

# Doxtie® Clorhidrato de doxorubicina

## Liofilizado para inyección

Vía de administración: intravenosa - intravesical

Industria Argentina  
Venta bajo receta

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **Doxtie® 10 mg** contiene:

<b>Clorhidrato de doxorubicina</b>	<b>10 mg</b>
Lactosa	50 mg
Manitol	50 mg

Cada frasco ampolla de **Doxtie® 50 mg** contiene:

<b>Clorhidrato de doxorubicina</b>	<b>50 mg</b>
Lactosa	250 mg
Manitol	250 mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01D B 01

### INDICACIONES

**Doxtie®** está indicado en el tratamiento de:

- Leucemia linfocítica aguda
- Leucemia mielocítica aguda
- Carcinoma de mama, ovario, tiroides, pulmón
- Neuroblastoma / neuroblastoma avanzado
- Tumor de Wilms
- Tumores de las células germinales de ovario
- Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin
- Sarcomas de tejidos blandos
- Osteosarcomas
- Sarcoma de Ewing
- Cáncer de vejiga, intravesical (tumores muscular no invasivos)
- Mieloma múltiple avanzado
- Carcinoma endometrial avanzado o recurrente

Doxorubicina se utiliza frecuentemente en los regímenes de quimioterapia de combinación con otros fármacos citotóxicos.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

Doxorubicina es un antibiótico de antraciclina. Su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo. Se postula que doxorubicina ejerce su efecto antineoplásico a través de mecanismos de acción citotóxicos, especialmente la intercalación en el ADN, la inhibición de la enzima topoisomerasa II y la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Todos estos mecanismos tienen un efecto perjudicial sobre la síntesis del ADN: la intercalación de la molécula de doxorubicina se traduce en la inhibición total de las polimerasas del ARN y ADN a través de alteraciones en el reconocimiento de bases y la especificidad de las secuencias. La inhibición de la topoisomerasa II produce roturas simples y dobles de las cadenas de la hélice del ADN. La escisión del ADN también se origina tras la reacción química con las especies de oxígeno altamente reactivas, como el radical hidroxilo OH. Las consecuencias son la mutagénesis y las aberraciones cromosómicas.

La especificidad de la toxicidad de doxorubicina parece estar relacionada principalmente con la actividad proliferativa del tejido normal. Así pues, la médula ósea, el tracto digestivo y las gónadas son los principales tejidos normales dañados. Una causa importante del fracaso del tratamiento con doxorubicina y otras antraciclinas es el desarrollo de resistencia. En un intento de superar la resistencia celular a doxorubicina, se ha considerado el uso de antagonistas del calcio, como verapamilo, dado que la diana principal es la membrana celular. El verapamilo inhibe el canal lento de transporte de calcio y puede aumentar la captación celular de doxorubicina. La combinación de doxorubicina y verapamilo se asocia a graves efectos cardiotoxicos.

#### Propiedades Farmacocinéticas

##### Distribución

Después de una inyección intravenosa, doxorubicina se elimina rápidamente de la sangre y se distribuye ampliamente por los tejidos, incluidos pulmones, hígado, corazón, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y riñones. El volumen de distribución es de unos 25 litros. El grado de unión a proteínas es del 60-70%. Doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque se pueden alcanzar concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo en presencia de metástasis cerebrales o diseminación cerebral leucémica. Doxorubicina se distribuye rápidamente en la ascitis, donde alcanza concentraciones más altas que en el plasma. Doxorubicina se secreta en la leche materna.

##### Eliminación

La eliminación de doxorubicina de la sangre es trifásica, con una semivida media de 12 minutos (distribución), 3,3 horas y alrededor de 30 horas. Doxorubicina se metaboliza rápidamente en el hígado. El metabolito principal es el doxorubicinol, farmacológicamente activo. Otros metabolitos son la aglicona desoxirubicina, el conjugado glucuronido y el sulfato. Entre aproximadamente el 40 y el 50% de la dosis se excreta en la bilis en el transcurso de 7 días, de los cuales aproximadamente la mitad se excreta como fármaco inalterado y el resto como metabolito. Sólo el 5-15% de la dosis administrada se elimina en la orina.

