las ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso a la tercera semana de terapia.

Función Hepática. La principal ruta de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. La bilirrubina total en suero debe ser evaluada antes y durante el tratamiento con doxorubicina. Los pacientes con bilirrubinas elevadas pueden experimentar baja depuración del fármaco con un incremento en la toxicidad total. Se recomiendan dosis bajas en esos pacientes (Ver sección Dosis y vía de administración, Disfunción hepática). Pacientes con falla hepática severa no deben recibir doxorubicina (Ver sección Contraindicaciones).

Efectos en el Sitio de inyección. Flebosclerosis puede resultar de una inyección en un vaso pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena. Siguiendo los procedimientos de administración recomendados se puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis al sitio de inyección (Ver sección Dosis y vía de administración)

Extravasación. La extravasación de la doxorubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, severas lesiones en tejido (vesículas, celulitis severa) y necrosis. Los signos y síntomas de la extravasación ocurren durante la administración intravenosa de doxorubicina, la infusión del medicamento debe ser detenida inmediatamente.

Síndrome de lisis tumoral – La doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de purina que acompaña la lisis rápida inducida por la droga de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral). Los niveles de ácido úrico en la sangre, potasio, fosfato de calcio y creatinina deben ser evaluados después del tratamiento inicial. La hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol para prevenir hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Efectos Inmunosupresores / incremento de susceptibilidad a infecciones - la administración de biovacunas o biovacunas atenuadas en pacientes con el sistema inmune comprometido por agentes quimioterapéuticos incluyendo doxorubicina, pueden resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una biovacuna debe evitarse en pacientes con doxorubicina, pueden ser administradas vacunas no vivas o inactivas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser disminuida.

Otros. Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticáncer. La exarcepción de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y hepatotoxicidad aumentada de 6-mercaptopurina han sido reportadas. Las toxicidades inducidas por radiación (miocardio, mucosa, piel e hígado) también han sido reportadas.

Como otros agentes citotóxicos, tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (en algunos casos fatal), han sido reportados coincidentemente con el uso de doxorubicina.

Precauciones adicionales y para otras rutas de administración

Ruta intravesical. La administración de doxorubicina por ruta intravesical puede producir síntomas de cistitis química (como disuria, poliuria, nicturia, hematuria, estranguria, malestar en la vejiga, necrosis de la pared vesical) y constricción vesical. Se requiere atención especial para problemas de cateterización (obstrucción uretral debido a tumores intravesicales masivos)

Ruta intra-arterial. La administración intra-arterial de doxorubicina (embolización arterial transcatóter), puede ser empleada para la terapia regional o localizada de carcinoma hepatocelular primario o metástasis a hígado. La administración intra-arterial puede producir (además de toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada después de la administración intravenosa de doxorubicina) úlceras gastro-duodenales (probablemente debida a reflujo de fármacos en la arteria gástrica) y la reducción de los conductos biliares debido a colangitis esclerosante inducida por fármacos. Esta ruta de administración puede llevar a una necrosis extensa del tejido

Efectos sobre la habilidad de manejar y usar maquinaria pesada.

El efecto de doxorubicina sobre la habilidad de manejar o usar maquinaria pesada no ha sido evaluado sistemáticamente.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo

Se ha confirmado el potencial embiotóxico de doxorubicina *in vitro* e *in vivo*. Cuando se le dio a las ratas hembras antes y durante el apareamiento, embarazo y lactancia, la doxorubicina fue tóxica para las madres y los fetos.

La doxorubicina está implicada en el daño fetal cuando se administró a mujeres embarazadas. Si se usa doxorubicina durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras toma esta droga debe ser informada del peligro potencial al feto.

Madres lactantes

La doxorubicina es secretada en la leche materna (Ver sección **Propiedades Farmacocinéticas y farmacodinámicas**). Las mujeres no deben amamantar mientras estén recibiendo tratamiento con doxorubicina. .

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las reacciones adversas informadas en relación con el tratamiento con doxorubicina se detallan a continuación según la Clase por órganos y sistemas del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA) y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 10\%$), comunes ($\geq 1\%$, $< 10\%$), poco comunes ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), raras ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$), muy raras ($< 0.01\%$), y no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla de las reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy comunes	Infección
Comunes	Sepsis
Tumores benignos, malignos y no especificados (entre ellos, quistes y pólipos)	
No conocidos	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Muy comunes	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
No conocidos	Reacción anafiláctica
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Muy comunes	Disminución del apetito
No conocidos	Deshidratación, hiperuricemia
Trastornos oculares	
Comunes	Conjuntivitis
No conocidos	Queratitis, incremento del lagrimeo
Transtornos cardíacos	
Comunes	Insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia sinusal
No conocidos	Bloqueo auriculoventricular , taquiarritmia, bloqueo de rama
Transtornos vasculares	
Poco comunes	Embolismo
No conocidos	Choque, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, bochornos

Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Inflamación de la mucosa/estomatitis, diarrea, vómito, náusea
Comunes	Esofagitis, dolor abdominal
No conocidos	Hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, decoloración de la mucosa
Trastornos cutaneous y del tejido subcutáneo	
Muy comunes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia
Comunes	Urticaria, erupciones cutáneas, hiperpigmentación cutánea, hiperpigmentación de las uñas.
No conocidos	Reacción de fotosensibilidad, fenómeno de recuerdo, prurito, trastorno cutáneo
Trastornos renales y urinarios	
No conocidos	Cromaturia ^a
Trastornos reproductivos y de las glándulas mamarias	
No conocidos	Amenorrea, azoospermia, oligospermia
Trastornos generales y del sitio de administración	
Muy comunes	Pirexia, astenia, escalofríos
Comunes	Reacción en el sitio de infusión
No conocidos	Malestar
Investigaciones	
Muy comunes	Fracción de eyección disminuida, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, aumento de peso ^b .
^a Para uno o dos días de administración	
^b Informado en pacientes con cancer de mamas de estadio inicial que recibían un tratamiento adyuvante que contenía doxorubicina (ensayo NSABP B-15l)	

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Doxorubicina es un sustrato importante del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, y P-glicoproteína (P-gp). Se han reportado interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6, y/o P-gp (ejemplo: verapamil), que resultan en una mayor concentración y efecto clínico de doxorubicina. Los inductores de CYP3A4 (ejemplo: fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan) y los inductores de P-gp, pueden disminuir la concentración de doxorubicina.

La adición de ciclosporina a Doxorubicina puede resultar en aumentos en el área bajo la curva (ABC) concentración-tiempo, tanto para Doxorubicina como para doxorubicinol, posiblemente debido a una disminución en la depuración de la droga original y una disminución en el metabolismo de doxorubicinol. Reportes de la literatura sugieren que al agregar ciclosporina a Doxorubicina se produce una toxicidad hematológica más profunda y prolongada que la observada únicamente con Doxorubicina. También se ha reportado coma y convulsiones con la administración concomitante de ciclosporina y doxorubicina.

La doxorubicina es principalmente utilizada en combinación con otros agentes citotóxicos. Una toxicidad aditiva puede ocurrir especialmente involucrando a la médula ósea y la función hematológica, además de causar efectos gastrointestinales (Ver sección Precauciones generales). En resumen, el uso concomitante de doxorubicina con otros agentes antitumorales, reportados como potencialmente cardiotoxicos (por ejemplo 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, taxanos), así como también el uso de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio), requieren un constante monitoreo de la función cardiaca durante el tratamiento. Los cambios en la función hepática inducidos por las terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo de la doxorubicina, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad.

Paclitaxel puede causar incremento en las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y/o sus metabolitos, cuando es administrado previamente a doxorubicina. Ciertos datos indican que este efecto es menor cuando la antraciclina es administrada antes que Paclitaxel.

Ambos incrementos (21% - 47%) y ningún cambio en el ABC de la doxorubicina fueron observados con el tratamiento concomitante con sorafenib 400 mg, 2 veces al día. El Significado clínico de estos hallazgos es desconocido.

Incompatibilidades

La doxorubicina no debe combinarse con otros fármacos. El contacto con soluciones alcalinas debe evitarse porque podría conducir a la hidrólisis de la doxorubicina. La doxorubicina no debe combinarse con heparina debido a su incompatibilidad química lo cual puede conducir a una precipitación.

Doxorubicina no debe ser mezclada con fluorouracilo (ejemplo: en la misma bolsa de infusión IV o en el sitio en Y de una línea de infusión IV) porque se ha reportado que estos fármacos son incompatibles hasta el punto que se puede formar un sedimento. Si se requiere un tratamiento concomitante con Doxorubicina y fluorouracilo, se recomienda purgar la línea IV entre la administración de estos fármacos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Se debe evaluar previo el inicio del tratamiento, el recuento sanguíneo y la función hepática.

Se observa comúnmente una depresión transitoria y reversible de la médula ósea, usualmente de leucocitos, con un nadir alrededor de los 10-14 días y con una recuperación a los 21 días siguientes a la terapia. Los niveles de glóbulos rojos y de plaquetas deben también ser controlados. La toxicidad hematológica puede indicar reducción de la dosis o suspensión de la terapia.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD:

Carcinogénesis y mutagénesis

La doxorubicina fue genotóxica en un colección de pruebas *in vitro* o *in vivo*. Se reportó un aumento en la incidencia de los tumores mamarios en ratas y una tendencia al retraso o paro en la maduración folicular se evidenció en perros femeninos.

Disfunción en la fertilidad

La doxorubicina fue tóxica en estudios sobre la reproducción en animales masculinos; se produjo atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos e hipospermia

En mujeres, la doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo de administración de la droga. La doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y menstruación parecieran retornar después del término de la terapia y también pudiera ocurrir menopausia prematura.

