

Colhidrol Doxorubicina 10 mg y 50 mg



Polvo liofilizado para inyectable
Vía de administración IV e intravesical

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **COLHIDROL 10 mg** contiene: 10 mg de Doxorubicina clorhidrato
Excipientes: Lactosa (como monohidrato)

Cada frasco ampolla de **COLHIDROL 50 mg** contiene: 50 mg de Doxorubicina clorhidrato
Excipientes: Lactosa (como monohidrato)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas.
Clasificación ATC: L01DB01.

INDICACIONES

Doxorubicina está indicada en el tratamiento de:

- Leucemias (leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemias crónicas) como agente único o en terapia combinada.
- Tumores sólidos en pediatría, como rabdomiosarcoma, hepatoma, neuroblastoma o tumor de Wilms (en estos dos últimos casos como agente único o en terapia combinada).
- Sarcomas óseos y/o de partes blandas en fases avanzadas, tales como sarcoma osteogénico y sarcoma de Ewing (como agente único o en terapia combinada).
- Cáncer de mama en estadios iniciales (en combinación con otros quimioterápicos y/o cirugía) y en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada).
- Tumores ginecológicos y genitourinarios en fases avanzadas, como carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga, carcinoma de testículo, carcinoma prostático, cáncer de endometrio, preferiblemente en terapia combinada.
- Carcinoma de tiroides, en fases avanzadas.
- Linfomas Hodgkin y no Hodgkin, en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada).
- Carcinoma pulmonar avanzado de células microcíticas y no microcíticas (como agente único o en terapia combinada).
- Carcinoma gástrico avanzado (como agente único o en terapia combinada).
- Tratamiento de inducción del mieloma múltiple en combinación con otros quimioterápicos.
- Doxorubicina por vía intravesical está indicada en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, incluyendo carcinoma de células transicionales no metastásico, carcinoma *in situ* y tumores papilares de vejiga, o como terapia adyuvante de cánceres de vejiga de bajo grado, luego de resección transuretral.

Doxorubicina se usa frecuentemente en regímenes poliquimioterapicos con otros citotóxicos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico glicosilado citotóxico producido por una variedad de *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*.

Aunque Doxorubicina tiene propiedades antiinfecciosas, su citotoxicidad hace imposible su uso como antiinfeccioso.

El efecto citotóxico de Doxorubicina sobre células malignas se considera que está relacionado a su actividad para intercalar entre bases de nucleótidos y a su combinación a los lípidos de la membrana. La intercalación inhibe la replicación de los nucleótidos y la acción de las polimerasas ADN y ARN.

La interacción de Doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos sesgados de ADN, parece ser un importante mecanismo de su acción citotóxica. La unión de Doxorubicina a la membrana celular puede afectar a una variedad de funciones celulares. Además, la reducción electrónica enzimática de Doxorubicina por una serie de enzimas oxidasas, reductasas y deshidrogenasas da lugar a especies altamente reactivas. La formación de radicales libres ha sido implicada en la cardiotoxicidad por Doxorubicina. Se ha observado que células tratadas con Doxorubicina manifiestan los cambios morfológicos característicos asociados a apoptosis o muerte celular programada.

La apoptosis inducida por Doxorubicina puede ser un componente integral del mecanismo de acción celular relacionado con sus efectos terapéuticos, tóxicos o ambos. La acción citotóxica de Doxorubicina en las células es inespecífica; no obstante, resulta mayor en la fase S. También se ha referido que Doxorubicina tiene propiedades antibacterianas e inmunosupresoras.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración intravenosa

La dosis total de Doxorubicina por ciclo puede variar de acuerdo con su uso dentro de un régimen específico de tratamiento (p. ej., administrada como fármaco único o en combinación con otros fármacos citotóxicos) y de acuerdo con la indicación. La dosis aconsejada en los adultos es de 60-75 mg/m² de superficie corporal, administrados por inyección intravenosa, a intervalos de 21 días, siempre que sea compatible con las condiciones hematomedulares.

La dosis de 60-75 mg/m² puede administrarse en una inyección única, o subdividida en 2-3 días consecutivos. En caso de usar Doxorubicina en combinación con otros fármacos citotóxicos con potencial solapamiento de efectos tóxicos, la dosis que se recomienda por ciclo está en el rango de 30-60 mg/m².