##### Poblaciones especiales

Dado que la eliminación de doxorubicina es principalmente hepática, el deterioro de la función hepática tiene como resultado una excreción más lenta y, en consecuencia, el aumento de la retención y la acumulación en plasma y tejidos. Por lo general, se recomienda la reducción de la dosis. Aunque la excreción renal es una vía menor de eliminación de doxorubicina, la insuficiencia renal grave podría afectar a la eliminación total y requerir la reducción de la dosis.

En un estudio en pacientes obesos (>130% del peso corporal ideal), el aclaramiento de doxorubicina fue reducido y la semivida aumentó en comparación con un grupo de control con peso normal. Podría ser necesario realizar ajustes de dosis en los obesos.

En pacientes con cáncer, doxorubicina es reducida a doxorubicinol, que es un agente citotóxico activo. Esta reacción está catalizada por aldeo-cetoreductasas citoplasmáticas NADPH-dependientes. Estas se encuentran en todos los tejidos y tienen un papel importante en la determinación de la farmacocinética general de la doxorubicina.

Las glucosidasas microsomales presentes en la mayoría de los tejidos, rompen doxorubicina y doxorubicinol en agliconas inactivas. Estas agliconas padecen o-desmetilación seguida de conjugación a sulfato o ésteres de glucurónido y excreción por la bilis.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes que reciben **Doxtie®** deben estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de quimioterapia anticancerígena. Se recomienda que el paciente sea hospitalizado al menos durante el inicio del tratamiento.

**Doxtie®** no debe ser usado en pacientes que han recibido previamente dosis completas de doxorubicina y/daunorubicina. Debido al riesgo de cardiomiopatía, que con frecuencia es mortal, es necesario evaluar los riesgos y beneficios de cada paciente antes de cada administración.

La dosis debe ajustarse de acuerdo a los requerimientos individuales de cada paciente, sobre la base de la respuesta clínica y a la aparición de toxicidad severa.

Se recomienda que **Doxtie®** sea administrado lentamente en infusión intravenosa (IV) o intravesicalmente (IVe), no debe administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular o intratecal. **Doxtie®** puede administrarse por vía IV en forma de inyección durante unos minutos (bolo), en perfusión corta de hasta una hora o de perfusión continua de hasta 96 horas.

La solución se administra mediante un sistema de tubo de flujo uniforme para perfusión IV con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con una solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%) durante 2 - 15 minutos. Esta técnica minimiza el riesgo de tromboflebitis o extravasación perivenosa, que puede producir celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular grave. No se recomienda la inyección IV directa, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado mediante aspiración con aguja.

En lo posible hay que evitar las venas en los pliegues o en extremidades con compromiso en el drenaje venoso o linfático.

#### Administración por vía intravenosa

La dosis de **Doxtie®** depende de la posología, el estado de salud general y el tratamiento previo del paciente. La pauta posológica de la administración de doxorubicina puede variar de acuerdo con la indicación (tumores sólidos o leucemia aguda) y de acuerdo con su uso en el régimen de tratamiento específico (como agente único o en combinación con otros agentes citotóxicos o como parte de los procedimientos multidisciplinarios que incluyen combinación de quimioterapia, cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal).

#### Monoterapia

La dosis se suele calcular en base a la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). Sobre esta base se recomienda una dosis de 60 - 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada tres semanas, cuando **Doxtie®** se utiliza como agente único.

#### Régimen de combinación

Cuando **Doxtie®** se administra en combinación con otros agentes antitumorales con toxicidades solapadas, tales como ciclofosfamida por vía IV a dosis altas o compuestos de antraciclina relacionados, tales como daunorubicina, idarubicina y/o epirubicina, la dosis de doxorubicina debe reducirse a 30 - 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 - 4 semanas.

En los pacientes que no pueden recibir la dosis completa (por ejemplo, en caso de inmunosupresión, edad avanzada) una posología alternativa es de 15 - 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por semana.