En hombres, la doxorubicina es mutagénica y pudiera inducir el daño cromosomal espermatozoide humano. La oligospermia o azospermia pudiera ser permanente, no obstante se ha reportado que el conteo de esperma regresa a niveles de normoespermia en algunos casos. Esto pudiera ocurrir muchos años después del final de la terapia. Los hombres sometidos al tratamiento de doxorubicina deben usar métodos anticonceptivos efectivos.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Doxorubicina es usualmente administrada intravenosamente. Las rutas intravesical e intra-arterial pueden ser usadas como se ha indicado.

Administración Intravenosa.

La dosis total de doxorubicina por ciclo puede variar según su uso dentro de un régimen de tratamiento específico (administrado como monoterapia o en combinación con otros fármacos citotóxicos) y de acuerdo a la indicación.

Doxorubicina debe ser administrada a través de un catéter para infusión intravenosa con flujo libre (en solución al 0.9 % cloruro de sodio ó 5% solución de glucosa) por no menos de 3 minutos y no más de 10 minutos para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa. Una inyección directa no es recomendable debido al riesgo de extravasación, el cual puede ocurrir incluso en presencia del regreso adecuado de sangre hasta la aspiración de aguja (Ver sección Precauciones Generales)

Regímenes de dosis estándar inicial.

Como monoterapia, la dosis estándar inicial recomendada de doxorubicina por ciclo en adultos es 60-90 mg/m² de superficie corporal. La dosis total inicial por ciclo puede ser administrada como dosis única o dividida por más de 3 días sucesivos o administrados en días 1 y 8. Bajo condiciones de recuperación normal de la toxicidad inducida por el medicamento (particularmente depresión de la médula ósea y estomatitis), cada ciclo de tratamiento puede ser repetido cada 3 ó 4 semanas). La dosificación semanal de 10-20 mg/m²; también ha sido efectiva. Si la doxorubicina es utilizada en combinación con otros agentes antitumorales con toxicidades potencialmente sobrepuestas, la dosis recomendada por ciclo estará en el rango de 30-60mg/m².

Terapia Adyuvante

En un gran estudio aleatorio conducido por el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-15 en pacientes con cáncer de mama temprano involucrando ganglios linfáticos axilares (Véase Reacciones Adversas, Propiedades Farmacodinámicas, Estudios clínicos) la combinación del régimen de dosificación de AC (doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m²) fue administrada por vía intravenosa en el primer día de cada ciclo de tratamiento de 21 días. Cuatro ciclos de tratamiento fueron administrados.

Modificaciones de la dosis

Disfunción hepática. Se recomiendan reducciones a la dosis en pacientes con los siguientes valores de química sanguínea:

- Bilirubina 1.2 to 3 mg/dL: ½ de la dosis inicial recomendada
- Bilirubina >3 mg/dL: ¼ de la dosis inicial recomendada

Doxorubicina no debe ser administrada a pacientes con falla hepática severa (Ver sección **Contraindicaciones**).

Otras poblaciones especiales. Dosis iniciales bajas o intervalos largos entre ciclos pueden ser considerados para pacientes pretratados, niños, pacientes geriátricos, pacientes obesos, o pacientes con infiltración neoplásicas en la médula ósea (Ver sección Precauciones Generales).

Administración Intravesical.

La doxorubicina administrada intravesicalmente puede ser utilizada para el tratamiento de tumores superficiales de la vejiga o como profilaxis para reducir la recurrencia después de la resección trans-uretral. La administración intravesical no es adecuada para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en pared vesical. La dosis recomendada de doxorubicina para el tratamiento intravesical del cáncer superficial de la vejiga es de 30-50 mg en 25-50 ml de solución salina para instilación. En caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debe ser instilada en 50-100 mL de solución salina. Los pacientes pueden continuar para recibir instilaciones en intervalos semanales a mensuales. (Ver sección Precauciones Generales).

La doxorubicina debe ser instilada usando un catéter y retenida intravesicalmente por 1 a 2 horas. Durante la instilación, el paciente debe ser rotado para asegurar que la mucosa vesical de la pelvis reciba el mayor contacto con la solución. Para evitar una dilución indebida con la orina, el paciente debe ser informado que no debe beber ningún líquido 12 horas antes de la instilación. El paciente debe ser instruido para vaciar al final de la instilación.

Administración intra-arterial.

La doxorubicina también ha sido administrada por la vía intra-arterial con intención de producir una actividad local intensa con una toxicidad general reducida en pacientes con carcinoma hepatocelular. Dado que esta técnica es potencialmente peligrosa y puede degenerar en una necrosis diseminada del tejido, la administración intra-arterial deberá solamente llevarse a cabo por aquellos médicos que estén ampliamente capacitados en esta técnica. Los pacientes pueden recibir una infusión en la arteria principal hepática en dosis de 30 a 150 mg/m² en un intervalo de 3 semanas a 3 meses con altas dosis para administración con eliminación del fármaco. Bajas dosis son adecuadas para la administración de doxorubicina con aceite iodado (Ver sección Precauciones generales).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

La sobredosis aguda con doxorubicina resultará en mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardíacas agudas.

