

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1.- Denominación:

Nombre: Doxorubicina Solución Inyectable 2 mg/mL

Principio Activo: Doxorubicina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Solución inyectable.

2.- Composición:

Doxorrubicina 2 mg/ mL Solución inyectable

Cada ~~Frasco-ampolla~~ mL de solución inyectable contiene:

Doxorrubicina Clorhidrato 2 mg

Excipientes: Sodio cloruro, sodio hidróxido/ ácido clorhídrico, agua para inyectables.

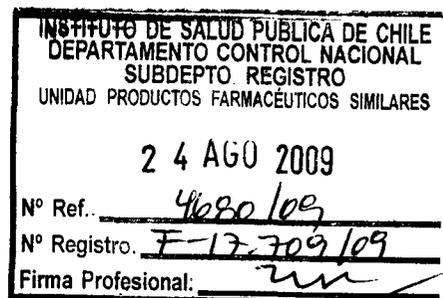
Frascos de 5 mL (10 mg), 10 mL (20 mg), 25 mL (50 mg)

3.- Fórmulas:

Fórmula Global:

Doxorrubicina clorhidrato $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

P.M.: 579.99



4.- Categoría:

Antineoplásico

5.- Indicaciones:

~~Doxorrubicina se ha utilizado frecuentemente en asociación con otros antineoplásicos en el tratamiento de tumores sólidos incluyendo cáncer de mama, carcinomas ováricos, carcinoma broncogénico del pulmón (especialmente los de células del tipo histológico "pequeñas"), carcinoma de la tiroides, carcinoma gástrico, sarcomas óseos y de tejidos blandos, neuroblastoma, tumor de Wilms. Linfomas malignos agudos tipo Hodgkin y no Hodgkin. Leucemia aguda linfoblástica, leucemia mieloblástica.~~

~~Doxorrubicina también ha sido usada en combinación con otros quimioterápicos en casos de mieloma múltiple refractario.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

La Doxorubicina está indicada en los siguientes cánceres: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, osteosarcoma, sarcoma de tejido blando, neuroblastoma, tumor de Wilms, cáncer de mama, incluyéndolo como componente de la terapia adyuvante en mujeres con evidencia de implicación de nódulos linfáticos axilares luego de resección de cáncer de mama primario, cáncer de ovario, cáncer transitorio de células de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de estomago (gástrico), cáncer de tiroides.

6.- Posología:

Doxorrubicina Clorhidrato es administrada por vía E.V.; la droga es extremadamente irritante de los tejidos, por lo tanto, no se debe administrar por vía IM o subcutánea.

Doxorrubicina se usa disuelta en agua para inyección y se recomienda una concentración de 2 mg/ml. La dosis más comúnmente usada es de 60 - 75 mg/m² de superficie corporal como inyección única cada 21 días o bien administrada en dosis semanales de 20 mg/m², lo que ha resultado en una reducción de la incidencia de falla cardiaca congestiva.

Se han utilizado también dosis de 30 mg/m² por 3 días consecutivos repetidas en ciclos cada cuatro semanas. Las dosis deben reducirse en pacientes de edad avanzada, en los con terapia previa o con infiltración neoplásica de la médula.

7.- Farmacología:

Doxorrubicina un antraciclín-glicósido, es agente antineoplásico, de acción específica sobre la fase S del ciclo de división celular.

El principal mecanismo de acción lo constituiría su unión al ADN por intercalación causando una hélice que cambia de forma. El cambio en la conformación interfiere la interacción con la enzima topoisomerasa II, que es responsable de reparar las secciones defectuosas del ADN. Como resultado, la Doxorubicina causa una ruptura del ADN. El simple acto de intercalación puede interferir con la elongación del ADN.

Por otro lado, la Doxorubicina puede causar la formación de radicales libres, que pueden dañar las membranas celulares y otros elementos de la célula. Esto contribuye a su cardiotoxicidad.

El efecto de estos mecanismos es provocar la formación de ácidos nucleicos con una función insuficiente y la muerte de células.

Doxorrubicina difiere estructuralmente de Daunorrubicina por un grupo hidroxilo adicional. Ambas presentan similar actividad en leucemia aguda mielógena (AML), pero Doxorubicina es más activa en tumores sólidos, como cáncer mamario.