#### Administración intravesical

**Doxtie®** puede administrarse mediante instilación intravesical (IVe) en el tratamiento del carcinoma no músculo invasivo de vejiga o en la profilaxis de la recidiva del tumor posterior a resección transuretral (RTU) en pacientes con alto riesgo de recidiva. La dosis recomendada de **Doxtie®** para el tratamiento intravesical local de los tumores superficiales de la vejiga urinaria es la instilación de 30 - 50 mg en 25 - 50 ml de cloruro de sodio 0,9% para inyección. La concentración óptima es de aproximadamente 1 mg/ml. En general, la solución debe mantenerse IVe entre 1 y 2 horas. Durante este periodo, se debe girar al paciente 90° cada 15 minutos. El paciente no debe beber líquidos durante las 12 horas previas al tratamiento para evitar efectos no deseados de dilución de la orina (esto debería reducir la producción de orina a unos 50 ml/h). La instilación puede repetirse con un intervalo de entre 1 semana y 1 mes, dependiendo de si el tratamiento es terapéutico o profiláctico.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que doxorubicina se excreta principalmente por vía hepática y en la bilis, la eliminación del medicamento puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción del flujo biliar, y esto podría dar lugar a graves efectos secundarios. Las recomendaciones generales de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática se basan en la concentración de bilirrubina sérica:

BILIRRUBINA SÉRICA	DOSIS RECOMENDADA
20 - 50 micromoles/l	50% de la dosis normal
> 50 micromoles/l	25% de la dosis normal

Doxorubicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (TFG < 10 ml/min), sólo se debe administrar el 75% de la dosis prevista.

Con el fin de evitar la cardiomiopatía, se recomienda que la dosis acumulada total de doxorubicina (incluidos los medicamentos relacionados, como daunorubicina) no exceda de 450 - 550 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Si un paciente con enfermedad cardíaca concomitante RECIBE IRRADIACIÓN MEDIASTINAL Y/O CARDÍACA O TRATAMIENTO PREVIO CON AGENTES ALQUILANTES, O SI EL PACIENTE ES DE ALTO RIESGO

(HIPERTENSIÓN ARTERIAL DESDE HACE MÁS DE 5 AÑOS, LESIONES CORONARIAS, VALVULARES O MIOCÁRDICAS PREVIAS O EDAD SUPERIOR A 70 AÑOS), no debe superarse una dosis total máxima de 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y debe controlarse la función cardiaca.

#### Dosis en población pediátrica

Es posible que la dosis en niños deba reducirse, consulte los protocolos de tratamiento y la bibliografía especializada.

#### Pacientes obesos

En el caso de los pacientes obesos, podría considerarse la posibilidad de administrar una dosis inicial reducida o de un intervalo posológico prolongado.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### Contraindicaciones para la administración intravenosa

- Hipersensibilidad a antracenosidonas u otras antracilinas
- Notable mielosupresión persistente y/o estomatitis grave inducida por el tratamiento previo con otros agentes citotóxicos y/o radiación.
- Tratamiento previo con dosis máximas acumuladas de doxorubicina y/o otras antracilinas (p. ej. daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina) y antracenosidonas.
- Infección generalizada
- Insuficiencia hepática grave
- Arritmias graves, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio previo, cardiopatía inflamatoria aguda
- Aumento de la tendencia hemorrágica
- Período de lactancia

#### Contraindicaciones para la administración intravascular

- Tumores invasivos que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1)
- Inflamación de la vejiga urinaria
- Hematuria
- Dificultades de introducción del catéter urinario (p. ej., en tumores intravasculares de gran tamaño)
- Período de lactancia
- Infecciones de las vías urinarias

Doxorrubicina no debe administrarse durante el embarazo y el período de lactancia.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Doxorrubicina debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el tratamiento citotóxico para el uso intravenoso o intravascular. La doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se debe llevar un control cuidadoso de las posibles complicaciones clínicas, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con antecedentes de cardiopatía o con mielosupresión, o en pacientes que previamente hayan sido tratados con antracilinas o con radiación mediastínica.

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere una estrecha observación del paciente y un completo seguimiento analítico. Por consiguiente, podría recomendarse la hospitalización de los pacientes, al menos durante la primera fase del tratamiento. Doxorubicina puede causar infertilidad durante la administración del fármaco.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda del tratamiento citotóxico previo (afecciones tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Antes o durante el tratamiento con doxorubicina, se recomienda realizar los siguientes exámenes de control (la frecuencia de estos exámenes dependerá del estado general, de la dosis y de la medicación concomitante):

- Radiografías de los pulmones y el tórax, y ECG
- Monitorización regular de la función cardiaca (FEVI mediante, p. ej., ECG, UCG y MUGA)
- Inspección diaria de la cavidad oral y la faringe para detectar posibles cambios en la mucosa
- Análisis de sangre: hematocrito, plaquetas, recuento diferencial de leucocitos, GPT, GOT, LDH, bilirrubina, ácido úrico

#### Control del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda medir la función hepática mediante pruebas convencionales como la AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como la función renal.

#### Control de la función ventricular izquierda

Debe realizarse un análisis de la FEVI mediante ecografía o gammagrafía cardiaca con el fin de optimizar el estado cardiaco del paciente. Este control debe llevarse a cabo antes del comienzo del tratamiento y después de cada dosis acumulada de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Función cardiaca

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos inherentes al tratamiento con antracilinas, que puede manifestarse por acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, con retraso).

#### Acontecimientos tempranos (es decir, agudos):

la cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones del ECG, tales como cambios inespecíficos de la onda ST-T. También se han documentado taquiarritmias, entre las que se incluyen contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo aurículo ventricular y bloqueo de rama. Estos síntomas generalmente indican toxicidad aguda transitoria. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad tardía, y generalmente no se consideran para la interrupción del tratamiento con doxorubicina. El aplanamiento y el ensanchamiento del complejo QRS más allá de los límites normales pueden indicar cardiomiopatía inducida por doxorubicina. Como regla general, en pacientes con un valor normal de la FEVI basal (= 50%), una disminución del 10% del valor absoluto o un descenso por debajo del umbral del 50% indica una disfunción cardiaca y, en dicha situación, se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar tratamiento con doxorubicina.

**Acontecimientos tardíos (es decir, con retraso):** en términos generales, la cardiotoxicidad tardía se desarrolla en las fases avanzadas del curso del tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento, si bien también se han registrado acontecimientos posteriores, aparecidos varios meses o años después de la finalización 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 cardiaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardiaco. Asimismo, se han documentado

efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antracilinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

Es necesario evaluar la función cardiaca antes de someter a los pacientes al tratamiento con doxorubicina y deben permanecer bajo monitorización durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca grave. Es posible reducir el riesgo mediante un seguimiento regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, procediéndose a la interrupción inmediata de doxorubicina tras el primer signo de alteración de la función. El método de cuantificación más adecuado para la evaluación repetida de la función cardiaca (evaluación de la FEVI) incluye la ventriculografía isotópica (MUGA) o la ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardiaca basal mediante un ECG y, o bien un escáner MUGA o bien una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para una mayor cardiotoxicidad. Deben realizarse repetidas determinaciones de la FEVI mediante MUGA o ECO, en particular con una mayor dosis acumulada de antracilina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser coherente durante todo el seguimiento.

La probabilidad de desarrollar ICC, que se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente hasta la dosis acumulada total de 450-550 mg/m<sup>2</sup>. A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente presenta otros posibles factores de riesgo de cardiotoxicidad (antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento previo con otras antracilinas o antracenosidonas, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/pericardio y uso concomitante de medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardiaca, tales como ciclofosfamida y 5-fluorouracilo), se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumuladas más bajas y se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de la función cardiaca. Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de desarrollar una cardiotoxicidad tardía después de la administración de doxorubicina. Las mujeres pueden tener un riesgo mayor que los hombres. Se recomienda realizar un seguimiento de las evaluaciones cardiacas periódicas para controlar este efecto. Es probable que la toxicidad de doxorubicina y otras antracilinas o antracenosidonas sea aditiva.

#### Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes del tratamiento con doxorubicina y durante este debe evaluarse la bilirrubina sérica total. Los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco, lo que conlleva un aumento general de la toxicidad. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina.

#### Toxicidad hematológica

Doxorrubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento con doxorubicina y durante este, y debe incluirse un recuento diferencial de glóbulos blancos (leucocitos). La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco. Normalmente, la leucopenia y la neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos/neutrófilos vuelve a los valores normales el día 21. Si los valores sanguíneos no se normalizan debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

#### Leucemia secundaria

Se han documentado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antracilinas (incluida doxorubicina). La leucemia secundaria es más común cuando estos medicamentos se administran en combinación con otros agentes antineoplásicos susceptibles de dañar al ADN, cuando los pacientes hayan recibido un intenso tratamiento previo con medicamentos citotóxicos o cuando se haya intensificado la dosis de antracilinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

#### Administración intravascular

La administración intravascular de doxorubicina puede causar síntomas de la cistitis química (es decir, disuria, polaciuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga). Se debe prestar especial atención en caso de problemas con el catéter (es decir, obstrucción uretral causada por la invasión de un tumor intravascular). La administración intravascular está contraindicada en el caso de tumores que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1). No debe considerarse la ruta de administración intravascular en pacientes con tumores invasivos que hayan penetrado en la pared de la vejiga, infecciones urinarias o inflamación de la vejiga.

