

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DOXTIE® (clorhidrato de doxorubicina)
Forma farmacéutica:	Liofilizado para inyección por infusión IV
Fortaleza:	50 mg/bulbo
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ.S.A., La Habana, Cuba
Fabricante, país:	1-LABORATORIOS KEMEX S.A., Buenos Aires, Argentina. Fabricación y acondicionamiento primario 2- BIOPROFARMA BAGÓ S.A., Buenos Aires, Argentina. Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-04-194-L01
Fecha de Inscripción:	12 de octubre de 2004
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Clorhidrato de doxorubicina	50,0 mg
Lactosa monohidratada	
Manitol	
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 36 meses. Producto reconstituido: 48 horas(1) / 24 horas (2)
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C (1). Almacenar por debajo de 30 °C. (2)

Indicaciones terapéuticas:

Doxtie® está indicado en el tratamiento de:

Leucemia linfocítica aguda;

Leucemia mielocítica aguda;

Carcinoma de vejiga, mama, ovario, tiroides, pulmón, gástrico;

Neuroblastoma;

Tumor de Wilms,

Tumores de las células germinales de ovario;

Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin;

Sarcoma de partes blandas;

Osteosarcomas.

Contraindicaciones:

Debe considerarse la relación riesgo-beneficio cuando existan las siguientes situaciones clínicas:

Depresión de la médula ósea.

Varicela en curso o reciente (incluyendo exposición reciente)

Herpes zóster.

Enfermedad cardíaca (puede haber cardiotoxicidad a bajas dosis acumuladas).

Deterioro de la funcionalidad hepática en pacientes con excreción lenta. Se recomienda reducir la dosis a la mitad de la dosis normal en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/100 ml, se recomienda un cuarto de la dosis en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica por encima de 3 mg/100 ml.

Sensibilidad a la doxorubicina.

Infiltración de células tumorales de la médula ósea.

Precauciones:

La literatura indica que se ha reportado un caso de sensibilidad cruzada con lincomicina.

Doxtie® es una droga antineoplásica citotóxica, y como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en el manejo de este fármaco. Se recomienda el uso de guantes y barbijo. Si la solución de Doxtie® contacta la piel o mucosas se debe lavar inmediatamente con agua y jabón.

Ya que se trata de una droga citotóxica, se recomienda la implementación de normas adecuadas para el descarte del material empleado en la preparación y administración de las diluciones de Doxtie®, como guantes, agujas, jeringas, viales y medicación no utilizada.

Interacciones

Se han observado interacciones con las siguientes drogas: ciclosporina puede inducir un estado de coma y/o convulsiones; fenobarbital aumenta la eliminación de doxorubicina; los niveles de fenitoína pueden verse disminuidos por efecto de la doxorubicina; estreptozocina puede inhibir el metabolismo hepático.

Test de laboratorio

Se recomienda la observación del paciente y monitoreo del recuento de células sanguíneas, función hepática y fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. Tal como con otros citostáticos puede producir el "síndrome de lisis tumoral" e hiperuricemia en pacientes con tumores de rápido crecimiento. En pacientes bajo tratamiento antineoplásico, especialmente con agentes alquilantes, puede haber supresión gonadal, provocando amenorrea o azoospermia. En general, estos efectos parecen estar relacionados a la dosis y la duración del tratamiento y pueden ser irreversibles. La doxorubicina afecta la función gonadal pero tiene un efecto más débil sobre humanos que el observado en experimentos con ratones.

Embarazo

Hay estudios que indican que la doxorubicina puede cruzar la placenta en seres

humanos. En general se recomienda evitar el uso de antineoplásicos durante el primer trimestre de embarazo. Los efectos adversos que puede sufrir el feto son los mismos observados en adultos.

Las mujeres en edad fértil deben ser alertadas de este riesgo para evitar el embarazo durante la terapia con Doxtie®.

Se ha observado que la doxorubicina es embriotóxica y teratogénica en ratas y embriotóxica y abortiva en conejos.

Lactancia

No se recomienda el amamantamiento mientras se administra doxorubicina debido a su riesgo potencial en los niños (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad).

Puede haber mayor frecuencia de cardiotoxicidad en niños menores de dos años de edad y en personas mayores de 70 años. Asimismo debe tenerse precaución en pacientes con una reserva inadecuada de médula ósea debido a la edad. Trastornos bucodentales

Los efectos depresores de la médula ósea por parte de la doxorubicina pueden provocar una mayor incidencia de infecciones microbianas, retardo en la cicatrización, y sangrado gingival. Siempre que sea posible, conviene completar el tratamiento dental antes de iniciar la terapia o postergarlo hasta que el recuento sanguíneo se encuentre dentro de los valores normales. Los pacientes deben recibir información acerca de una adecuada higiene dental durante el tratamiento con Doxtie®, incluyendo el uso adecuado de cepillos dentales, escarbadientes e hilo dental.

La doxorubicina causa estomatitis asociada con considerable malestar.

Interacciones con otras drogas

Combinaciones que contengan alguno de los siguientes medicamentos pueden interactuar con la doxorubicina, dependiendo de la cantidad presente:

Probenecid,

Sulfinpirazona (la doxorubicina puede aumentar la concentración sérica de ácido úrico, puede ser necesario un ajuste en la dosis de agentes antigotosos para controlar la hiperuricemia y la gota, se prefiere el alopurinol para prevenir o revertir la hiperuricemia inducida por la doxorubicina debido al riesgo de nefropatía por ácido úrico),

Depresores de la médula ósea,

Daunorubicina,

Vacunas a virus vivos.

