

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DOXORRUBICINA
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV
Fortaleza:	1 mg/mL.
Presentación:	Estuche por 1 frasco ampula de vidrio incoloro con 50 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	GRUPO FARMACÉUTICO ALIVIA DEL NORESTE S.A.P.I., DE C.V., Nuevo León, México.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	BETA DRUGS LTD., Solan, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	010-26D1
Fecha de Inscripción:	31 de marzo de 2026
Composición:	
Cada mL contiene:	
Clorhidrato de doxorubicina	1,0 mg
Manitol	250,0 mg
Metilparabeno	5,0 mg
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

El clorhidrato de doxorubicina inyectable se ha utilizado con éxito para inducir la regresión en enfermedades neoplásicas diseminadas, como la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mieloblástica aguda, el tumor de Wilms, neuroblastoma, los sarcomas de tejidos blandos y óseos, el carcinoma de mama, el carcinoma de ovario, el carcinoma de vejiga de células transicionales, el carcinoma de tiroides, el carcinoma gástrico, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma maligno y el carcinoma broncogénico, en los que el tipo histológico de células pequeñas es el más sensible en comparación con otros tipos celulares.

La doxorubicina también está indicada como componente de la terapia adyuvante en mujeres con evidencia de afectación de los ganglios linfáticos axilares tras la resección de un cáncer de mama primario.

Contraindicaciones:

Los pacientes no deben ser tratados con doxorubicina si tienen alguna de las siguientes condiciones: recuento basal de neutrófilos <1500 células/mm³; insuficiencia hepática grave;

infarto de miocardio reciente; insuficiencia miocárdica grave; arritmias graves; tratamiento previo con dosis acumulativas completas de doxorubicina, daunorubicina, idarubicina y/u otras antraciclina y antracenedionas; o hipersensibilidad a la doxorubicina, a cualquiera de sus excipientes o a otras antraciclina o antracenedionas.

Precauciones:

General

La doxorubicina no es un agente antimicrobiano. Es antigénica.

Los antieméticos pueden reducir las náuseas y los vómitos; se debe considerar el uso profiláctico de antieméticos antes de administrar doxorubicina, especialmente cuando se administra junto con otros fármacos emetigénicos.

La doxorubicina no debe administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxicos a menos que se monitorice estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes que reciben doxorubicina después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente aquellos con vidas medias largas como el trastuzumab, también pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Los médicos deben evitar el tratamiento con doxorubicina hasta 24 semanas después de suspender el trastuzumab, siempre que sea posible. Si se utiliza doxorubicina antes de este tiempo, se recomienda una monitorización cuidadosa de la función cardíaca.

Información para pacientes

Se debe informar a los pacientes sobre los efectos adversos esperados de la doxorubicina, incluyendo síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis) y posibles complicaciones neutropénicas.

Los pacientes deben consultar a su médico si presentan vómitos, deshidratación, fiebre, evidencia de infección, síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o dolor en el lugar de la inyección después del tratamiento con doxorubicina.

Se debe informar a los pacientes que es casi seguro que desarrollarán alopecia.

Se debe advertir a los pacientes que su orina puede tener un color rojo durante 1 o 2 días después de la administración de doxorubicina y que no deben alarmarse.

Los pacientes deben comprender que existe un riesgo de daño miocárdico irreversible asociado con el tratamiento con doxorubicina, así como el riesgo de leucemia relacionada con el tratamiento.

Dado que la doxorubicina puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides, los hombres en tratamiento con doxorubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Las mujeres tratadas con doxorubicina pueden desarrollar amenorrea irreversible o menopausia precoz.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

General

La doxorubicina debe administrarse únicamente bajo la supervisión de médicos cualificados con experiencia en el uso de terapia citotóxica.

Los pacientes deben recuperarse de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico previo (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de iniciar el tratamiento con doxorubicina.

Además, el tratamiento inicial con doxorubicina debe ir precedido de una evaluación basal cuidadosa del hemograma; los niveles séricos de bilirrubina total, AST y creatinina; y la función cardíaca, medida mediante la función de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento para detectar posibles complicaciones clínicas debidas a la mielosupresión.

Puede ser necesario un tratamiento de soporte para el tratamiento de la neutropenia grave y las complicaciones infecciosas graves. También es importante monitorizar la posible cardiotoxicidad, especialmente con una mayor exposición acumulada a la doxorubicina. La doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerígenas.

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede manifestarse mediante eventos tempranos (o agudos) o tardíos (retardado). La cardiotoxicidad temprana de la doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías en el electrocardiograma (ECG), como cambios inespecíficos en la onda ST-T. También se han descrito taquiarritmias, incluyendo extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y de rama izquierda. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo posterior de cardiotoxicidad tardía, rara vez tienen relevancia clínica y, por lo general, no se consideran una indicación para suspender el tratamiento con doxorubicina.