#### Control de las concentraciones séricas de ácido úrico

Durante el tratamiento puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico. En caso de hiperuricemia, se debe instaurar un tratamiento antihiperurémico.

En los pacientes con deterioro grave de la función renal puede ser necesario reducir la dosis.

#### Efectos gastrointestinales

Se recomienda una profilaxis antiemética.

**Nota:** No debe utilizarse doxorubicina en presencia de inflamaciones, ulceraciones o diarrea.

#### Extravasación

Una inyección perivenosa incorrecta se traduce en necrosis local y tromboflebitis. Una sensación de ardor en la región de la aguja de perfusión es indicativa de administración perivenosa. Si se produce una extravasación, se ha de detener de inmediato la perfusión o inyección; se debe dejar la aguja colocada durante un corto período y, seguidamente, retirarla tras una breve aspiración. En caso de extravasación, comience la perfusión intravenosa de dextrazoxano, a más tardar 6 horas después de la extravasación. En caso de que esté contraindicado el uso de dextrazoxano, se recomienda aplicar dimetilsulfóxido (DMSO) al 99% a nivel local sobre un

área con el doble del tamaño del área afectada (4 gotas por 10 cm<sup>2</sup> de área de superficie cutánea) y repetir esta aplicación tres veces al día durante un período no inferior a 14 días. Si fuese necesario, debe considerarse el desbridamiento. Debido al mecanismo antagonístico, es necesario enfriar la zona después de la aplicación de DMSO (vasoconstricción frente a vasodilatación), por ejemplo, para reducir el dolor. No se debe usar DMSO en pacientes que estén recibiendo dextrazoxano para tratar la extravasación inducida por antitrancilinas. En una revisión bibliográfica pueden observarse otras medidas que han sido tratadas de forma polémica y que carecen de valor confirmado.

#### **Radioterapia**

También se ha documentado la aparición de toxicidad inducida por la radiación (miocardio, mucosas, piel y el hígado). Es imprescindible tomar precauciones especiales en los pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia. Estos pacientes corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina. En relación con esto, se han documentado casos de hepatotoxicidad grave, en ocasiones mortal (lesiones hepáticas). La radiación mediastínica previa aumenta la cardiotoxicidad de doxorubicina. La dosis acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup> no debe superarse, especialmente en este caso.

#### **Infertilidad**

Doxorubicina puede tener efectos genotóxicos y puede causar infertilidad durante la administración del fármaco. En las mujeres, doxorubicina puede causar amenorrea. Aunque la ovulación y la menstruación regresan tras la finalización del tratamiento, puede observarse una menopausia prematura. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo.

Doxorubicina es mutagénica y puede provocar lesiones cromosómicas en los espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia puede ser permanente; sin embargo, se ha documentado que en algunos casos la cifra de espermatozoides regresa a los niveles normoespérmicos. Esto puede ocurrir varios años después del final del tratamiento. Los varones tratados con doxorubicina deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces. También se aconseja no tener hijos durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a este, y buscar consejo sobre la criopreservación (o criopreservación) del esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia de la administración de doxorubicina.

#### **Tratamientos antineoplásicos**

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se han registrado casos de exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y una mayor toxicidad hepática de 6-mercaptopurina. Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha documentado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar (en algunos casos mortales), con el uso de doxorubicina.

#### **Vacunas**

Por lo general, este medicamento no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Se debe evitar el contacto con las personas recientemente vacunadas contra la polio. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos debido a agentes quimioterápicos incluyendo doxorubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; a pesar de ello la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

#### **Otros**

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal).