8.- Farmacocinética:

Absorción:

La Doxorubicina no es estable en el ácido gástrico, y estudios en animales indican que la droga a nivel del tracto gastrointestinal presenta una absorción pequeña.

La droga es extremadamente irritante para los tejidos, por lo tanto debe ser administrada solamente por vía E.V.

Después de una infusión E.V. de una dosis única 10 – 20 mg/m² de Doxorubicina en una inyección liposomal en pacientes con sarcoma de Kaposi's presentan un peak plasmático de 4,33 a 10,1 µg/ml, seguido de 15 minutos de infusión y peak plasmáticos de 4,12 – 8,34 µg/ml.

Después de una infusión E.V. sobre los 15 minutos de 40 mg/m² de dosis, en adultos con sarcoma de Kaposi's presentan un peak plasmático promedio de 20,1 µg/ml.

Distribución:

Doxorubicina administrada como inyección de una solución convencional es extensamente distribuida en el plasma y en tejidos.

Alrededor de 30 segundos después de una administración E.V., la Doxorubicina está presente en el hígado, riñones, corazón y pulmones.

Esta droga es captada por las células y unida a los componentes celulares, particularmente a los ácidos nucleicos.

El volumen de distribución es alrededor de 700 – 1100 L/m².

Se une a proteínas plasmáticas en alrededor de un 50 – 85%.

Doxorubicina no cruza la barrera hematoencefálica o no se alcanza a detectar la concentración en el líquido cefalorraquídeo.

Algunas trazas de Doxorubicina se han encontrado en el feto de ratas madres, que recibieron la droga durante el embarazo, esto indica que la droga cruza la placenta. Además Doxorubicina es distribuida en la leche, obteniendo concentraciones que a menudo exceden las plasmáticas, Doxorubicinol (el principal metabolito) también es distribuido en la leche.

Eliminación:

Las concentraciones plasmáticas de Doxorubicina y sus metabolitos declinan de manera bifásica o trifásica. En la primera fase del modelo trifásico, la Doxorubicina es rápidamente metabolizada, presumiblemente por efecto del primer paso en el hígado.

En el modelo trifásico Doxorubicina y sus metabolitos son rápidamente distribuidos en los compartimentos extravasculares con una vida media plasmática de aproximadamente 0,2 – 0,6 hrs. para Doxorubicina y 3,3 hrs. para los metabolitos. Esto es seguido por una relativa prolongación de las concentraciones plasmáticas de Doxorubicina y sus metabolitos, probablemente resultante de su unión a los tejidos.

Durante la segunda fase, la vida media plasmática es 16,7 horas para los metabolitos y la droga.

En el modelo bifásico, el tiempo medio de distribución inicial es alrededor de las 30 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática, particularmente con hiperbilirrubinemia, puede tener concentraciones plasmáticas prolongadas y elevadas para Doxorubicina y sus metabolitos.

Doxorubicina es metabolizada por la aldocetoreductasa NADPH-dependiente al metabolito hidrofílico 13-hidroxil Doxorubicinol, el cual presenta actividad antineoplásica y es el

principal metabolito; esta reductasa no está presente en todas las células, pero sí, particularmente en eritrocitos, hígado y riñón.

Aún no está claramente establecido, pero Doxorubicinol aparece como responsable de la mitad de los efectos cardiotoxicos de la droga.

La droga inalterada y sus metabolitos son excretados principalmente por la bilis (80%), con una pequeña parte excretada por la orina (5-12%).

La obesidad puede producir diferencias significativas del clearance de la Doxorubicina convencional, aunque no incrementa la toxicidad. La vida media en pacientes obesos puede ser de 20 hrs. comparado con un promedio de 13 hrs. en pacientes no obesos.

9.- **Información para su prescripción:**

Precauciones y Advertencias:

Doxorubicina es una droga tóxica con un reducido índice terapéutico. Los pacientes deben ser monitoreados por un médico experto en su manejo.

Atención especial debe prestarse frente a la cardiotoxicidad que posee la Doxorubicina; ya que se ha presentado en ocasiones falla ventricular izquierda aguda, particularmente en pacientes que habían recibido una dosis total que excede de 550 mg/m². Este límite parece ser menor en pacientes que ya recibieron radioterapia en el área mediastínica o terapia concomitante con otros agentes potencialmente cardiotoxicos como la ciclofosfamida.