15. PRESENTACIONES:

Caja de cartón con un frasco ampola etiquetado con 10 mg e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampola etiquetado con 20 mg e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampola etiquetado con 50 mg e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:

Conservese a no más de 30°C.

Protéjase de la luz

Hecha la mezcla el producto se conserva durante 24 horas a no más de 30°C, o bien, hasta 48 horas cuando se conserva en refrigeración entre 2 a 8°C. No se congele. Una vez transcurrido este tiempo, si no se administró todo el producto deséchese el sobrante.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y lactancia.

Medicamento de alto riesgo.

Diluyente recomendado: agua inyectable o solución de cloruro de sodio al 0.9% a una concentración de 2 mg/mL.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para el profesional de la salud.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea de Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Pfizer, S.A. de C.V.

Km 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C. P. 50140

Toluca, México, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Registro Número SSA: 205M89 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415D0030
Fecha de aprobación: 20-May-2019

Para Control de Pfizer México	
Autor:	Josefina Cook
Revisión regulatoria	Janahara Howard
Fecha de revision:	30-Ene-2019
Aprobador y revisor médico:	Dr. Luis Gomez
Fecha de aprobación:	29-Ene-2019
Referencia:	CDS 10 (21Nov18)
Descripción del cambio:	Actualización del CDS en los rubros: 3. Forma farmacéutica y formulación, 7. Precauciones generales, 15.Presentaciones, 16.Recomendaciones sobre el almacenamiento, 17. Leyendas de protección y 18.Nombre y domicilio del laboratorio.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Adriblastina® RD

Doxorubicina

Solución

Inyectable

10 mg, 20 mg, 50 mg,

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

ADRIBLASTINA® RD

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Doxorubicina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con liofilizado_ contiene:

Clorhidrato de doxorubicina

10 mg

20 mg

50 mg

Excipientes c.b.p.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Doxorubicina está indicada en el tratamiento de los siguientes cánceres:

- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mielógena aguda
- Leucemias crónicas
- Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Osteosarcoma
- Sarcoma de Ewing
- Sarcoma de tejidos blandos
- Neuroblastoma
- Rabdomiosarcoma
- Tumor de Wilm
- Cáncer de mama, incluido como un componente de la terapia adyuvante en mujeres con evidencia de ganglios axilares involucrados después de la resección de cáncer de mama primario
- Cáncer endometrial
- Cáncer ovárico
- Cáncer testicular no seminomatoso
- Cáncer de próstata
- Cáncer de vejiga de células transicionales
- Cáncer de pulmón
- Cáncer gástrico
- Cáncer hepatocelular primario
- Cáncer de la cabeza y el cuello
- Cáncer tiroideo

5. CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la doxorubicina o a cualquier otro componente del producto, otros antraciclinas o antracenediones

Uso intravenoso (IV):

- Mielosupresión persistente
- Disfunción hepática severa
- Insuficiencia miocárdica severa
- Infarto al miocardio reciente
- Arritmias severas
- Tratamientos previos con antraciclinas por arriba de sus dosis máximas acumuladas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y/o otras antraciclinas y antracenedionas (Ver sección Precauciones generales)

Las Contraindicaciones para el uso Intravesical son:

- Infecciones urinarias.
- Inflamación de la vejiga.
- Hematuria.

6. PRECAUCIONES GENERALES:

General: El tratamiento con doxorubicina debe ser llevado a cabo bajo la supervisión del médico con experiencia en el uso de tratamientos citotóxicos.

Los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda de tratamientos citotóxicos previos (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes del inicio del tratamiento con doxorubicina.

La depuración sistémica de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (>130% del peso ideal corporal) (Ver sección Dosis y vía de administración)

Función cardíaca. La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclina que puede ser manifestado por eventos tempranos (agudos) o tardíos (crónicos).

Eventos tempranos (agudos). La cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia y/o anomalías del electrocardiograma (ECG) como cambios de onda ST-T no específicos. Taquiarritmias, incluyendo extrasístoles ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, también han sido reportados, bloqueo auriculo-ventricular y bloqueo de rama. Estos efectos no predicen el desarrollo subsecuente de cardiotoxicidad tardía, y raramente tienen importancia clínica, y no son generalmente una consideración para la discontinuación del tratamiento con doxorubicina.

Eventos tardíos (crónicos). La cardiotoxicidad tardía usualmente se desarrolla en el curso de la terapia con doxorubicina dentro de los 2 o 3 meses después de la terminación del tratamiento, pero también se han reportado eventos, varios meses o años después de la terminación del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural, y ritmo de galope. Efectos subagudos como pericarditis/miocarditis también han sido reportados. ICC severa que amenaza la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis por acumulación.