#### **Síndrome de lisis tumoral**

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de la purina que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deberían evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con allopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Una sensación de picor o ardor en el lugar de administración puede significar un pequeño grado de extravasación. Si se produce extravasación o existen sospechas de que se haya producido, la inyección debe suspenderse y reiniciarse en un vaso sanguíneo diferente. El enfriamiento de la zona durante 24 horas puede reducir el malestar. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante varias semanas. Puede ser necesario aplicar medidas quirúrgicas.

Doxorubicina puede hacer que la orina adquiera un color rojo. Es necesario informar a los pacientes de que esto no plantea ningún peligro para la salud.

No debe repetirse la dosis en presencia o tras el desarrollo de mielosupresión o úlceras bucales. Este último signo puede ser precedido por una premonitoria sensación de ardor bucal y no es recomendable repetir la dosis en presencia de este síntoma.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La cardiotoxicidad de doxorubicina se ve reforzada por el uso previo o concomitante de otras antitrancilinas, o de otros fármacos potencialmente cardiotoxicos (p. ej., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) o con productos que afecten a la función cardíaca (como los antagonistas del calcio). Cuando se utiliza doxorubicina junto con los agentes mencionados anteriormente, se deberá monitorizar cuidadosamente la función cardíaca.

El uso de trastuzumab en combinación con antitrancilinas (como doxorubicina) se asocia a un alto riesgo de cardiotoxicidad. Por el momento, trastuzumab y las antitrancilinas, no deben utilizarse en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados en los que se monitorice la función cardíaca. Si se utilizan antitrancilinas después del final de un tratamiento con trastuzumab, puede existir un riesgo elevado de cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de 28 - 38 días y puede persistir en la circulación hasta 27 semanas. Si es posible, debe dejarse un intervalo suficiente (hasta 27 semanas) entre el final de un tratamiento con trastuzumab y el comienzo del tratamiento con antitrancilinas. Es imprescindible un control minucioso de la función cardíaca.

La hepatotoxicidad de doxorubicina puede verse reforzada

por otras modalidades de tratamiento hepatotóxico (p. ej., 6-mercaptopurina).

Doxorubicina se metaboliza por acción del citocromo P450 (CYP450) y es un sustrato del transportador de Pgp. La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 y/o Pgp puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y, por consiguiente, mayor toxicidad. A la inversa, la administración concomitante de inductores del citocromo P450, como rifampicina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y reducir la eficacia.

La ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y Pgp, aumentó el área bajo la curva (AUC) de doxorubicina y doxorubicinol en un 55% y 350%, respectivamente. La combinación podría requerir el ajuste de la dosis. También se ha demostrado que cetimidina reduce el aclaramiento plasmático y aumenta la AUC de doxorubicina. El uso con ciclosporina puede aumentar el AUC de ambas drogas, con el riesgo de mielotoxicidad severa. Se han reportado coma y convulsiones.

El paclitaxel administrado poco antes de doxorubicina puede disminuir el aclaramiento e incrementar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina. Algunos datos indican que esta interacción es menos pronunciada cuando se administra doxorubicina antes de paclitaxel.

Los barbitúricos pueden dar lugar a un aclaramiento plasmático acelerado de doxorubicina, mientras que la administración concomitante de fenitoína puede traducirse en menores concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Se registraron concentraciones séricas elevadas de doxorubicina tras la administración concomitante de doxorubicina y ritonavir. Los efectos tóxicos del tratamiento con doxorubicina pueden aumentar en una combinación con otros citostáticos (p. ej., citarabina, cisplatino, ciclofosfamida). Puede producirse necrosis del intestino grueso, con hemorragia masiva e infecciones graves, en conexión con los tratamientos combinados con citarabina.

La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de doxorubicina.

Durante el tratamiento con doxorubicina puede producirse una notable toxicidad renal de la anfotericina B.

Dado que doxorubicina se metaboliza rápidamente y se elimina predominantemente por el sistema biliar, la administración concomitante de agentes quimioterápicos con toxicidad hepática conocidos (p. ej., mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina) podría aumentar la toxicidad de doxorubicina como consecuencia de la reducción del aclaramiento hepático del fármaco. Cuando sea imprescindible el tratamiento concomitante con fármacos tóxicos hepáticos se deberá modificar la posología de doxorubicina.