La dosis acumulativa de Doxorubicina, independientemente del esquema de administración no debe superar los 550 mg/m² de superficie corporal. Para el tratamiento de inducción del mieloma múltiple, se sigue el denominado esquema VAD. Este esquema posológico incluye una perfusión continua de 4 días de duración de 0,4 mg/día de vincristina junto con una dosis de 9 mg/m²/día de Doxorubicina y 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa. Existen variantes en la pauta con dexametasona (días 1-4, 9-12 y 17-20 en todos los ciclos; días 1-4, 9-12 y 17-20 en el primer ciclo y en sucesivos sólo días 1-4).

COLHIDROL no es activo por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular, subcutánea o intratecal.

La administración se realiza por inyección intravenosa.

Reconstitución de Doxorubicina polvo liofilizado para inyección

El contenido del frasco ampolla debe ser reconstituido bajo condiciones asépticas con la cantidad adecuada de agua para inyección estéril o cloruro de sodio inyectable 0,9 %.

Reconstituir con agua para inyectables en las siguientes cantidades:

Frasco ampolla	Volumen de diluyente
10 mg	5 ml
50 mg	25 ml

No deben diluirse con soluciones bacteriostáticas.

Se recomienda inyectar Doxorubicina en un sistema de perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9 % o solución de glucosa al 5 %, después de haberse asegurado que la aguja está perfectamente colocada en la vena. Esta técnica reduce el peligro de extravasación del fármaco y asegura el lavado de la vena al término de la administración. La solución reconstituida es estable por 24 horas a temperatura ambiente entre 15 °C y 25 °C, protegida de la luz, o durante 48 horas en heladera entre 4 °C y 8 °C.

Los fármacos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en búsqueda de material particulado y decoloración, previo a su administración, cuando la solución y el envase lo permitan. La duración de la administración no será inferior a 3 minutos ni superior a 10 minutos, para reducir al mínimo el riesgo de trombosis o de extravasación perivenosa. No se recomienda la inyección en bolo, debido al riesgo de extravasación que puede ocurrir, incluso en presencia de un retorno venoso adecuado.

Medidas de protección

Debido a la naturaleza tóxica del compuesto, deberán seguirse las siguientes recomendaciones de protección:

- El personal deberá estar instruido en las técnicas de reconstitución y manipulación.
- Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal que manipule Doxorubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas, guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la reconstitución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.

Administración intravesical

Doxorubicina puede utilizarse por administración intravesical en el tratamiento del carcinoma de células transicionales, tumores papilares de vejiga y carcinoma *in situ*. No debe emplearse esta técnica para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la pared de la vejiga. También ha resultado útil la instilación de Doxorubicina en la vejiga, en intervalos, luego de la resección transuretral de un tumor, a fin de reducir la probabilidad de recurrencia. Se recomiendan las instilaciones de 30-50 mg en 25-50 ml de solución salina. En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debe ser instilada en 50-100 ml de solución salina. Los pacientes pueden seguir recibiendo instilaciones en intervalos semanales o mensuales. La instilación de Doxorubicina deberá efectuarse utilizando un catéter, reteniéndose intravesicalmente de 1 a 2 horas. Durante la instilación se deberá girar al paciente para asegurarse de que la mucosa vesical tenga el mayor contacto con la solución. Para evitar que se produzca una dilución indebida con la orina, deberá indicarse al paciente que no beba líquidos en las 12 horas anteriores a la instilación. Se deberá indicar al paciente que orine al final de la instilación.

Dosis en pediatría

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

Dosis en geriatría

Se recomienda que la dosis total acumulativa de Doxorubicina para los adultos mayores de 70 años se limite a 450 mg/m² de superficie corporal. Las dosis para adultos suelen ser adecuadas para los pacientes geriátricos, pero pueden requerirse reducciones de dosis.

Dosis en insuficiencia hepática

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

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

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

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

Dosis en insuficiencia renal

Doxorubicina y sus metabolitos se excretan en la orina en un bajo grado y no hay claros indicios de que la farmacocinética o toxicidad de Doxorubicina se vean alteradas en los pacientes con deterioro de función renal. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en esta población. En el caso de pacientes con una alteración grave de la función renal se recomienda administrar un 75 % de la dosis habitual.

Otras poblaciones especiales

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

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

CONTRAINDICACIONES

Doxorubicina se encuentra contraindicada en los pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad a Doxorubicina, a otra antraciclina o antraceno, o a alguno de los excipientes.