Antes de iniciar y durante el tratamiento con Doxorubicina es necesario efectuar exhaustivos controles hemáticos y de la función hepática. Se sugiere la hospitalización del paciente durante la primera fase del tratamiento.

Se debe administrar con precaución también en pacientes que presenten supresión de la médula ósea, arritmias, disfunción hepática, o si presentan colitis necrotizante.

Doxorubicina puede potenciar a otros agentes antineoplásicos, esto puede hacer más efectiva a la droga, pero también aumentan los riesgos de la terapia.

No está claro si la droga es excretada en la leche, pero se debe suspender la lactancia.

Doxorubicina puede afectar la producción de espermatozoides en el hombre.

Contraindicaciones:

No es recomendable administrar esta droga durante el embarazo. No es compatible con la lactancia.

No se debe iniciar el tratamiento con Doxorubicina en pacientes con grave mielosupresión provocada por un tratamiento previo con otros agentes antineoplásicos o por radioterapia, en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente ya que en estos casos la cardiotoxicidad puede ocurrir con dosis menores que las habituales

Se deben evaluar cuidadosamente los riesgos de su uso en presencia o antecedentes de Herpes zoster, varicela, insuficiencia hepática

Hipersensibilidad a Doxorubicina y/o cualquiera de los excipientes.

Interacciones:

Daunorubicina: Concomitantemente o recibida en forma previa, aumento del riesgo de cardiotoxicidad.

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros antineoplásicos; cuando es administrada

con ciclofosfamida induce cistitis hemorrágica y administrada con mercaptopurina induce hepatotoxicidad; el uso concomitante o con previa administración de ciclofosfamida, o de irradiación de la región cardíaca, o de daunorrubicina, la dosis máxima debe ser reducida, ya que son acumulativas.

Combinada con otros agentes mielosupresores puede incrementar la severidad de la toxicidad hematológica.

Vacunas de virus vivos: posible replicación de los virus, reducción de la formación de anticuerpos y aumento de los efectos adversos de la vacuna.

Otras drogas:

La administración de Doxorubicina y ciclosporina produce neurotoxicidad con sueño profundo y/o coma.

Fenobarbital incrementa la eliminación de Doxorubicina; y esta, a su vez, disminuye las concentraciones séricas de Fenitoína Clozapina, aumenta la toxicidad hematológica.

10.- Reacciones Adversas:

Los efectos adversos pueden ser manejados mediante reducción de las dosis o postergación de las mismas.

Efectos hematológicos: Leucopenia (principalmente granulocitopenia) es la manifestación más predominante de toxicidad hematológica, la severidad depende de la dosis y de la capacidad de regeneración de la médula ósea. Las manifestaciones habituales son, fiebre y escalofríos, tos o ronquera, estomatitis y esofagitis

El máximo de leucopenia, trombocitopenia y anemia generalmente ocurre durante la segunda semana y comúnmente retorna a lo normal en la tercera semana.

Efectos cardíacos : Tres tipos de cardiotoxicidad puede ocurrir en pacientes que reciben Doxorubicina, una tipo aguda pasajera, una crónica o una tipo subaguda, la cual es producida por una acumulación de dosis, pero sólo en pacientes expuestos a la droga desde niños.

La cardiotoxicidad aguda es poco común, esta ocurre inmediatamente después de una dosis simple, produciendo un ECG anormal con cambios en el segmento ST-T, prolongación del intervalo QT, y arritmias (por ejemplo, taquicardia sinusal, ventricular, supraventricular y taquicardia funcional).

Cardiotoxicidad crónica, resulta en cardiomiopatías usualmente ocurre después de 1 año de discontinuada la terapia con Doxorubicina y que haya excedido los 550 mg/m^2 , esta se refleja en una injuria progresiva y pérdida de los miocitos cardíacos, la cual se incrementa con la acumulación de dosis, resultando en adelgazamiento de la pared ventricular y, por lo tanto, en un decrecimiento del performance sistólico (Insuficiencia cardíaca congestiva).