Doxorubicina es un potente agente radiosensibilizante, y los fenómenos de recuerdo inducidos por éste pueden resultar mortales. Cualquier tratamiento de radiación anterior, concomitante o posterior puede aumentar la toxicidad cardíaca o hepática de la doxorubicina. Esto también es aplicable a los tratamientos concomitantes con medicamentos tóxicos cardíacos o hepáticos. Doxorubicina puede exacerbar la cistitis hemorrágica causada por el tratamiento previo con ciclofosfamida.

El tratamiento con doxorubicina puede incrementar la concentración sérica de ácido úrico, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes hipouricemiantes.

Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la digoxina. Durante el tratamiento con doxorubicina, los pacientes no deben recibir vacunas activas y también deben evitar el contacto con las personas vacunadas recientemente contra la poliomielitis. En un estudio clínico se observó un incremento del AUC de doxorubicina de un 21% cuando se administró con sorafenib 400 mg dos veces al día. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Doxorubicina no debe mezclarse con heparina, ya que puede formarse un precipitado, y no debe mezclarse con 5-fluorouracilo, puesto que podría producirse degradación. Debe evitarse el contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino, ya que dará lugar a la hidrólisis del fármaco.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

Se ha detectado doxorubicina en el tejido fetal (hígado, riñones, pulmones), en concentraciones varias veces superiores a las del plasma materno, lo que indica que el fármaco atraviesa la placenta. En estudios con animales, doxorubicina ha demostrado tener efectos teratogénicos sobre el embrión y el feto y fue altamente mutagénica en el test de Ames. Los citostáticos sólo deben administrarse durante el embarazo por indicación estricta, y deben sopesarse el beneficio para la madre y los posibles riesgos para el feto.

##### **Lactancia**

Se ha observado que doxorubicina se excreta en la leche materna humana. No puede excluirse que exista riesgo para el lactante. Dado que el uso de doxorubicina durante la lactancia está contraindicado, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con doxorubicina.

##### **Fertilidad**

Por razones de seguridad, los hombres que deseen ser padres deben preservar su esperma no expuesto antes del tratamiento con doxorubicina y abstenerse de engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de este. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con doxorubicina y en los 6 meses posteriores.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**  
Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, debe evitarse la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

El tratamiento con doxorubicina causa frecuentemente reacciones adversas, y algunas de estas reacciones son lo bastante graves como para aconsejar una monitorización cuidadosa de los pacientes. La frecuencia y el tipo de reacciones adversas varían con la velocidad de administración y la dosis. La supresión de la médula ósea es una reacción adversa aguda límite de la dosis, y suele ser transitoria. Las consecuencias clínicas de la toxicidad hematológica o mielode de doxorubicina pueden ser fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipoxia tisular o muerte. En casi todos los pacientes se observan náuseas y vómitos, así como alopecia. Se han documentado las siguientes reacciones adversas asociadas al tratamiento con doxorubicina. Las frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )  
 Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )  
 Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )  
 Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )  
 Muy raras ( $< 1/10.000$ )  
 Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por grupos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis, septicemia
Neoplasias benignas y malignas	Raras	Leucemia mieloide aguda secundaria, cuando se administra en combinación con fármacos antineoplásicos que dañan el ADN, síndrome de lisis tumoral
	Desconocidas	Leucemia linfocítica aguda y leucemia mielogénica aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Mielosupresión, leucopenia y neutropenia
	Desconocidas	Trombocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
	Frecuentes	Anorexia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuentes	Deshidratación
	Desconocidas	Hiperuricemia
Trastornos oculares	Raras	Conjuntivitis
	Desconocidas	Queratitis y lagrimeo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Cardiomiopatía (Reducción de la FEVI, disnea)
	Desconocidas	Arritmia, disminución asintomática de la FEVI e insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiotoxicidad puede manifestarse con taquicardia incluyendo taquicardia supraventricular y cambios en el ECG (por ejemplo: taquicardia sinusal, taquiarritmia, taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo de rama y atrioventricular). Se recomienda controles por ECG de rutina y tener precaución en pacientes con alteración de la función cardíaca)
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Flebitis
	Desconocidas	Tromboflebitis, tromboembolismo, sofocos, shock
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, mucositis / estomatitis, diarrea
	Poco frecuentes	En combinación con citarabina pueden aparecer hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal o ulceración de las membranas mucosas de la boca, faringe, esófago y tracto digestivo, se ha descrito ulceración y necrosis del colon, en particular, del ciego.
	Desconocidas	Esofagitis, erosiones gástricas, colitis Hiperpigmentación de la mucosa oral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Desconocidas	Broncoespasmo, neumonitis por radiación.
	Frecuentes	Alopecia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Purito, reacción de hipersensibilidad local del campo de radiación (fenómeno de recuerdo)
	Raras	Urticaria, exantema, reacciones locales eritematosas a lo largo de la vena que se utilizó para la inyección, hiperpigmentación de la piel y las uñas, onicólisis.
	Desconocidas	Hipoxia tisular, eritema acral y disestesia palmo plantar, fotosensibilización
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Pueden producirse reacciones locales (cistitis química) con el tratamiento intravesical (disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga)
	Desconocidas	Insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Desconocidas	Amenorrea, oligospermia, azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Reacciones anafilácticas, fiebre, mareos
	Desconocidas	Sensación de picazón o ardor en el lugar de la administración. Malestar / debilidad, astenia, escalofríos.
Trastornos hepato biliares	Desconocidas	Hepatotoxicidad, aumento transitorio de las enzimas hepáticas
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Desconocidas	La extravasación puede provocar celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular graves, que pueden requerir medidas quirúrgicas (incluyendo injerto de piel)