La cardiotoxicidad retardada suele desarrollarse en etapas tardías del tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de finalizar el tratamiento, pero también se han reportado eventos posteriores, varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La miocardiopatía retardada se manifiesta por una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), como taquicardia, disnea, edema pulmonar, edema en zonas declives, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. También se han reportado efectos subagudos como pericarditis/miocarditis. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

La probabilidad de desarrollar deterioro de la función miocárdica, basada en un índice combinado de signos, síntomas y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se estima en un 1-2% con una dosis acumulada total de 300 mg/ m² de doxorubicina, un 3-5% con una dosis de 400 mg/ m², un 5-8% con una dosis de 450 mg/ m² y un 6-20% con una dosis de 500 mg/ m² administrada en un esquema de inyección en bolo cada 3 semanas. En una revisión retrospectiva, se informó que la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva a diversas dosis acumuladas de doxorubicina fue de 5/168 (3%) con una dosis acumulada de 430 mg/ m², de 8/110 (7%) con 575 mg/ m² y de 3/14 (21%) con 728 mg/ m². En un estudio prospectivo de doxorubicina en combinación con ciclofosfamida, fluorouracilo o vincristina en pacientes con cáncer de mama o cáncer de pulmón microcítico, la probabilidad de ICC a diversas dosis acumuladas de doxorubicina fue del 1.5% con 300 mg/ m², del 4.9% con 400 mg/ m², del 7.7% con 450 mg/ m² y del 20.5% con 500 mg/ m². El riesgo de desarrollar ICC aumenta rápidamente con dosis acumuladas totales de doxorubicina superiores a 400 mg/ m².

La cardiotoxicidad puede ocurrir con dosis más bajas en pacientes con irradiación mediastínica/pericárdica previa, uso concomitante de otros fármacos cardiotoxicos, exposición a doxorubicina a edad temprana y edad avanzada. Los datos también sugieren que la cardiopatía preexistente es un cofactor que aumenta el riesgo de cardiotoxicidad por doxorubicina. En estos casos, la cardiotoxicidad puede ocurrir con dosis inferiores a la dosis acumulada recomendada de doxorubicina. Estudios han sugerido que la administración concomitante de doxorubicina y bloqueadores de los canales de calcio o fármacos cardiotoxicos, especialmente aquellos con vidas medias largas, como el trastuzumab, puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad por doxorubicina (Véase precauciones generales, dosis y administración). La dosis total de doxorubicina administrada a cada paciente debe tener en cuenta el tratamiento previo o concomitante con compuestos relacionados, como daunorubicina, idarubicina y mitoxantrona. Aunque no se ha probado formalmente, es probable que la toxicidad de la doxorubicina y otras antraciclinas o antracenodionas sea aditiva. Se puede presentar miocardiopatía o insuficiencia cardíaca congestiva varios meses

o años después de suspender el tratamiento con doxorubicina.

El riesgo de manifestaciones agudas de cardiotoxicidad por doxorubicina en pacientes pediátricos puede ser igual o menor que en adultos. Los pacientes pediátricos parecen tener un riesgo particular de desarrollar toxicidad cardíaca tardía, ya que la miocardiopatía inducida por doxorubicina altera el crecimiento miocárdico a medida que maduran, lo que posteriormente puede conducir al desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva durante la edad adulta temprana. Hasta un 40% de los pacientes pediátricos pueden presentar disfunción cardíaca subclínica y entre un 5% y un 10% pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva en el seguimiento a largo plazo. Esta toxicidad cardíaca tardía puede estar relacionada con la dosis de doxorubicina. Cuanto mayor sea el seguimiento, mayor será el aumento en la tasa de detección. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva inducida por doxorubicina incluye el uso de digitálicos, diuréticos, reductores de carga posteriores como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA), dieta baja en sal y reposo en cama. Dicha intervención puede aliviar los síntomas y mejorar el estado funcional del paciente.

Monitoreo de la Función Cardíaca. El riesgo de insuficiencia cardíaca grave puede reducirse mediante el monitoreo regular de la FEVI durante el tratamiento, con la interrupción inmediata de la doxorubicina al primer signo de deterioro funcional. El método preferido para evaluar la función cardíaca es la FEVI mediante angiografía con radionúclidos de adquisición multipuerta (MUGA) o ecocardiografía (ECO). También se puede realizar un ECG. Una evaluación cardíaca basal con una MUGA o una ecocardiografía es recomendada, especialmente en pacientes con factores de riesgo de aumento de la toxicidad cardíaca. Se deben realizar determinaciones repetidas de la FEVI mediante MUGA o ecocardiografía (ECO), especialmente con dosis acumuladas más altas de antraciclina. La técnica de evaluación debe ser consistente durante el seguimiento. En pacientes con factores de riesgo, en particular con el uso previo de antraciclina o antracenediona, la monitorización de la función cardíaca debe ser especialmente estricta y se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de continuar el tratamiento con doxorubicina en pacientes con deterioro de la función cardíaca.