Los síntomas que describen el síndrome incluye taquicardia, taquiapnea, dilatación del corazón, intolerancia al ejercicio, congestión venosa y pulmonar, perfusión pobre y efusión pleural, hinchazón de los pies y piernas, Estas manifestaciones pueden responder a una

terapia cardíaca de soporte.

Efectos Gastrointestinales: Estomatitis y esofagitis (mucositis) puede ocurrir en pacientes que han recibido Doxorubicina, especialmente cuando es administrado diariamente por varios días sucesivos.

Estomatitis usualmente comienza con una sensación de ardor acompañada por un eritema de la mucosa oral, la cual después de 2 – 3 días puede progresar a ulceración que es a veces severa, resultando en una dificultad para deglutir, pero rara vez requiere suspender la terapia.

La estomatitis es mayor durante la segunda semana de terapia.

La toxicidad gastrointestinal se evidencia frecuentemente por náusea y vómitos y diarrea usualmente en el día de administración de la droga. y ocasionalmente anorexia

Ulceración y necrosis del colon, particularmente el cecum, presentado sangramiento y la posibilidad de una infección fatal puede ocurrir en pacientes con leucemia mielogénica aguda que reciben una terapia combinada de Doxorubicina y Citarabina.

Efectos dermatológicos: Alopecia total, que comienza usualmente 3 a 4 semanas después de la primera dosis de Doxorubicina a veces, puede presentarse este efecto antes del tiempo indicado.

Además se pueden perder las cejas, pestañas y otras partes del cuerpo que posean vello.

Esto es temporal y retorna a lo normal después de 2 –3 meses de terminado el tratamiento.

Hiperpigmentación de la matriz de la uña, pigmentación de la banda de la uña del dedo, falange y otros pliegues dermales. Esta pigmentación aparece a la sexta o más semanas después de iniciada la terapia con Doxorubicina.

Efectos locales: Extravasación de Doxorubicina produce una severa necrosis del tejido local, la cual puede provocar celulitis, formación de vesículas o ampollas, tromboflebitis, linfangitis, o induración dolorosa que puede resultar en una limitación en la motilidad de la articulación.

Eritema a lo largo de la vena, proximal al sitio de inyección.

Fleboesclerosis, puede ocurrir especialmente cuando la droga es administrada a una vena pequeña, o repetidamente en la misma vena.

Otros efectos: se han reportado, como enrojecimiento facial (especialmente cuando la Doxorubicina es inyectada rápidamente); rara incidencia de fiebre y escalofrío, o conjuntivitis y lacrimación; urticaria y debilidad muscular generalizada.

Anafilaxis puede ocurrir y casos de sensibilidad cruzada con Lincomicina se han reportado.

11.- Información Toxicológica:

La sobredosis de Doxorubicina refuerza los efectos adversos que produce esta droga como náusea, vómitos, diarrea, mucositis o estomatitis, y depresión de la médula ósea. La dosis limitante de toxicidad es la supresión de la médula ósea o la cardiotoxicidad (Insuficiencia cardíaca congestiva)

Tratamiento:

Terapia sintomática y de soporte para la función respiratoria y cardiovascular. Debe efectuarse en un establecimiento debidamente habilitado.

No existe antídoto para la Doxorubicina. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos o granulocitos-macrófagos reducen la severidad de la mielosupresión

Monitoreo cardíaco es recomendable.

Si desarrolla fiebre o una infección durante la fase leucopénica, se puede administrar antibióticos.

Las hemorragias deben ser tratadas con transfusiones de plaquetas y granulocitos.

Carcinogénesis y mutagénesis:

Doxorubicina ha mostrado ser mutagénico y carcinogénico en modelos experimentales. Faltan estudios para demostrar que es un potencial carcinogénico en humanos.

Fertilidad:

No hay estudios suficientemente evaluados de los posibles efectos sobre la fertilidad en hombre o mujeres y en animales.

12.- Bibliografía:

- THE INDEX MERCK, 12th Edition.
- AHFS, DRUG INFORMATION 2007
- BRITISH NATIONAL FORMULARY –BNF- 2007
- POISINDEX ® 1974 – 1997.
- MICROMEDEX INC, 1974 – 2007

Rsd/rev.03.09.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL