

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DOXORRUBICINA
Forma farmacéutica:	Inyección IV
Fortaleza:	2 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 5 ó 25 mL. Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro con 5 mL cada uno. Estuche por 12 bulbos de vidrio incoloro con 25 mL cada uno. Estuche por 15 bulbos de vidrio incoloro con 25 mL cada uno. Estuche por 25 bulbos de vidrio incoloro con 5 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTÁTICOS, LA HABANA, CUBA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-246-L01
Fecha de Inscripción:	20 de diciembre de 2016
Composición:	Cada mL contiene: Clorhidrato de doxorubicina 2,0 mg Cloruro de sodio, agua para inyección.
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Leucemia linfoblástica (linfocítica) aguda. Leucemia mieloblástica (mielocítica) aguda. Tumores ginecológicos y genitourinarios, como carcinoma de células transicionales de vejiga, carcinoma de testículo, cáncer de útero, carcinoma ovárico, carcinoma prostático, tumores en las células germinales del ovario. Y cáncer de endometrio. Profilaxis del carcinoma superficial de vejiga. Carcinoma de mama. Carcinoma tiroideo. Tumores sólidos en pediatría, como rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, hepatoma. Carcinoma broncogénico (no de células en avena). Carcinoma gástrico. Carcinoma de cabeza y cuello. Carcinoma cervical. Carcinoma pancreático. Carcinoma hepático. Linfomas malignos, tipo enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. Sarcomas de tejidos blandos.

Sarcomas óseos, tales como sarcoma osteogénico y Sarcoma de Ewing. Mieloma múltiple. Carcinoma nasofaríngeo, Carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma neuroendocrino, timoma, retinoblastoma y sarcoma de Kaposi asociado con VIH. Se usa frecuentemente en regímenes poliquimioterápicos con otros citotóxicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al medicamento. Varicela existente o reciente. Herpes zoster. Pacientes con depresión de la médula ósea (mielodepresión) como resultado de tratamientos anteriores con fármacos citotóxicos o radioterapia. Pacientes ya tratados con dosis acumulativas de doxorubicina u otras antraciclinas. Pacientes con historia previa de cardiopatía, daño hepático severo y presencia de infecciones generalizadas. Embarazo y lactancia

Precauciones:

Debe efectuarse el ECG antes y después de cada ciclo terapéutico, ya que durante el primer ciclo de tratamiento con doxorubicina es importante mantener una atenta y frecuente vigilancia del paciente, por el riesgo de aparición de arritmias graves durante, o unas horas después de la administración del medicamento.

Es necesario realizar control hematológico por las elevadas depresiones de la médula ósea, principalmente leucocitarias. Se recomienda controlar la funcionabilidad hepática con los exámenes normales de laboratorio (SGOT, SGTP, fosfatasa alcalina, bilirrubina, BSF) ya que el empeoramiento en los niveles hepáticos puede aumentar la toxicidad de la doxorubicina.

Se deberá monitorizar el nivel de ácido úrico en sangre del paciente y estar preparado para tomar medidas de apoyo y farmacológicas, en caso de ser necesarias, para la posible hiperuricemia secundaria a lisis rápida de las células neoplásicas.

Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en casos de: niños menores de 2 años y ancianos mayores de 70 años (aumento de la cardiotoxicidad); depresión de la médula ósea; gota; cálculos renales de urato; disfunción hepática; infiltración de células tumorales en la médula ósea.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sustancia de uso delicado que sólo debe ser administrada bajo estricta vigilancia médica.

Es importante ingerir líquidos en abundancia con lo que aumenta la producción de orina, para ayudar a la excreción del ácido úrico.

No debe administrarse por vía intramuscular, intratecal o subcutánea, ya que produce necrosis local de los tejidos.

Puede producir una coloración roja en la orina, hasta 1-2 días después de la administración

Efectos indeseables:

Frecuentes: mielosupresión con leucopenia con nadir entre 10 y 14 días, anemia, trombocitopenia, cambios electrocardiográficos agudos y transitorios, cardiotoxicidad crónica relacionada con la dosis, alopecia completa, amenorrea, oleadas de calor, oligospermia, azoospermia, emesis relacionada con la dosis (alta, si la dosis es mayor que 60 mg/m², moderada si la dosis es entre 20 y 60 mg/m² y baja si la dosis es menor que 20 mg/m²), anorexia, diarrea, mucositis, estomatitis, esofagitis, ulceración y necrosis intestinal y coloración roja de las orinas hasta 2 días después de la administración de la doxorubicina.

Ocasionales: fiebre, escalofríos, urticaria, fleboesclerosis, enrojecimiento facial, hiperpigmentación de la piel y las uñas, fotosensibilidad, hiperuricemia secundaria a la lisis tumoral rápida, particularmente en las leucemias y elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Raras: reacción anafiláctica, arritmia aguda, fenómeno de "recuerdo" en zonas irradiadas previamente, conjuntivitis y lagrimeo, incremento del riesgo de segundos tumores en edades pediátricas fundamentalmente leucemias agudas

Posología y método de administración:

Adultos:

Intravenosa, de 60 a 75 mg por metro cuadrado de superficie corporal repetida cada 21 días.

Intravenosa, de 25 a 30 mg por metro cuadrado de superficie corporal al día durante 2 ó 3 días sucesivos, repetida a intervalos de 3 a 4 semanas, o

Intravenosa, 20 mg por metro cuadrado de superficie corporal una vez a la semana.

Prescripción usual límite para adultos Dosificación total de 550 mg por metro cuadrado de superficie corporal, 450 mg por metro cuadrado de superficie corporal en pacientes que han sido irradiados previamente en el tórax o medicamentos que aumentan la cardiotoxicidad (para disminuir el riesgo de cardiotoxicidad).

Niños:

Intravenosa, 30 mg por metro cuadrado de superficie corporal al día durante 3 días sucesivos cada 4 semanas.

Se debe tener extremo cuidado en la manipulación, en la preparación y en el desecho del material empleado.

Nota: La doxorubicina no debe mezclarse con heparina, dexametasona, fluoruracilo, succinato sódico de hidrocortisona, aminofilina o cefalotina ya que puede formarse un precipitado.

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

En general se recomienda la administración de la dosis normal de doxorubicina cuando los niveles hemáticos de bilirrubina giren en torno a 1, 2-3 mg y la retención de la bromosulfonftaleína (BSF) sea del 9-15 %. Si los niveles de bilirrubinemia y la retención de (BSF) son todavía más elevados, se recomienda la administración de una cuarta parte de la dosis normal.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No deberá administrarse concomitantemente con:

Alopurinol, colchicina, probenecid o sulfipirazona, ya que puede elevarse la concentración de ácido úrico en sangre.

Medicamentos que producen discrasia sanguínea, depresores de la médula ósea, radioterapia ya que puede aumentar los efectos depresores de la médula ósea de estos medicamentos y de la radioterapia.

Ciclofosfamida, dactinomicina, mitomicina o radioterapia en la zona del mediastino, ya que se puede aumentar la cardiotoxicidad.

Daunorrubicina, ya que el uso de doxorubicina en pacientes que se les ha administrado previamente la daunorrubicina aumenta el riesgo de cardiotoxicidad. Medicamentos hepatotóxicos, ya que puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Estreptozocina, ya que puede prolongar la vida media de la doxorubicina.

Vacunas con virus vivos, ya que puede potenciarse la replicación de los virus de las vacunas.

Inductores del citocromo P-450 (ej. rifampicina y barbitúricos, pudiéndose aumentar el metabolismo de la doxorubicina con una posible disminución de su eficacia. Otros inductores del citocromo P-450 (como la cimetidina) pueden disminuir el metabolismo de doxorubicina, con un posible aumento de sus efectos tóxicos

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría de Riesgo D. Se recomienda evitar el uso de Doxorubicina durante el primer trimestre de embarazo debido al potencial mutagénico y teratogénico. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazos.

Lactancia: Se excreta en la leche materna. Se recomienda suspender la lactancia materna durante la administración del fármaco.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no conduzca ni maneje maquinas.

Sobredosis:

La sobredosificación de doxorubicina refuerza los efectos tóxicos de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia. Su tratamiento consiste en la hospitalización del paciente con grave mielosupresión, tratamiento sintomático de mucositis, antibioticoterapia y transfusiones de plaquetas y granulocitos

Propiedades farmacodinámicas:

La doxorubicina es un antibiótico glucósido tipo antraciclina de acción antineoplásica aunque su utilización no es como agente antimicrobiano. Se obtiene a partir de *Streptomyces caesius*.

Mecanismo de acción: Es específico de la fase S del ciclo de división celular, se cree que la inhibición del ADN, ARN y síntesis proteica es la responsable de la mayor parte del efecto citotóxico. Se desconoce el mecanismo exacto de la actividad antineoplásica pero puede que sea el resultado de la intercalación de la antraciclina entre pares de bases adyacentes de la doble hélice del ADN, impidiendo por consiguiente su desdoblamiento para la replicación desorden del molde e interferencia estérica

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

Distribución: No atraviesa la barrera hematoencefálica.

Unión a proteínas: Se une a los tejidos en gran proporción.

Metabolismo: Rápidamente (en 1 hora) en el hígado, y produce un metabolito activo, el adriamicinol. El metabolismo posterior también es hepático.

Vida media:

Doxorubicina: Fase alfa: 0,6 horas.

Fase beta: 16,7 horas.

Metabolitos:

Fase alfa: 3,3 horas.

Fase beta: 31,7 horas.

Eliminación:

Biliar: 50 % inalterado y 23 % como adriamicinol.

Renal: Menos del 10 %, hasta la mitad como metabolitos.

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

El personal capacitado debe manipular el inyectable de doxorubicina en un lugar designado. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente.

Se deben usar guantes y anteojos protectores para evitar que la droga haga contacto accidental con la piel o los ojos.

Se debe tener extremo cuidado, evitando la inhalación de partículas y la exposición de la piel a la doxorubicina. Todo polvo o solución de doxorubicina que llegue a tener contacto con la piel o con las mucosas debe eliminarse perfectamente lavando con agua y jabón.

Cualquier escozor puede ser tratado con una crema emoliente.

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por personal embarazado.

Cualquier material derramado o de desecho debe ser destruido por incineración

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2017.