CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DOXORUBICINA 10 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para infusión IV e intracavitaria
Fortaleza:	10 mg
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, país:	
Fabricante, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado. LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
Número de Registro Sanitario:	M-17-047-L01
Fecha de Inscripción:	23 de marzo de 2022.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Clorhidrato de doxorubicina	10,0 mg
Lactosa monohidratada	90,0 mg
agua para inyeccion c.sp. Nitrogeno filtrado	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Es utilizada, generalmente en asociación con otros fármacos, en una amplia variedad de tumores: sarcomas, neuroblastoma, tumor de Willms, retinoblastoma, carcinoma de vejiga, mama, pulmón (células pequeñas), ovario, tiroides, cuello uterino, endometrio, estómago, linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), mieloma, leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda mieloblástica.

Se utiliza como monodroga en el tratamiento intracavitario del cáncer superficial de vejiga.

Contraindicaciones:

Insuficiencia cardíaca severa, infarto de miocardio reciente, arritmias severas. Tratamiento previo con dosis acumulativas completas de antraciclinas.

Depresión medular

Insuficiencia hepática severa

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

Ulceración bucal.

Precauciones:

Debe administrarse por vía intravenosa lenta. La administración excesivamente rápida puede provocar arritmias.

Su extravasación puede determinar necrosis local severa. No debe utilizarse por vía intramuscular, subcutánea o intratecal.

Si ocurre rubor facial, deberá disminuirse la velocidad de administración.

Debido al riesgo de cardiotoxocidad, deberá controlarse la funcionalidad cardíaca antes, durante y luego de finalizado el tratamiento con doxorubicina.

Deben realizarse recuentos sanguíneos periódicamente durante el tratamiento con Doxorubicina.

Debe controlarse la funcionalidad hepática y administrarse con precaución especial en pacientes añosos o con insuficiencia hepática.

Advertencias especiales precauciones de uso:

Debe advertirse al paciente que el fármaco provoca coloración rojiza de la orina en las horas siguientes a su administración.

Deberá evitarse la exposición al sol durante el tratamiento debido al riesgo de fotosensibilidad.

Las pacientes de sexo femenino deberán ser advertidas del riesgo de teratogenicidad y embriotoxicidad y deberán tomarse medidas contraceptivas adecuadas durante el uso de doxorubicina. Los pacientes de sexo masculino deberán ser advertidos del riesgo de inducción de daño cromosómico a nivel del esperma y deberán tomarse las medidas contraceptivas adecuadas durante el tratamiento

Se ha demostrado que la administración de doxorubicina en régimen semanal es tan eficaz como la pauta trisemanal y al mismo tiempo, reduce la toxicidad cardiaca.

Existe riesgo de hiperuricemia debido a la lisis tumoral, por lo que hay que vigilar los niveles de ácido úrico en sangre y asegurar una ingestión suficiente de líquidos.

Efectos indeseables:

Las toxicidades limitantes de la dosis son la mielosupresión y la cardiotoxicidad.

Ocurre depresión medular con leucopenia que es máxima a los 10 a 15 días luego de la administración. La recuperación suele ocurrir alrededor de los 21 días luego de la dosis.

Los derivados antraciclínicos pueden producir toxicidad cardíaca que puede ocurrir de forma aguda o retardada. La cardiotoxicidad aguda se manifiesta por alteraciones generalmente transitorias del ECG (especialmente del segmento ST y la onda T) y ocasionalmente arritmias. La cardiotoxicidad retardada se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva crónica. Aparece entre 0.4% y 9% de los pacientes que reciben la droga. Puede ocurrir meses o incluso años luego de su administración.

Los pacientes que presentan mayor riesgo de presentar esta complicación son los niños, ancianos, pacientes portadores de cardiopatía, así como aquellos que han recibido irradiación torácica o tratamiento concomitante con otras drogas cardiotóxicas. La probabilidad de cardiotoxicidad en adultos se incrementa rápidamente con dosis total acumulada mayor de 400 mg/m^2 y es inaceptablemente alta luego de 550 mg/m^2 de superficie corporal. Los pacientes pediátricos se encuentran con riesgo incrementado para desarrollar cardiotoxicidad retardada.

A nivel gastrointestinal es frecuente la ocurrencia de náuseas y vómitos por lo cual deberá realizarse el tratamiento antiemético adecuado. Puede presentarse mucositis y diarrea.

A nivel del sistema nervioso puede ocurrir malestar general y debilidad, excepcionalmente convulsiones y coma.

De forma retardada puede presentarse estomatitis y anorexia.

Ocurre alopecía transitoria en la mayoría de los pacientes. Otras reacciones a nivel cutáneo que pueden ocurrir son prurito, fotosensibilidad, hiperpigmentación, reiteración de reacciones tóxicas a radiación. En algunas ocasiones puede presentarse rubor facial, conjuntivitis y lagrimeo.

Otros efectos adversos que han sido observados son: amenorrea, infertilidad, sindrome mielodispásico o leucemia aguda secundaria, hepatotoxicidad (hepatitis, incremento de transaminasas o bilirrubina), reacciones de hipersensibilidad.

A nivel local puede provocar tromboflebitis. Su extravasación puede provocar necrosis local severa. El uso a nivel vesical puede provocar cistitis, hematuria.

Los pacientes pediátricos pueden tener mayor riesgo de desarrollar una enfermedad neoplásica tardía, particularmente leucemia mieloide aguda.

Posología y modo de administración:

Para la reconstitución de la Doxorubicina de 10 mg o de 50 mg se debe agregar al frasco - ampolla 5 mL o 25 mL respectivamente de solución de cloruro de sodio al 0.9 % (suero fisiológico) para obtener una concentración final de 2 mg/mL.

La solución debe estar protegida de la luz hasta que se complete la administración.

El paciente debe tener un acceso venoso con perfusión de suero fisiológico o glucosado al 5 %; utilizando la misma tubuladura de esta perfusión, se realiza la inyección de Doxorubicina en un tiempo no menor de 3 a 5 minutos. Posteriormente a la administración se lava la vena profusamente con la solución que se está infundiendo.

En algunos esquemas de poliquimioterapia Doxorubicina se utiliza en infusión continua. En ese caso se recomienda administrar mediante vía venosa central.

Doxorubicina se utiliza generalmente integrando esquemas de poliquimioterapia. La dosis dependerá del protocolo utilizado y suele ser de entre 25 y 60 mg/m^2 de superficie corporal cada 3 - 4 semanas.

La dosis acumulada total no debería exceder 550 mg/m^2 de superficie corporal. En pacientes previamente tratados con radioterapia en mediastino o con otros fármacos cardiotóxicos, es aconsejable limitar la dosis acumulada total a 400 mg/m^2 de superficie corporal.

En el tratamiento de tumores no invasivos de vejiga, se utiliza una solución de doxorubicina mediante instilación intracavitaria.

Deberá reducirse la dosis en caso de insuficiencia hepática. Si la bilirrubina sérica se encuentra entre 1.2 y 3 mg/dL deberá administrarse 50% de la dosis calculada. Si la bilirrubina sérica es mayor de 3 mg/dL deberá administrarse 25% de la dosis calculada. Se contraindica el uso en caso de insuficiencia hepática severa. También deberá reducirse la dosis en caso de elevación de transaminasas.

Uso de Doxorubicina intravesical:

Dosis de inducción de 50 mg en 50-100 mL suero fisiológico, administrado semanalmente durante 4 semanas, seguida de 1 año de administración mensual.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso concomitante de drogas hepatotóxicas como metotrexate puede determinar un aumento de la toxicidad por doxorubicina, probablemente debido a una disminución del clearance hepático de la misma.

El uso previo de radioterapia en mediastino o de fármacos cardiotóxicos tales como ciclofosfamida, mitomicina, dacarbazina u otros antracíclicos incrementa el riesgo de cardiotoxicidad.

El uso de fármacos mielodepresores incrementará el riesgo de toxicidad hematológica.

Doxorubicina se metaboliza a nivel hepático por lo que aquellos fármacos que afectan la funcionalidad hepática pueden alterar la metabolización. El uso de fármacos inductores de P-450 tales como rifampicina, barbitúricos, pueden incrementar el metabolismo de doxorubicina. El uso de fármacos inhibidores de P-450 tales como cimetidina pueden reducir el metabolismo de doxorubicina.

El uso concomitante con ciclosporina incrementa la toxicidad. El uso de doxorubicina puede disminuir las concentraciones de fenitoína.

En general, la eficacia de la vacunación estará disminuida durante el su uso y no deberán administarse vacunas a virus vivos atenuados.

Presenta incompatibilidad física con dexametasona, hidrocortisona, cefalotina, diazepam, furosemide, heparina sódica, aminofilina y fluorouracilo por lo que deben administrarse en soluciones diferentes.

Verapamilo. Metotrexato. Ranitidina. Rifampicina. Trastuzumab. Clozapina. Digoxina. Clozapina. Digoxina. Potencia los efectos de la radioterapia.

Uso en embarazo y lactancia:

Existe evidencia de embriotoxicidad y teratogenicidad con el uso de doxorubicina durante el embarazo. Doxorubicina se excreta en la leche materna. Por lo tanto no se recomienda su uso durante el embarazo ni la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinaria:

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

Sobredosis:

No hay un antídoto conocido para la doxorubicina. En caso de sobredosificación el tratamiento será de sostén y sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01DBA

Grupo Farmacoterapéutico:Agentes antineoplásicos e inmunomduladores. Agentes antineoplásicos: gentes citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclina y sustancias relacionadas.

Doxorubicina es un agente con capacidad de intercalarse entre los pares de bases del ADN provocando la inhibición de la síntesis y de la función del ADN. Inhibe la reparación del ADN mediante inhibición de la acción de la topoisomerasa II. Genera radicales libres de oxígeno con efecto tóxico a nivel del ADN. Su acción es principalmente durante la fase S del ciclo celular.

Propiedades farmacocinéticas:

Se debe administrar por vía IV, la cual va seguida de un rápido aclaramiento plasmático y de significativa unión a los tejidos cardíaco, renal, pulmonar y hepático. No atraviesa la barrera hematoencefálica. La doxorrubicina plasmática está unida a proteínas en 75 %. No se ha observado acumulación en el plasma tras las inyecciones repetidas. Sufre un rápido metabolismo hepático con reducción de la cadena lateral del azúcar y formación de metabolitos como el doxorrubicinol. Se elimina en su mayoría por la bilis (mayor que 80 %) y menos de 10 % por la orina. Tiene un perfil de eliminación trifásico. La vida media de eliminación terminal es 30 h

Distribución y metabolismo

Se distribuye ampliamente en el organismo, aunque no atraviesa significativamente la barrera hematoencefálica. Atraviesa la placenta. Circula unida a proteínas plasmáticas en alta proporción (aproximadamente 80 %).

Es metabolizada a nivel hepático, inicialmente al metabolito activo doxorubicinol y posteriormente a metabolitos inactivos.

Eliminación

La eliminación es principalmente hepatobiliar en heces (aproximadamente 40 % como metabolito activo) y en menor proporción renal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos. Evitar el contacto innecesario con el líquido. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2022**.**