Uso por vía intravenosa

- Mielosupresión persistente.
- Insuficiencia hepática severa.
- Enfermedad cardíaca preexistente, tal como: infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca severa, arritmias severas.
- Tratamientos previos con dosis acumulativas completas de Doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenos.

Uso por vía intravesical

Doxorubicina no deberá utilizarse por vía intravesical para el tratamiento del carcinoma de vejiga en pacientes con estenosis uretral que no pueden ser cateterizados.

- infecciones en el tracto urinario
- inflamación de la vejiga
- hematuria

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

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

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

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

En pacientes obesos (esto es, > 130 % del peso corporal ideal), el *clearance* sistémico de Doxorubicina esta reducido.

Toxicidad cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclina que puede manifestarse por eventos agudos o tardíos.

Eventos agudos

La cardiotoxicidad temprana de Doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal o anomalías en el ECG tales como cambios no específicos en la onda ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, y bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos efectos generalmente no predicen el desarrollo posterior de cardiotoxicidad tardía, y no suelen ser una consideración para la interrupción del tratamiento con Doxorubicina. La toxicidad cardíaca severa puede ocurrir precipitadamente sin antecedentes de cambios en el ECG. Una reducción persistente en el voltaje de la onda QRS se considera en la actualidad el cambio más específicamente predictivo de toxicidad cardíaca. Si esto ocurre, el beneficio de continuar la terapia debe evaluarse cuidadosamente contra el riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

Eventos tardíos

La cardiotoxicidad demorada generalmente se desarrolla tardíamente en el curso de la terapia con Doxorubicina o dentro de los 2 a 3 meses luego de la terminación de tratamiento, pero acontecimientos posteriores, varios meses o años después de la finalización del tratamiento, también se han notificado. La miocardiopatía tardía se manifiesta por la disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. También se han reportado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC mortal es la forma más severa de miocardiopatía inducida por antraciclina y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulativa del fármaco.

Debe evaluarse la función cardíaca previamente al tratamiento con Doxorubicina, y debe controlarse a lo largo de la terapia, a fin de minimizar el riesgo de incurrir en grave deterioro cardíaco. El riesgo puede reducirse mediante el monitoreo regular de LVEF durante el curso del tratamiento, discontinuando inmediatamente el tratamiento con Doxorubicina ante la primera señal de deterioro funcional. El método cuantitativo adecuado para evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de FEVI) incluye gammagrafía o ecocardiografía. Se recomienda una evaluación cardíaca inicial con un ECG y un análisis por gammagrafía o ecocardiografía, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad aumentada. Deben realizarse determinaciones repetidas de FEVI por gammagrafía o ecocardiografía, particularmente con altas dosis acumulativas de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debería ser consistente a lo largo del seguimiento.

La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, estimada alrededor de 1 % a 2 % a una dosis acumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente hasta la dosis total acumulativa de 450-550 mg/m². A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta drásticamente y se recomienda no exceder una dosis acumulativa máxima de 550 mg/m². Para el cálculo de esta dosis debe tenerse en cuenta cualquier radioterapia anterior o concomitante, otra quimioterapia con antraciclina, o una dosis alta concurrente de ciclofosfamida.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedades cardiovasculares activas o inactivas, radioterapia previa o concomitante en la zona mediastínica o pericárdica, terapia anterior con otras antraciclinas o antracenos, y el uso concomitante de drogas supresoras de la contractilidad cardíaca o drogas cardiotóxicas y ser mayor de 70 años. Las antraciclinas, incluyendo Doxorubicina, no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotóxicos especialmente aquellos con semivida prolongada como trastuzumab, a menos que la función cardíaca del paciente esté estrechamente supervisada. La vida media notificada de trastuzumab es variable. Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta un período de 7 meses. Por lo tanto, los médicos deben evitar, cuando sea posible, el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de suspender trastuzumab. Si esto no es posible, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

La función cardíaca debe vigilarse cuidadosamente en pacientes que recibieron altas dosis acumulativas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad con Doxorubicina puede ocurrir a menores dosis acumulativas, o sin factores de riesgo cardíacos presentes.

La insuficiencia cardíaca a menudo no se ve afectada favorablemente por las terapias de soporte cardíaco médicas y físicas actualmente conocidas. Parece ser fundamental el temprano diagnóstico clínico de la insuficiencia cardíaca inducida por drogas para un tratamiento exitoso con digitálicos, diuréticos, dieta baja en sal y reposo.

Los niños y adolescentes presentan un riesgo incrementado de desarrollar cardiotoxicidad retardada, en la cual la miocardiopatía inducida por Doxorubicina deteriora el desarrollo miocárdico durante la edad de crecimiento. En mujeres el riesgo puede ser mayor que en varones. Posteriormente conduce al posible desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva durante la adultez temprana. Se recomienda un seguimiento cardíaco con evaluaciones periódicas para supervisar este efecto, e instaurar a tiempo una terapia de soporte.

Es probable que la toxicidad de Doxorubicina y de otras antraciclinas o antracenenodionas sea aditiva.

Toxicidad hematológica

Doxorubicina puede producir mielosupresión, lo cual requiere un cuidadoso monitoreo hematológico. Debe evaluarse el perfil hematológico antes y durante cada ciclo de la terapia con Doxorubicina, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Una leucopenia o granulocitopenia (neutropenia), reversible y dependiente de la dosis, es la manifestación predominante de toxicidad hematológica a Doxorubicina, y es la toxicidad aguda limitante de la dosis más común del fármaco. La leucopenia y neutropenia generalmente alcanzan el nadir entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; los recuentos regresan a los valores normales hacia el día 21, en la mayoría de los casos. También pueden ocurrir trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis y septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

En pacientes tratados con antraciclinas, se ha reportado leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica. La leucemia secundaria es más común cuando estos fármacos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes han sido fuertemente pretratados con fármacos citotóxicos, o cuando se han escalado las dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

Gastrointestinales

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

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

Toxicidad exacerbada

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias contra el cáncer. Se han reportado casos de exacerbación de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida, y de hepatotoxicidad exacerbada por 6-mercaptopurina. También se ha reportado toxicidad inducida por radiación (miocardio, mucosas, hígado y piel). Al igual que con otros agentes citotóxicos, tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar (en algunos casos fatales), han sido reportados coincidentemente con el uso de Doxorubicina.

Insuficiencia hepática

Dado que Doxorubicina se excreta primariamente por la bilis, la toxicidad de Doxorubicina a las dosis recomendadas se ve aumentada por la insuficiencia hepática. Se recomienda llevar a cabo una evaluación de la función hepática antes y durante el tratamiento, mediante pruebas de laboratorio clínico convencionales tales como SGOT (AST), SGPT (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Los pacientes que presenten bilirrubina elevada pueden experimentar un *clearance* de la droga más lento, con un aumento en la toxicidad global. Se recomienda administrar dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática severa no deben recibir Doxorubicina.

Efectos en el lugar de la inyección

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

Extravasación

En caso de extravasación durante la administración, puede producirse dolor local, lesiones tisulares importantes (formación de vesículas, celulitis intensa) y una necrosis local severa. Doxorubicina no se debe administrar por vía intramuscular o subcutánea. En la administración intravenosa de Doxorubicina, puede ocurrir extravasación con o sin presencia de picazón o sensación de ardor, aún si la sangre regresa al aspirar la aguja de perfusión. Si ocurren síntomas o signos de extravasación, deberá interrumpirse inmediatamente.

Síndrome de lisis tumoral

Doxorubicina puede inducir la aparición de hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de purinas que acompaña la rápida lisis de células neoplásicas inducida por la droga (síndrome de lisis tumoral). Los niveles plasmáticos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con allopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las potenciales complicaciones de síndrome de lisis tumoral.

Otros

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

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

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

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

Vacunación

La administración de vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la Doxorubicina, puede causar infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos debe evitarse en pacientes que reciben Doxorubicina. Las vacunas de microorganismos muertos o inactivados pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede estar disminuida.

Vías de administración no intravenosa

La administración de Doxorubicina por vía intravesical puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, molestia en la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y constricciones de la vejiga. Se requiere especial atención en casos de problemas de cateterización, ya que podría deberse, p. ej., a obstrucción uretral debida a tumores intravesicales masivos. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

La administración intraarterial de Doxorubicina (embolización arterial transcateter) puede ser empleada para la terapia localizada o regional del carcinoma hepatocelular primario o de metástasis hepáticas. La administración intraarterial puede producir (además de toxicidad sistémica cualitativamente similar a la

observada tras la administración intravenosa de Doxorubicina) úlceras gastroduodenales (probablemente debidas a reflujo de la droga dentro de la arteria gástrica) y el estrechamiento de los conductos biliares debido a colangitis esclerosante inducida por la droga. Esta vía de administración puede conducir a la necrosis generalizada del tejido perfundido.

Interacciones con otros medicamentos

El uso concomitante de ciclosporina en dosis altas aumenta los niveles plasmáticos y la mielotoxicidad de Doxorubicina.

Doxorubicina es utilizada principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos. Puede ocurrir toxicidad aditiva, especialmente respecto a los efectos hematológicos, sobre médula ósea y gastrointestinales. El uso de Doxorubicina en la quimioterapia de combinación con otras drogas potencialmente cardiotoxicas, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (p. ej., bloqueantes de los canales del calcio), requiere un seguimiento de la función cardíaca a lo largo del tratamiento. Los cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y la toxicidad de Doxorubicina.

El uso de trastuzumab en combinación con antraciclinas (como hidrocloruro de Doxorubicina) se asocia a un aumento del riesgo cardiotoxico. No se debe usar en combinación trastuzumab y antraciclinas, excepto en estudios clínicos bien controlados con monitorización de la función cardíaca.

La cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y el efecto hepatotóxico causado por 6-mercaptopurina pueden verse exacerbados por la administración de Doxorubicina. Asimismo, se han notificado efectos tóxicos inducidos por radiación (miocardio, mucosas, piel e hígado).

Paclitaxel puede causar un aumento de la concentración plasmática de Doxorubicina y sus metabolitos cuando se administra previamente a Doxorubicina. Ciertos datos indican que un aumento menor se observa cuando se administra Doxorubicina previamente a paclitaxel.

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Alteración de la fertilidad

Doxorubicina ha demostrado ser teratogénica en ratas, y embriotóxica y abortiva en conejos.

En las mujeres, Doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo que se administre el fármaco. Doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y menstruación parecen volver luego de la terminación de la terapia, aunque puede ocurrir menopausia prematura.

En hombres, Doxorubicina es mutagénica y puede inducir lesiones cromosómicas en espermatozoides humanos. La oligospermia o azoospermia puede ser permanente; sin embargo, en algunos casos los recuentos espermáticos regresaron a los niveles normales. Esto puede ocurrir varios años después de finalizada la terapia. Los hombres sometidos a tratamiento con Doxorubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Embarazo

Doxorubicina resultó genotóxica y mutagénica en ensayos *in vivo* o *in vitro*. Doxorubicina tiene efectos farmacológicos nocivos sobre el embarazo y/o el feto o niño recién nacido. Debido al potencial embriotóxico de Doxorubicina, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si una mujer recibe Doxorubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir del peligro potencial para el feto. Las mujeres en edad de procreación deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Lactancia

Doxorubicina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de efectos adversos serios en bebés durante la lactancia, deberá evaluarse la discontinuación de la lactancia o de la droga, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las toxicidades limitantes de la dosis en la terapia con Doxorubicina son la mielosupresión y la cardiotoxicidad.

La alopecia representa la reacción adversa más frecuente apareciendo en cerca del 85 % de los casos tratados.

Viene acompañada de la detención del crecimiento de la barba en el hombre, aunque este fenómeno es reversible al terminar el tratamiento. Puede aparecer una estomatitis después de unos 5-10 días desde el comienzo del tratamiento que esta caracterizada por áreas de erosiones dolorosas y localizadas particularmente a lo largo de los márgenes laterales de la lengua y en la mucosa sublingual. Su frecuencia y gravedad resultan mayores con los esquemas de dosificación que prevén la administración de Doxorubicina durante 3 días consecutivos.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación, se han ordenado siguiendo la convención para su clasificación por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: anormalidades en el electrocardiograma.

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

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva.

Frecuencia no conocida: taquicardia sinusal, cambios en el ECG, taquiarritmias, bloqueo auriculoventricular y de rama.

Trastornos hematológicos

Muy frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Frecuencia no conocida: neutropenia.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: conjuntivitis/queratitis, lagrimación.

Trastornos gastrointestinales

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

Frecuentes: esofagitis.

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

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos dermatológicos

Muy frecuentes: alopecia.

Frecuentes: rash, erupción, hiperpigmentación de las uñas y pliegues cutáneos (principalmente en niños en unos pocos casos), y recaídas en reacciones de la piel debidas a radioterapia previa.

Raras: queratosis liquenoide.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: anorexia, deshidratación, hiperuricemia.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infección.

Frecuencia no conocida: sepsis/septicemia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Frecuencia no conocida: leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: tromboflebitis.

Frecuentes: flebitis.

Frecuencia no conocida: hemorragia, sofocos, tromboembolia, shock.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: fiebre.

Frecuencia no conocida: malestar/astenia, escalofríos.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: anafilaxia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: amenorrea, oligospermia, azoospermia.

En un análisis conjunto de 4.231 pacientes que recibieron Doxorubicina para el cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple, o SK asociado con SIDA, se notificó de forma poco frecuente arritmia ventricular, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, parada cardíaca, bloqueo de rama derecha, y fracción de eyección disminuida, y se notificó de forma rara bloqueo auriculoventricular, cianosis, y trastorno de conducción.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Distribución

La vida media inicial de distribución de aproximadamente 5 minutos, sugiere una rápida captación por los tejidos de Doxorubicina, mientras que su lenta eliminación de los tejidos se refleja en una vida media terminal de 20 a 48 horas.

El volumen de distribución en estado de equilibrio oscila de 809 a 1.214 l/m² y es indicativo de una captación amplia del fármaco en los tejidos. La unión de Doxorubicina y de su principal metabolito, doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es de 74 % a 76 % y es independiente de la concentración plasmática de Doxorubicina hasta 1,1 µg/l.

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

Doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Doxorubicina no se absorbe luego de la administración oral; no atraviesa la barrera hematoencefálica. La insuficiencia hepática puede reducir el *clearance* de Doxorubicina y sus metabolitos.

Metabolismo

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

Excreción

El *clearance* plasmático está en el rango de 324 a 809 l/min/m² y tiene lugar predominantemente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente un 40 % de la dosis aparece en la bills en 5 días, mientras que sólo de 5 a 12 % del fármaco y sus metabolitos aparecen en la orina durante el mismo periodo de tiempo.

En orina, < 3 % de la dosis se recuperó en forma de DOX-OL a lo largo de 7 días.

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

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

Tras la administración de dosis de 10 a 75 mg/m² de Doxorubicina a 60 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 2 meses y 20 años, el valor promedio del *clearance* de Doxorubicina fue 1.443 ± 114 l/min/m². Un análisis adicional demostró que el *clearance* en 52 niños de más de 2 años (1.540 l/min/m²) estaba aumentado, comparado con el de adultos. Sin embargo, el *clearance* en niños menores de 2 años (813 l/min/m²) estaba disminuido, comparado con el de los niños mayores y se aproximaba al intervalo de valores de *clearance* determinado en adultos.

Población geriátrica

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

Sexo

En un estudio clínico publicado realizado con 6 hombres y 21 mujeres que no habían recibido tratamiento antraciclínico anteriormente, se notificó un *clearance* medio de Doxorubicina significativamente más alto en los hombres que en las mujeres (1.088 ml/min/m² respecto a 433 ml/min/m²). Sin embargo, la vida media terminal de Doxorubicina fue más prolongada en hombres respecto a las mujeres (54 respecto a 35 horas).

Raza

No se ha evaluado la influencia de la raza sobre la farmacocinética de Doxorubicina.

Insuficiencia hepática

El *clearance* de Doxorubicina y doxorubicinol se redujo en pacientes con la función hepática alterada.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la función renal en la farmacocinética de Doxorubicina.

ELIMINACIÓN

- Todo material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deben colocarse en bolsas para desechos de alto riesgo, para posterior incineración a alta temperatura.
- Siempre lavarse las manos luego de quitarse los guantes.
- En caso de contacto con la piel, lavar el área afectada copiosamente con jabón y agua tibia o con solución de bicarbonato sódico; no frotar la piel con cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, sostener el párpado hacia atrás e irrigar con cantidades copiosas de agua por al menos 15 minutos. Realizar luego una consulta médica.
- En caso de pérdida o derrame de líquidos sobre una superficie, ésta debe tratarse con solución diluida de hipoclorito de sodio, preferiblemente dejándola embebida toda la noche, y luego con agua. Todos los elementos de limpieza deben descartarse como se indicó anteriormente.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-2247/6666

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIÓN

COLHIDROL/DOXORUBICINA: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 mg o 50 mg de polvo liofilizado.

CONSERVACIÓN

Conservarse a temperatura ambiente entre 15 °C y 25 °C, protegido de la luz.

Solución Reconstituída: Es estable por 24 horas a temperatura ambiente entre 15 °C y 25 °C. Durante 48 horas en heladera entre 4 °C y 8 °C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 46.702

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Elaborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.