## SOBREDOSIFICACIÓN

Las dosis únicas de 250 mg y 500 mg de doxorubicina han resultado mortales.

La sobredosis aguda de doxorubicina puede producir mielosupresión (en particular, leucopenia y trombocitopenia, generalmente entre 10 y 15 días después de la sobredosis), y alteraciones cardíacas agudas, que pueden producirse en el plazo de 24 horas. El tratamiento incluye antibióticos por vía intravenosa, transfusión de granulocitos y plaquetas y la técnica de enfermería de barrera inversa y tratamiento de los efectos cardíacos. Se debe considerar la posibilidad de trasladar al paciente a una sala estéril y de administrar un factor de crecimiento hematopoyético.

Una sobredosis aguda de doxorubicina también resultará en efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis). Ello aparece generalmente justo después de la administración del fármaco, pero la mayoría de los pacientes se recuperan en tres semanas.

Una sobredosis crónica, con una dosis acumulada superior a 550 mg/m<sup>2</sup> aumenta el riesgo de cardiomiopatía y puede conducir

a insuficiencia cardíaca.

Puede observarse una insuficiencia cardíaca tardía hasta seis meses después de la sobredosis. Los pacientes deben controlarse minuciosamente y si aparecieran signos de insuficiencia cardíaca deben tratarse siguiendo las estrategias convencionales. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernandez:

(011) 4801-7767 / 4808-2655

## PRESENTACIONES

**Doxitie® 10 mg:** un frasco ampolla.

**Doxitie® 50 mg:** un frasco ampolla.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la luz.

Desde el punto de vista físico-químico los frascos reconstituídos de **Doxitie®** son estables durante 24 horas a temperatura ambiente o durante 48 horas entre 2 °C - 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata los tiempos de conservación y condiciones de almacenamiento, son responsabilidad de la persona que lo utilice y no debe ser superior a 24 horas de 2 °C - 8 °C a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas, controladas y validadas.

## INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN DEL INYECTABLE

**Doxitie®** se reconstituye para su administración intravenosa con 5 ml (frasco de 10 mg) o 25 ml (frasco de 50 mg) de solución de cloruro de sodio 0,9%, se agita para su disolución, produciendo de esta manera una solución que contiene 2 mg de clorhidrato de doxorubicina por ml. No se recomienda el uso de diluyentes bacteriostáticos.

La doxorubicina no debe mezclarse con heparina, dexametasona, fluorouracilo, succinato sódico de hidrocortisona, aminofilina o cefalotina debido a la formación de un precipitado.

**Nota:** Debe tenerse cuidado de no inhalar partículas de doxorubicina ni exponer la piel. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución o el polvo de doxorubicina entrara en contacto con la piel o mucosas debe lavarse rápidamente con agua y jabón.

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

**Bioprofarma Bagó S.A.:** (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Dirección Técnica:** Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 34749

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 6427/2022.

**Código:** 106PRFA/1

**Fecha de última revisión:** Marzo 2023



**Bioprofarma Bagó S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

**www.bioprofarma-bago.com.ar**  
**farmacovigilancia@bioprofarma.com**