La función cardíaca debe ser evaluada antes de que los pacientes entren en un tratamiento con doxorubicina y debe ser monitoreada durante la terapia para minimizar el riesgo de falla cardíaca severa. El riesgo puede disminuir a través del monitoreo regular de FEVI durante el curso del tratamiento con pronta discontinuación de doxorubicina al primer signo de falla en la función. El método cuantitativo apropiado para la evaluación repetida (evaluación de FEVI) incluye angiografía de múltiples entradas con radionúclidos (MUGA) o ecocardiografía (ECO). Una

evaluación cardíaca basal con un ECG y también MUGA o un ECO, se recomienda especialmente en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad incrementada. Determinaciones repetidas de MUGA o ECO del FEVI deben ser realizadas, particularmente con mayor dosis de antraciclina acumuladas. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a través de su seguimiento.

La probabilidad de desarrollar ICC, se estima alrededor de 1% a 2% con dosis acumulada de 300 mg/m², que se incrementa lentamente hasta una dosis acumulada total de 450-550 mg/m². Por lo tanto, el riesgo de desarrollar ICC se incrementa paso a paso, y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m².

Los factores de riesgo para toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o inactiva, radioterapia previa o concomitante en el área mediastinal/pericárdica, terapia previa con otras antraciclina o antracenedionas, y uso concomitante de medicamentos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca o drogas cardiotoxícas, (por ejemplo, trastuzumab). Las antraciclina, incluyendo doxorubicina no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotoxícos a menos que la función cardíaca del paciente sea cuidadosamente monitoreada (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Los pacientes con antraciclina después de tener el tratamiento con otros agentes cardiotoxícos, especialmente aquellos con vidas medias prolongadas como el trastuzumab, pueden también estar en alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es variable. Trastuzumab puede persistir en la circulación por hasta 7 meses. Por lo tanto, los médicos deben evitar terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender el trastuzumab cuando sea posible. Si se usan antraciclina antes de este tiempo, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función cardíaca.

La función cardíaca debe ser cuidadosamente monitoreada en pacientes que reciben altas dosis acumuladas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad con doxorubicina puede ocurrir con dosis acumuladas bajas, donde estén o no presentes factores de riesgo.

Niños y adolescentes tienen un riesgo incrementado de desarrollar cardiotoxicidad tardía posterior la administración de doxorubicina. El riesgo en mujeres es mayor que en hombres. Se recomienda seguir evaluaciones cardíacas periódicas para monitorear este efecto.

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

Toxicidad hematológica. Como otros agentes citotóxicos, doxorubicina puede producir mielosupresión. Deben evaluarse perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia con doxorubicina, incluyendo cuenta diferencial de leucocitos. Una leucopenia reversible y/o granulocitopenia (neutropenia) dosis dependiente, es la manifestación predominante de toxicidad hematológica de doxorubicina y es la toxicidad aguda más común de este medicamento. Leucopenia y neutropenia generalmente alcanzan el límite entre los días 10 y 14 después de la administración del medicamento. La cuenta de leucocitos y neutrofilos regresa a sus valores normales en la mayoría de los casos el día 21. También se pueden presentar trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de mielosupresión severa incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria. Leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclina (incluyendo doxorubicina). Leucemia secundaria es más común cuando estos fármacos son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el DNA, en combinación con radioterapia, cuando los pacientes han sido pretratados duramente con medicamentos citotóxicos, o cuando las dosis de antraciclina han sido extendidas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de 1 a 3 años.

Gastrointestinal. Doxorubicina es emetogénica. Mucositis/estomatitis generalmente aparecen después de la administración del medicamento y, si es severa, puede progresar por más de unos días a las ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso a la tercera semana de terapia.

Función Hepática. La principal ruta de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. La bilirrubina total en suero debe ser evaluada antes y durante el tratamiento con doxorubicina. Los pacientes con bilirrubinas elevadas pueden experimentar baja depuración del fármaco con un incremento en la toxicidad total. Se recomiendan dosis bajas en esos pacientes (Ver sección Dosis y vía de administración, Disfunción hepática). Pacientes con falla hepática severa no deben recibir doxorubicina (Ver sección Contraindicaciones).

Efectos en el Sitio de inyección. Flebosclerosis puede resultar de una inyección en un vaso pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena. Siguiendo los procedimientos de administración recomendados se puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis al sitio de inyección (Ver sección Dosis y vía de administración)

Extravasación. La extravasación de la doxorubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, severas lesiones en tejido (vesículas, celulitis severa) y necrosis. Los signos y síntomas de la extravasación ocurren durante la administración intravenosa de doxorubicina, la infusión del medicamento debe ser detenida inmediatamente.