La biopsia endomiocárdica se reconoce como la herramienta diagnóstica más sensible para detectar la miocardiopatía inducida por antraciclinas; sin embargo, este examen invasivo no se realiza de forma rutinaria. Cambios en el ECG como arritmias, reducción del voltaje del complejo QRS o prolongación del intervalo de tiempo sistólico por encima de los límites normales pueden indicar miocardiopatía inducida por antraciclinas, pero el ECG no es un método sensible ni específico para el seguimiento de la cardiotoxicidad relacionada con antraciclinas.

Los pacientes pediátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad retardada tras la administración de doxorubicina, por lo que se recomienda una evaluación cardíaca de seguimiento periódica para monitorizar esta cardiotoxicidad retardada.

En adultos, una disminución del 10% en la FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad o una FEVI absoluta del 45%, o una disminución del 20% en la FEVI en cualquier nivel es indicativa de deterioro de la función cardíaca. En pacientes pediátricos, el deterioro de la función cardíaca durante o después de la finalización de la terapia con doxorubicina se indica por una caída en el acortamiento fraccional (FS) en un valor absoluto de ≥ 10 unidades percentiles o por debajo del 29%, y una disminución en la FEVI de 10 unidades percentiles o una FEVI por debajo del 55%. En general, si los resultados de las pruebas indican un deterioro de la función cardíaca asociado con la doxorubicina, el beneficio de la terapia continua debe evaluarse cuidadosamente contra el riesgo de producir daño cardíaco irreversible. Se han reportado arritmias agudas potencialmente mortales que ocurren durante o dentro de algunas horas después de la administración de doxorubicina.

Toxicidad hematológica

Al igual que otros agentes citotóxicos, la doxorubicina puede producir mielosupresión. Esta

requiere una monitorización cuidadosa. Se deben evaluar los recuentos totales y diferenciales de leucocitos, eritrocitos y plaquetas antes y durante cada ciclo de tratamiento con doxorubicina. La leucopenia y/o la granulocitopenia (neutropenia) reversibles y dependientes de la dosis son las manifestaciones predominantes de la toxicidad hematológica por doxorubicina y las toxicidades agudas limitantes de las dosis más comunes de este fármaco. Con la pauta posológica recomendada, la leucopenia suele ser transitoria y alcanza su punto más bajo entre 10 y 14 días después del tratamiento, con recuperación que suele producirse al día 21. También pueden presentarse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

La aparición de leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) secundaria se ha reportado con mayor frecuencia en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas (incluida la doxorubicina) y Agentes antineoplásicos que dañan el ADN, en combinación con radioterapia, cuando los pacientes han recibido un pretratamiento intensivo con fármacos citotóxicos o cuando se han intensificado las dosis de antraciclinas. Estos casos suelen tener un período de latencia de 1 a 3 años. La tasa de desarrollo de LMA o SMD secundaria se ha estimado en un análisis de 8563 pacientes con cáncer de mama en etapa temprana tratadas en 6 estudios realizados por el Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de Mama e Intestino (NSABP), incluyendo el NSABP B-15. Los pacientes de estos estudios recibieron dosis estándar de doxorubicina y dosis estándar o intensificadas de quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida (AC), y se les realizó un seguimiento de 61 810 pacientes-año. Entre 4483 pacientes que recibieron dosis convencionales de AC, se identificaron 11 casos de LMA o SMD, con una incidencia de 0.32 casos por 1000 años-paciente (IC del 95 %, 0.16 a 0.57) y una incidencia acumulada a los 5 años del 0.21 % (IC del 95 %, 0.11 a 0.41 %). En otro análisis de 1474 pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento adyuvante con regímenes que contenían doxorubicina en ensayos clínicos realizados en el Centro Oncológico M.D. Anderson de la Universidad de Texas, la incidencia se estimó en un 1.5 % a los 10 años. En ambos casos, las pacientes que recibieron regímenes con dosis más altas de ciclofosfamida, radioterapia o mayores de 50 años presentaron un mayor riesgo de LMA o SMD secundaria.

Los pacientes pediátricos también corren el riesgo de desarrollar LMA secundaria.

Efecto en el lugar de la inyección

La fleboesclerosis puede ser consecuencia de una inyección en un vaso pequeño o de inyecciones repetidas en la misma vena. Seguir los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección.

Extravasación

Tras la administración intravenosa de doxorubicina, puede producirse extravasación con o sin escozor o ardor, incluso si la sangre retorna bien tras la aspiración de la aguja de infusión. Si se presentan signos o síntomas de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la inyección o infusión y reiniciarla en otra vena.