Síndrome de lisis tumoral – La doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de purina que acompaña la lisis rápida inducida por la droga de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral). Los niveles de ácido úrico en la sangre, potasio, fosfato de calcio y creatinina deben ser evaluados después del tratamiento inicial. La hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol para prevenir hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Efectos Inmunosupresores / incremento de susceptibilidad a infecciones - la administración de biovacunas o biovacunas atenuadas en pacientes con el sistema inmune comprometido por agentes quimioterapéuticos incluyendo doxorubicina, pueden resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una biovacuna debe evitarse en pacientes con doxorubicina, pueden ser administradas vacunas no vivas o inactivas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser disminuida.

Otros. Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticáncer. La exarcepción de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y hepatotoxicidad aumentada de 6-mercaptopurina han sido reportadas. Las toxicidades inducidas por radiación (miocardio, mucosa, piel e hígado) también han sido reportadas.

Como otros agentes citotóxicos, tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (en algunos casos fatal), han sido reportados coincidentemente con el uso de doxorubicina.

Precauciones adicionales y para otras rutas de administración

Ruta intravesical. La administración de doxorubicina por ruta intravesical puede producir síntomas de cistitis química (como disuria, poliuria, nicturia, hematuria, estranguria, malestar en la vejiga, necrosis de la pared vesical) y constricción vesical. Se requiere atención especial para problemas de cateterización (obstrucción uretral debido a tumores intravesicales masivos)

Ruta intra-arterial. La administración intra-arterial de doxorubicina (embolización arterial transcáteter), puede ser empleada para la terapia regional o localizada de carcinoma hepatocelular primario o metástasis a hígado. La administración intra-arterial puede producir (además de toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada después de la administración intravenosa de doxorubicina) úlceras gastro-duodenales (probablemente debida a reflujo de fármacos en la arteria gástrica) y la reducción de los conductos biliares debido a colangitis esclerosante inducida por fármacos. Esta ruta de administración puede llevar a una necrosis extensa del tejido

Efectos sobre la habilidad de manejar y usar maquinaria pesada.

El efecto de doxorubicina sobre la habilidad de manejar o usar maquinaria pesada no ha sido evaluado sistemáticamente.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo

Se ha confirmado el potencial embiotóxico de doxorubicina *in vitro* e *in vivo*. Cuando se le dio a las ratas hembras antes y durante el apareamiento, embarazo y lactancia, la doxorubicina fue tóxica para las madres y los fetos.

La doxorubicina está implicada en el daño fetal cuando se administró a mujeres embarazadas. Si se usa doxorubicina durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras toma esta droga debe ser informada del peligro potencial al feto.

Madres lactantes

La doxorubicina es secretada en la leche materna (Ver sección **Propiedades Farmacocinéticas y farmacodinámicas**). Las mujeres no deben amamantar mientras estén recibiendo tratamiento con doxorubicina. .

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las reacciones adversas informadas en relación con el tratamiento con doxorubicina se detallan a continuación según la Clase por órganos y sistemas del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA) y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 10\%$), comunes ($\geq 1\%$, $< 10\%$), poco comunes ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), raras ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$), muy raras ($< 0.01\%$), y no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla de las reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy comunes	Infección
Comunes	Sepsis
Tumores benignos, malignos y no especificados (entre ellos, quistes y pólipos)	
No conocidos	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Muy comunes	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
No conocidos	Reacción anafiláctica
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Muy comunes	Disminución del apetito
No conocidos	Deshidratación, hiperuricemia
Trastornos oculares	
Comunes	Conjuntivitis
No conocidos	Queratitis, incremento del lagrimeo
Transtornos cardíacos	
Comunes	Insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia sinusal
No conocidos	Bloqueo auriculoventricular , taquiarritmia, bloqueo de rama
Transtornos vasculares	
Poco comunes	Embolismo
No conocidos	Choque, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, bochornos

Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Inflamación de la mucosa/estomatitis, diarrea, vómito, náusea
Comunes	Esofagitis, dolor abdominal
No conocidos	Hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, decoloración de la mucosa
Trastornos cutaneous y del tejido subcutáneo	
Muy comunes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia
Comunes	Urticaria, erupciones cutáneas, hiperpigmentación cutánea, hiperpigmentación de las uñas.
No conocidos	Reacción de fotosensibilidad, fenómeno de recuerdo, prurito, trastorno cutáneo
Trastornos renales y urinarios	
No conocidos	Cromaturia ^a
Trastornos reproductivos y de las glándulas mamarias	
No conocidos	Amenorrea, azoospermia, oligospermia
Trastornos generales y del sitio de administración	
Muy comunes	Pirexia, astenia, escalofríos
Comunes	Reacción en el sitio de infusión
No conocidos	Malestar
Investigaciones	
Muy comunes	Fracción de eyección disminuida, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, aumento de peso ^b .
^a Para uno o dos días de administración	
^b Informado en pacientes con cancer de mamas de estadio inicial que recibían un tratamiento adyuvante que contenía doxorubicina (ensayo NSABP B-15l)	

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO:

Doxorubicina es un sustrato importante del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, y P-glicoproteína (P-gp). Se han reportado interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6, y/o P-gp (ejemplo: verapamil), que resultan en una mayor concentración y efecto clínico de doxorubicina. Los inductores de CYP3A4 (ejemplo: fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan) y los inductores de P-gp, pueden disminuir la concentración de doxorubicina.

La adición de ciclosporina a Doxorubicina puede resultar en aumentos en el área bajo la curva (ABC) concentración-tiempo, tanto para Doxorubicina como para doxorubicinol, posiblemente debido a una disminución en la depuración de la droga original y una disminución en el metabolismo de doxorubicinol. Reportes de la literatura sugieren que al agregar ciclosporina a Doxorubicina se produce una toxicidad hematológica más profunda y prolongada que la observada únicamente con Doxorubicina. También se ha reportado coma y convulsiones con la administración concomitante de ciclosporina y doxorubicina.

La doxorubicina es principalmente utilizada en combinación con otros agentes citotóxicos. Una toxicidad aditiva puede ocurrir especialmente involucrando a la médula ósea y la función hematológica, además de causar efectos gastrointestinales (Ver sección Precauciones generales). En resumen, el uso concomitante de doxorubicina con otros agentes antitumorales, reportados como potencialmente cardiotoxicos (por ejemplo 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, taxanos), así como también el uso de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio), requieren un constante monitoreo de la función cardiaca durante el tratamiento. Los cambios en la función hepática inducidos por las terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo de la doxorubicina, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad.

Paclitaxel puede causar incremento en las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y/o sus metabolitos, cuando es administrado previamente a doxorubicina. Ciertos datos indican que este efecto es menor cuando la antraciclina es administrada antes que Paclitaxel.

Ambos incrementos (21% - 47%) y ningún cambio en el ABC de la doxorubicina fueron observados con el tratamiento concomitante con sorafenib 400 mg, 2 veces al día. El Significado clínico de estos hallazgos es desconocido.

Incompatibilidades

La doxorubicina no debe combinarse con otros fármacos. El contacto con soluciones alcalinas debe evitarse porque podría conducir a la hidrólisis de la doxorubicina. La doxorubicina no debe combinarse con heparina debido a su incompatibilidad química lo cual puede conducir a una precipitación.

Doxorubicina no debe ser mezclada con fluorouracilo (ejemplo: en la misma bolsa de infusión IV o en el sitio en Y de una línea de infusión IV) porque se ha reportado que estos fármacos son incompatibles hasta el punto que se puede formar un sedimento. Si se requiere un tratamiento concomitante con Doxorubicina y fluorouracilo, se recomienda purgar la línea IV entre la administración de estos fármacos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD:

Carcinogénesis y mutagénesis

La doxorubicina fue genotóxica en un colección de pruebas *in vitro* o *in vivo*. Se reportó un aumento en la incidencia de los tumores mamarios en ratas y una tendencia al retraso o paro en la maduración folicular se evidenció en perros femeninos.

Disfunción en la fertilidad

La doxorubicina fue tóxica en estudios sobre la reproducción en animales masculinos; se produjo atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos e hipospermia

En mujeres, la doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo de administración de la droga. La doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y menstruación parecieran retornar después del término de la terapia y también pudiera ocurrir menopausia prematura.

En hombres, la doxorubicina es mutagénica y pudiera inducir el daño cromosomal espermatozoide humano. La oligospermia o azospermia pudiera ser permanente, no obstante se ha reportado que el conteo de espermatozoides regresa a niveles de normoespermia en algunos casos. Esto pudiera ocurrir muchos años después del final de la terapia. Los hombres sometidos al tratamiento de doxorubicina deben usar métodos anticonceptivos efectivos.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Doxorubicina es usualmente administrada intravenosamente. Las rutas intravesical e intra-arterial pueden ser usadas como se ha indicado.

Administración Intravenosa.

La dosis total de doxorubicina por ciclo puede variar según su uso dentro de un régimen de tratamiento específico (administrado como monoterapia o en combinación con otros fármacos citotóxicos) y de acuerdo a la indicación.

Doxorubicina debe ser administrada a través de un catéter para infusión intravenosa con flujo libre (en solución al 0.9 % cloruro de sodio ó 5% solución de glucosa) por no menos de 3 minutos y no más de 10 minutos para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa. Una inyección directa no es recomendable debido al riesgo de extravasación, el cual puede ocurrir incluso en presencia del regreso adecuado de sangre hasta la aspiración de aguja (Ver sección Precauciones Generales)

Regímenes de dosis estándar inicial.

Como monoterapia, la dosis estándar inicial recomendada de doxorubicina por ciclo en adultos es 60-90 mg/m² de superficie corporal. La dosis total inicial por ciclo puede ser administrada como dosis única o dividida por más de 3 días sucesivos o administrados en días 1 y 8. Bajo condiciones de recuperación normal de la toxicidad inducida por el medicamento (particularmente depresión de la médula ósea y estomatitis), cada ciclo de tratamiento puede ser repetido cada 3 ó 4 semanas). La dosificación semanal de 10-20 mg/m²; también ha sido efectiva. Si la doxorubicina es utilizada en combinación con otros agentes antitumorales con toxicidades potencialmente sobrepuestas, la dosis recomendada por ciclo estará en el rango de 30-60mg/m².

Terapia Adyuvante

En un gran estudio aleatorio conducido por el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-15 en pacientes con cáncer de mama temprano involucrando ganglios linfáticos axilares (Véase Reacciones Adversas, Propiedades Farmacodinámicas, Estudios clínicos) la combinación del régimen de dosificación de AC (doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m²) fue administrada por vía intravenosa en el primer día de cada ciclo de tratamiento de 21 días. Cuatro ciclos de tratamiento fueron administrados.

Modificaciones de la dosis

Disfunción hepática. Se recomiendan reducciones a la dosis en pacientes con los siguientes valores de química sanguínea:

- Bilirubina 1.2 to 3 mg/dL: ½ de la dosis inicial recomendada
- Bilirubina >3 mg/dL: ¼ de la dosis inicial recomendada

Doxorubicina no debe ser administrada a pacientes con falla hepática severa (Ver sección **Contraindicaciones**).

Otras poblaciones especiales. Dosis iniciales bajas o intervalos largos entre ciclos pueden ser considerados para pacientes pretratados, niños, pacientes geriátricos, pacientes obesos, o pacientes con infiltración neoplásicas en la médula ósea (Ver sección Precauciones Generales).

Administración Intravesical.

La doxorubicina administrada intravesicalmente puede ser utilizada para el tratamiento de tumores superficiales de la vejiga o como profilaxis para reducir la recurrencia después de la resección trans-uretral. La administración intravesical no es adecuada para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en pared vesical. La dosis recomendada de doxorubicina para el tratamiento intravesical del cáncer superficial de la vejiga es de 30-50 mg en 25-50 ml de solución salina para instilación. En caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debe ser instilada en 50-100 mL de solución salina. Los pacientes pueden continuar para recibir instilaciones en intervalos semanales a mensuales. (Ver sección Precauciones Generales).

La doxorubicina debe ser instilada usando un catéter y retenida intravesicalmente por 1 a 2 horas. Durante la instilación, el paciente debe ser rotado para asegurar que la mucosa vesical de la pelvis reciba el mayor contacto con la solución. Para evitar una dilución indebida con la orina, el paciente debe ser informado que no debe beber ningún líquido 12 horas antes de la instilación. El paciente debe ser instruido para vaciar al final de la instilación.

Administración intra-arterial.

La doxorubicina también ha sido administrada por la vía intra-arterial con intención de producir una actividad local intensa con una toxicidad general reducida en pacientes con carcinoma hepatocelular. Dado que esta técnica es potencialmente peligrosa y puede degenerar en una necrosis diseminada del tejido, la administración intra-arterial deberá solamente llevarse a cabo por aquellos médicos que estén ampliamente capacitados en esta técnica. Los pacientes pueden recibir una infusión en la arteria principal hepática en dosis de 30 a 150 mg/m² en un intervalo de 3 semanas a 3 meses con altas dosis para administración con eliminación del fármaco. Bajas dosis son adecuadas para la administración de doxorubicina con aceite iodado (Ver sección Precauciones generales).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

La sobredosis aguda con doxorubicina resultará en mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y complicaciones cardiacas agudas.

13. PRESENTACIONES:

Caja de cartón con un frasco ampula etiquetado con 10 mg e instructivo anexo.
Caja de cartón con un frasco ampula etiquetado con 20 mg e instructivo anexo.
Caja de cartón con un frasco ampula etiquetado con 50 mg e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños.
No se use durante el embarazo y lactancia.
Medicamento de alto riesgo.
Diluyente recomendado: agua inyectable o solución de cloruro de sodio al 0.9% a una concentración de 2 mg/mL.
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
No se administre si el cierre ha sido violado.
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.
Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para el profesional de la salud.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea de Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Registro Número SSA: 205M89 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415D0030

Fecha de aprobación: 20-May-2019

Para Control de Pfizer México	
Autor:	Josefina Cook
Revisión regulatoria	Janahara Howard
Fecha de revision:	30-Ene-2019
Aprobador y revisor médico:	Dr. Luis Gomez
Fecha de aprobación:	29-Ene-2019
Referencia:	CDS 10 (21Nov18)
Descripción del cambio:	Actualización del CDS en los rubros: 3. Forma farmacéutica y formulación, 7. Precauciones generales, 15.Presentaciones, 16.Recomendaciones sobre el almacenamiento, 17. Leyendas de protección y 18.Nombre y domicilio del laboratorio.