Insuficiencia hepática

Dado que el metabolismo y la excreción de la doxorubicina se producen predominantemente por vía hepatobiliar, la toxicidad de las dosis recomendadas de doxorubicina puede verse aumentada por la insuficiencia hepática; por lo tanto, antes de la dosificación individual, se recomienda evaluar la función hepática mediante pruebas de laboratorio convencionales como SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Efectos inmunosupresores/Mayor susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la doxorubicina, puede provocar infecciones graves o

mortales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que reciben doxorubicina. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Categoría D en el embarazo

La doxorubicina puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. La doxorubicina fue teratógena y embriotóxica a dosis de 0.8 mg/kg/día (aproximadamente 1/13 de la dosis recomendada en humanos sobre la base de la superficie corporal) cuando se administró durante el período de organogénesis en ratas. También se observó teratogenicidad y embriotoxicidad utilizando períodos discretos de tratamiento. El período de gestación de 6 a 9 días fue el más susceptible a dosis de 1.25 mg/kg/día y superiores. Las malformaciones características incluyeron atresia esofágica e intestinal, fistula traqueoesofágica, hipoplasia de la vejiga urinaria y anomalías cardiovasculares. La doxorubicina fue embriotóxica (aumento de las muertes embriofetales) y abortiva a dosis de 0.4 mg/kg/día (aproximadamente 1/14 de la dosis recomendada en humanos sobre la base de la superficie corporal) en conejos cuando se administró durante el período de organogénesis.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se va a utilizar doxorubicina durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar del posible riesgo para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo.

Contiene metilparabeno, puede provocar reacciones alérgicas posiblemente retardadas) y excepcionalmente, broncoespasmo.

Efectos indeseables:

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

Otras reacciones notificadas son:

Cardiotoxicidad: (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Cutánea:

En la mayoría de los casos se presenta alopecia completa reversible.

Se ha notificado hiperpigmentación de los lechos ungueales y los pliegues dérmicos, principalmente en pacientes pediátricos, y onicólisis en algunos casos.

Se ha producido una reacción de recuerdo a la radiación con la administración de doxorubicina.

Puede presentarse erupción cutánea, picazón o fotosensibilidad.

Gastrointestinal:

Las náuseas y los vómitos agudos son frecuentes y pueden ser graves. Esto puede aliviarse con terapia antiemética.

La mucositis (estomatitis y esofagitis) puede ocurrir dentro de los 5 a 10 días posteriores al inicio de la terapia, y la mayoría de los pacientes se recuperan de este evento adverso dentro de otros 5 a 10 días. El efecto puede ser grave, provocando ulceración y representa un sitio de origen para infecciones graves. El régimen de dosificación que consiste en la administración de doxorubicina en tres días consecutivos resulta en una mayor incidencia y gravedad de la mucositis.

Puede ocurrir ulceración y necrosis del colon, especialmente del ciego, lo que provoca sangrado o infecciones graves que pueden ser fatales. Esta reacción se ha reportado en pacientes con leucemia no linfocítica aguda tratados con un tratamiento de 3 días de doxorubicina combinada con citarabina.

Ocasionalmente se han reportado anorexia, dolor abdominal, deshidratación, diarrea e hiperpigmentación de la mucosa oral.

Hematológicas:

(Ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Hipersensibilidad:

Se han reportado ocasionalmente fiebre, escalofríos y urticaria.

Puede ocurrir anafilaxia. Se ha reportado un caso de aparente sensibilidad cruzada a la lincomicina.

Neurológico:

Se ha notificado neurotoxicidad periférica en forma de alteraciones sensoriales y/o motoras locorregionales en pacientes tratados con doxorubicina intraarterial, principalmente en combinación con cisplatino.

Estudios en animales han demostrado convulsiones y coma en roedores y perros tratados con doxorubicina intracarotídea. Se han notificado convulsiones y coma en pacientes tratados con doxorubicina en combinación con cisplatino o vincristina.

Ocular:

Rara vez se presentan conjuntivitis, queratitis y lagrimeo.

Se han notificado malestar general/astenia.

Reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana que reciben terapia adyuvante con doxorubicina: Se recopilieron datos de seguridad de aproximadamente 2300 mujeres que participaron en un ensayo clínico aleatorizado y abierto (NSABP B-15) que evaluó el uso de AC frente a CMF en el tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana con afectación de ganglios linfáticos axilares. En el análisis de seguridad, se combinaron los datos de seguimiento de todas las pacientes que recibieron AC (N = 1492 pacientes evaluables) y se compararon con los datos de las pacientes que recibieron CMF convencional (es decir, ciclofosfamida oral; N = 739 pacientes evaluables). Los eventos adversos más relevantes notificados en este estudio se presentan en la Tabla 1.

Tabla1. Eventos adversos relevantes en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana con afectación de ganglios linfáticos axilares.

	AC*	CMF Convencional
	N=1492	N=739
Administración del tratamiento	3.8	5.5
Número medio de ciclos	5676	4068
Ciclos totales		
Eventos adversos, % de pacientes		
Leucopenia		
Grado 3	3.4	9.4
(1,000- 1,999/mm ³)	0.3	0.3
Grado 4 (<1000/mm ³)		
Trombocitopenia		
Grado 3	0	0.3
(25,000- 49,999/mm ³)	0.1	0
Grado 4 (<25,000/mm ³)		

Shock, sepsis	1.5	0.9
Infección sistémica	2.4	1.2
Nausea y vomito		
Solamente nausea	15.5	42.8
vomito ≤12 horas	34.4	25.2
vomito >12 horas	36.8	12.0
Intratable	4.7	1.6
Alopecia	92.4	71.4
Parcial	22.9	56.3
Completa	69.5	15.1
Pérdida de peso		
5-10%	6.2	5.7
>10%	2.4	2.8
Pérdida de peso		
5-10%	10.6	27.9
>10%	3.8	14.3
Función cardiaca		
Asintomático	0.2	0.1
Transitoria	0.1	0
Sintomático	0.1	0
Muerte relacionada con el tratamiento	0	0

* Incluye datos agrupados de pacientes que recibieron AC solo durante 4 ciclos o que fueron tratados con AC durante 4 ciclos seguidos de 3 ciclos de CMF.

Posología y modo de administración:

Siempre que sea posible, para reducir el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes que reciben doxorubicina tras suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vida media prolongadas como el trastuzumab, el tratamiento con doxorubicina debe retrasarse hasta que los otros agentes hayan desaparecido de la circulación. La precaución en la administración de doxorubicina reducirá la probabilidad de infiltración perivenosa. También puede disminuir la probabilidad de reacciones locales como urticaria y estrías eritematosas.

Tras la administración intravenosa de doxorubicina, puede producirse extravasación con o sin sensación de ardor o escozor, incluso si la sangre retorna bien tras la aspiración de la aguja de infusión. Si se presentan signos o síntomas de extravasación, la inyección o infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Si se sospecha extravasación, puede ser útil la aplicación intermitente de hielo en la zona durante 15 minutos cuatro veces al día durante 3 días. El beneficio de la administración local de fármacos no se ha establecido con claridad. Debido a la naturaleza progresiva de las reacciones de extravasación, se recomienda una observación minuciosa y una consulta con un cirujano plástico. La presencia de ampollas, ulceración o dolor persistente son indicaciones para una cirugía de escisión amplia, seguida

de un injerto de piel de espesor parcial.

El esquema posológico más común cuando se utiliza como agente único es de 60 a 75 mg/m² en una única inyección intravenosa administrada a intervalos de 21 días. La dosis más baja debe administrarse a pacientes con reservas medulares insuficientes debido a la edad avanzada, a tratamientos previos o a infiltración medular neoplásica.

La doxorubicina se ha utilizado simultáneamente con otros agentes quimioterapéuticos aprobados. Existe evidencia de que, en algunos tipos de enfermedad neoplásica, la quimioterapia combinada es superior a los agentes únicos. Los beneficios y riesgos de esta terapia continúan siendo dilucidados. Cuando se utiliza en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, la dosis más común de doxorubicina es de 40 a 60 mg/ m², administrada en una única inyección intravenosa cada 21 a 28 días. En un amplio estudio aleatorizado (NSABP B-15) de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana con afectación de ganglios linfáticos axilares, se administró por vía intravenosa una combinación de AC (doxorubicina 60 mg/ m² y ciclofosfamida 600 mg/ m²) el primer día de cada ciclo de tratamiento de 21 días. Se administraron cuatro ciclos de tratamiento.

Modificaciones de la dosis

Los pacientes del estudio NSABP B-15 podrían tener modificaciones de la dosis de AC hasta el 75 % de las dosis iniciales para fiebre/infección neutropénica. Cuando fue necesario, el siguiente ciclo de tratamiento se retrasó hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) fuera ≥ 1000 células/mm³ y el recuento de plaquetas fuera $\geq 100\,000$ células/mm³ y las toxicidades no hematológicas se hubieran resuelto. La dosis de doxorubicina debe reducirse en caso de hiperbilirrubinemia de la siguiente manera:

Concentración de bilirrubina en plasma (mg/dL)	Reducción de dosis (%)
1.2–3.0	50
3.1–5.0	75

Instrucciones de reconstitución

Se recomienda administrar la doxorubicina lentamente a través de la vía intravenosa de una infusión de cloruro de sodio inyectable o dextrosa al 5% que fluya libremente.

La vía debe estar conectada a una aguja de mariposa, preferiblemente insertada en una vena grande. Si es posible, evite las venas sobre articulaciones o en extremidades con drenaje venoso o linfático comprometido.

La velocidad de administración depende del tamaño de la vena y de la dosis. Sin embargo, la dosis debe administrarse en un plazo no inferior a 3 a 5 minutos. La aparición de estrías eritematosas locales a lo largo de la vena, así como el enrojecimiento facial, pueden indicar una administración demasiado rápida. Una sensación de ardor o escozor puede indicar infiltración perivenosa y, si esto ocurre, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. La infiltración perivenosa puede ser indolora.

La doxorubicina no debe mezclarse con heparina ni fluorouracilo, ya que se ha informado de que estos fármacos son incompatibles y pueden formar precipitados.

Debe evitarse el contacto con soluciones alcalinas, ya que esto puede provocar la hidrólisis de la doxorubicina. Hasta que se disponga de datos específicos de compatibilidad, no se recomienda mezclar la doxorubicina con otros fármacos.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La doxorubicina se metaboliza ampliamente en el hígado. Los cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de la doxorubicina. Las toxicidades asociadas con la doxorubicina, especialmente los eventos hematológicos y gastrointestinales, pueden aumentar cuando se usa en combinación con otros fármacos citotóxicos.

Paclitaxel: Diversos informes en la literatura médica describen un aumento de la cardiotoxicidad cuando se administra doxorubicina conjuntamente con paclitaxel. Dos estudios publicados indican que la administración inicial de paclitaxel en infusión durante 24 horas, seguida de doxorubicina administrada durante 48 horas, resultó en una disminución significativa del aclaramiento de doxorubicina, con episodios de neutropenia y estomatitis más profundos que en la secuencia inversa de administración.

Progesterona: En un estudio publicado, se administró progesterona por vía intravenosa a pacientes con neoplasias malignas avanzadas (ECOG PS < 2) en dosis altas (hasta 10 g durante 24 horas) concomitantemente con una dosis fija de doxorubicina (60 mg/ml) mediante inyección en bolo. Se observó un aumento de la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por doxorubicina.

Verapamilo: Un estudio sobre los efectos del verapamilo en la toxicidad aguda de la doxorubicina en ratones reveló concentraciones máximas iniciales más altas de doxorubicina en el corazón, con una mayor incidencia y gravedad de cambios degenerativos en el tejido cardíaco, lo que resultó en una supervivencia más corta.

Ciclosporina: La adición de ciclosporina a la doxorubicina puede provocar aumentos del AUC tanto para la doxorubicina como para el doxorubicinol, posiblemente debido a una disminución del aclaramiento del fármaco original y a una disminución del metabolismo del doxorubicinol. La literatura sugiere que la adición de ciclosporina a la doxorubicina produce una toxicidad hematológica más profunda y prolongada que la doxorubicina sola. También se han descrito casos de coma y/o convulsiones.

Dexrazoxano: En un estudio clínico con mujeres con cáncer de mama metastásico, el uso simultáneo del cardioprotector dexrazoxano con el inicio de un régimen de fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC) se asoció con una menor tasa de respuesta tumoral. El inicio tardío del tratamiento con dexrazoxano (tras la administración de una dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/ml como componente de FAC) no se asoció con una reducción de la actividad de la quimioterapia. El dexrazoxano solo está indicado para mujeres con cáncer de mama metastásico que hayan recibido una dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/ml y continúen con el tratamiento con doxorubicina.

Citarabina: La colitis necrosante, que se manifiesta con tiflitis (inflamación del ciego), heces con sangre e infecciones graves, a veces mortales, se ha asociado con una combinación de doxorubicina administrada por vía intravenosa rápida diariamente durante 3 días y citarabina administrada por infusión continua diaria durante 7 días o más.

Sorafenib: En estudios clínicos, se observó un aumento del 21 % y del 47 %, sin cambios en el AUC de doxorubicina, con el tratamiento concomitante con sorafenib 400 mg dos veces al día. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Ciclofosfamida: La adición de ciclofosfamida al tratamiento con doxorubicina no afecta la exposición a esta última, pero puede aumentar la exposición a su metabolito, el doxorubicinol. El doxorubicinol solo tiene un 5 % de la actividad citotóxica de la doxorubicina. Se ha informado que el tratamiento concomitante con doxorubicina exacerba la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida. Se ha informado de leucemia mieloide aguda como una segunda neoplasia maligna tras el tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida.

Los informes de la literatura también han descrito las siguientes interacciones medicamentosas: el fenobarbital aumenta la eliminación de doxorubicina; los niveles de

fenitoína pueden disminuir por la doxorubicina; la estreptozocina puede inhibir el metabolismo hepático de la doxorubicina; el saquinavir en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y Etopósido aumentó la toxicidad de la mucosa en pacientes con linfoma no Hodgkin asociado al VIH; y la administración de vacunas vivas a pacientes inmunodeprimidos, incluidos aquellos sometidos a quimioterapia citotóxica, puede ser peligrosa.

Pruebas de laboratorio

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere la observación del paciente y la monitorización periódica de hemogramas completos, pruebas de función hepática y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Pueden presentarse anomalías en las pruebas de función hepática. Al igual que otros fármacos citotóxicos, la doxorubicina puede inducir el síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia en pacientes con tumores de rápido crecimiento. Se deben evaluar los niveles de ácido úrico en sangre, potasio, calcio, fosfato y creatinina tras el tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Categoría de Riesgo D. Se recomienda evitar el uso de Doxorubicina durante el embarazo debido al potencial mutagénico y teratogénico.

Lactancia

Se ha detectado doxorubicina y su principal metabolito, el doxorubicinol, en la leche de al menos una paciente lactante. Debido a la posibilidad de que la doxorubicina cause reacciones adversas graves en los lactantes, se debe recomendar a las madres que suspendan la lactancia durante el tratamiento con doxorubicina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El efecto de la doxorubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria no se ha evaluado sistemáticamente. Aunque debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no se recomienda que se maneje vehículos/maquinas.

Sobredosis:

La sobredosis aguda de doxorubicina potencia los efectos tóxicos de la mucositis, la leucopenia y la trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento del paciente con mielosupresión grave mediante hospitalización, antimicrobianos, transfusiones de plaquetas y tratamiento sintomático de la mucositis. Se puede considerar el uso de factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF).

La dosis acumulada de doxorubicina aumenta el riesgo de miocardiopatía y la consiguiente insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento consiste en un manejo enérgico de la insuficiencia cardíaca congestiva con preparaciones digitálicas, diuréticos y reductores de la poscarga, como los inhibidores de la ECA.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01DB01

Grupo Farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01D: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, L01DB: Antraciclinas y sustancias relacionadas.

Se cree que el efecto citotóxico de la doxorubicina en células malignas y sus efectos tóxicos en diversos órganos están relacionados con la intercalación de bases de nucleótidos y la unión de la doxorubicina a lípidos en la membrana celular. La intercalación inhibe la

replicación de nucleótidos y la acción de las polimerasas de ADN y ARN. La interacción de la doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos escindibles del ADN parece ser un mecanismo importante de la actividad citocida de la doxorubicina.

La unión de la doxorubicina a la membrana celular puede afectar diversas funciones celulares. La reducción enzimática de electrones de la doxorubicina por diversas oxidasas, reductasas y deshidrogenasas genera especies altamente reactivas, incluyendo el radical libre hidroxilo OH•. La formación de radicales libres se ha relacionado con la cardiotoxicidad de la doxorubicina mediante la reducción de Cu (II) y Fe (III) a nivel celular.

Se ha demostrado que las células tratadas con doxorubicina manifiestan los cambios morfológicos característicos asociados con la apoptosis o muerte celular programada. La apoptosis inducida por doxorubicina puede ser un componente integral del mecanismo de acción celular relacionado con los efectos terapéuticos, las toxicidades o ambos.

Estudios en animales han demostrado actividad en diversos tumores experimentales, inmunosupresión, propiedades carcinogénicas en roedores e inducción de diversos efectos tóxicos, incluyendo toxicidad cardíaca retardada y progresiva, mielosupresión en todas las especies y atrofia testicular en ratas y perros.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Estudios farmacocinéticos, determinados en pacientes con diversos tipos de tumores sometidos a terapia con uno o varios agentes, han demostrado que la doxorubicina presenta una disposición multifásica tras la inyección intravenosa. En cuatro pacientes, la doxorubicina ha demostrado una farmacocinética independiente de la dosis en el rango de dosis de 30 a 70 mg/m².

Distribución: La semivida de distribución inicial de aproximadamente 5 minutos sugiere una rápida captación tisular de la doxorubicina, mientras que su lenta eliminación tisular se refleja en una semivida terminal de 20 a 48 horas. El volumen de distribución en estado estacionario oscila entre 809 y 1214 L/m² e indica una amplia captación del fármaco en los tejidos. La unión de la doxorubicina y su principal metabolito, el doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 74 al 76 % y es independiente de la concentración plasmática de doxorubicina hasta 1,1 mcg/ml. La doxorubicina se excretó en la leche de una paciente lactante, con una concentración máxima en la leche a las 24 horas del tratamiento aproximadamente 4.4 veces mayor que la concentración plasmática correspondiente. La doxorubicina fue detectable en la leche hasta 72 horas después del tratamiento con 70 mg/m² de doxorubicina administrados en una infusión intravenosa de 15 minutos y 100 mg/m² de cisplatino en una infusión intravenosa de 26 horas. La concentración máxima de doxorubicinol en la leche a las 24 horas fue de 0.11 mcg/ml. El AUC hasta 24 horas fue de 9 mcg•h/mL, mientras que el AUC de la doxorubicina fue de 5.4 mcg•h/mL. La doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo: La reducción enzimática en la posición 7 y la escisión del azúcar daunosamina producen agliconas que se acompañan de la formación de radicales libres, cuya producción local puede contribuir a la actividad cardiotóxica de la doxorubicina. La disposición del doxorubicinol (DOX-OL) en pacientes está limitada por la velocidad de formación, y su semivida terminal es similar a la de la doxorubicina. La exposición relativa al DOX-OL, es decir, la relación entre el AUC del DOX-OL y el AUC de la doxorubicina, en comparación con la doxorubicina, oscila entre 0.4 y 0.6.

Excreción: El aclaramiento plasmático oscila entre 324 y 809 ml/min/m² y se produce principalmente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente el 40 % de la dosis se excreta en la bilis en 5 días, mientras que solo entre el 5 % y el 12 % del fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina durante el mismo período. En la orina, <3 % de la dosis se recuperó como DOX-OL en 7 días.

El aclaramiento sistémico de la doxorubicina se reduce significativamente en mujeres

obesas con un peso corporal ideal superior al 130 %. Se observó una reducción significativa del aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución en pacientes obesos en comparación con pacientes normales con un peso corporal ideal inferior al 115 %.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Pediátrico: Tras la administración de dosis de 10 a 75 mg/m² de doxorubicina a 60 niños y adolescentes de entre 2 meses y 20 años, el aclaramiento de doxorubicina promedió 1443 ± 114 ml/min/m². Análisis posteriores demostraron que el aclaramiento en 52 niños mayores de 2 años (1540 ml/min/m²) aumentó en comparación con los adultos. Sin embargo, el aclaramiento en lactantes menores de 2 años (813 ml/min/m²) disminuyó en comparación con los niños mayores y se acercó al rango de valores de aclaramiento determinados en adultos.

Geriatría: Si bien se ha evaluado la farmacocinética en sujetos de edad avanzada (≥65 años), no se recomienda ajustar la dosis en función de la edad.

Sexo: Un estudio clínico publicado con 6 hombres y 21 mujeres sin tratamiento previo con antraciclinas informó una mediana de depuración de doxorubicina significativamente mayor en los hombres que en las mujeres (1088 ml/min/m² frente a 433 ml/min/m²). Sin embargo, la semivida terminal de la doxorubicina fue mayor en los hombres que en las mujeres (54 frente a 35 h).

Raza. No se ha evaluado la influencia de la raza en la farmacocinética de la doxorubicina.

Insuficiencia hepática: El aclaramiento de doxorubicina y doxorubicinol se redujo en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No se ha evaluado la influencia de la función renal en la farmacocinética de la doxorubicina.

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

Se deben considerar los procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos contra el cáncer. Se han publicado varias directrices sobre este tema. 1-4 No existe un consenso general sobre la necesidad o la idoneidad de todos los procedimientos recomendados en las directrices. Sin embargo, dada la naturaleza tóxica de esta sustancia, se ofrecen las siguientes recomendaciones de protección:

El personal debe recibir formación sobre las técnicas adecuadas de reconstitución y manipulación.

Las mujeres embarazadas deben evitar trabajar con este medicamento.

El personal que manipule doxorubicina debe usar ropa protectora: gafas protectoras, batas, guantes y mascarillas desechables.

Se debe definir una zona designada para la reconstitución (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo debe protegerse con papel absorbente desechable con reverso de plástico.

Todos los artículos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos los guantes, deben depositarse en bolsas de residuos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura.

Los derrames o fugas deben tratarse con una solución diluida de hipoclorito de sodio (1 % de cloro disponible), preferiblemente mediante remojo, y luego con agua.

Todos los materiales de limpieza deben desecharse como se indicó anteriormente.

En caso de contacto con la piel, lave bien la zona afectada con agua y jabón o con una solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo, no raspe la piel con un cepillo.

En caso de contacto con los ojos, mantenga los párpados hacia atrás y enjuague los ojos afectados con abundante agua durante al menos 15 minutos. Luego, busque atención médica.

Lávese siempre las manos después de quitarse los guantes.

Se debe aconsejar a los cuidadores de pacientes pediátricos que reciben doxorubicina que tomen precauciones (como el uso de guantes de látex) para evitar el contacto con la orina y otros fluidos corporales del paciente durante al menos 5 días después de cada tratamiento.

Preparación de la inyección

El contenido del vial debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables o cloruro de sodio al 0.9 % para infusión intravenosa hasta alcanzar una concentración de solución de 2 mg por mL.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2026.