Los mecanismos de defensa normales, pueden estar disminuidos por el tratamiento con doxorubicina. La aplicación en forma concomitante de vacunas a virus vivos puede aumentar los efectos adversos de la vacuna y/o puede disminuir la respuesta inmunológica del huésped a la vacuna. Los primeros efectos pueden deberse al aumento de la replicación viral. La inmunización de estos pacientes debe llevarse a cabo con una estricta vigilancia, después de analizar el estado inmunológico de este, y con el consentimiento del médico a cargo del tratamiento. El tiempo de recuperación del estado inmunológico varía entre tres meses y un año. Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas a virus vivos hasta tres meses después de la última quimioterapia. Además, la inmunización con vacuna oral a poliovirus debe posponerse en la persona en contacto cercano con el paciente, especialmente familiares.

Advertencias especiales y precauciones de uso: Se debe prestar especial atención a la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina. Puede haber toxicidad miocárdica irreversible, poniendo en riesgo la vida del paciente debido a que la terapia con doxorubicina puede desencadenar una falla cardíaca congestiva incluso meses o años después de haber terminado el tratamiento. La probabilidad de que haya deterioro de la función miocárdica se estima en 1 a 2%, basado en una combinación de signos, síntomas y en la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, con una dosis acumulada de 400 mg/m². Esta probabilidad aumenta a 5 a 8% con una dosis total o acumulada de 450 mg/m² y 6 a 20% con una dosis de 500 mg/m² en bolo una vez cada tres semanas.

Puede existir cardiotoxicidad con dosis menores en pacientes con irradiación previa del mediastino, terapia concomitante con ciclofosfamida y edad avanzada. Hay datos que también sugieren que la preexistencia de enfermedad cardíaca es un factor que incrementa el riesgo de cardiotoxicidad por parte de la doxorubicina. En esos casos, la toxicidad cardíaca puede ocurrir a dosis menores que la respectiva dosis acumulada recomendada. Hay estudios que han sugerido que la administración concomitante de doxorubicina y agentes bloqueantes de los canales de calcio pueden aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. La dosis total acumulada de doxorubicina administrada a un paciente también debe tener en cuenta terapia previa o concomitante con compuesto relacionado como daunorrubicina, idarrubicina y mitoxantrona.

El riesgo de falla cardíaca congestiva y otras manifestaciones agudas de cardiotoxicidad de doxorubicina en niños puede ser igual o menor que en adultos. Parece ser que los niños pueden ser iguales o menores que en adultos. Parece ser que los niños están frente a un riesgo particular de desarrollar cardiotoxicidad retardada, en los casos en que la doxorubicina indujo cardiomiopatía al alterar el crecimiento miocárdico. Cerca de un 40% de los niños pueden tener una disfunción cardíaca subclínica y 5 a 10% de los niños pueden desarrollar falla cardíaca congestiva. Esta toxicidad cardíaca puede estar relacionada a la dosis de doxorubicina. El tratamiento de la falla cardíaca congestiva inducida por la doxorubicina incluye el uso de digitálicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I, dieta hiposódica y reposo. De esta manera se pueden aliviar los síntomas y mejorar el estado general del paciente.

En pacientes adultos, puede ocurrir toxicidad cardíaca severa precipitadamente sin antecedentes de cambios en el ECG. La cardiomiopatía inducida por las antraciclinas está asociada generalmente con cambios histopatológicos en la biopsia endomiocárdica muy característicos, y por una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda con relación a los valores de base pretratamiento, cuando ésta se mide por medio de una angiografía de radionucleídos y/o con un ecocardiograma. Sin embargo, no se ha demostrado que el monitoreo de la fracción de eyección predecirá cuando los pacientes se están aproximando a la máxima dosis acumulada tolerada de doxorubicina. Debe monitorearse cuidadosamente el funcionamiento cardíaco durante el tratamiento para minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca (ECG, ecocardiograma), especialmente en pacientes con factores de riesgo como por ejemplo, enfermedad cardíaca preexistente, irradiación del mediastino, o terapia concurrente con ciclofosfamida.

Existen datos que indican que pueden aparecer arritmias con riesgo para la vida del paciente durante o a las pocas horas luego de la administración de doxorubicina. Hay una elevada incidencia de depresión de la médula ósea, principalmente de leucocitos, que requiere un atento monitoreo hematológico. A las dosis recomendadas, la leucopenia es generalmente transitoria, alcanzando su menor valor a los 10 a 14 días después del tratamiento, recuperándose aproximadamente a los 21 días de tratamiento. Con dosis adecuadas de Doxtie® se puede esperar un recuento de glóbulos blancos de 1000/mm³ durante el tratamiento. Se recomienda también el recuento de glóbulos rojos y plaquetas debido a que pueden estar disminuidos. La toxicidad hematológica puede provocar una severa mielosupresión ocasionando una superinfección o hemorragia.

La doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerígenas. Se ha

reportado exacerbación de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y aumento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina.

Se ha observado incremento de la toxicidad al miocardio, mucosas, piel e hígado inducida por radiación con la administración de doxorubicina. Debido a que el metabolismo y excreción de la doxorubicina se lleva a cabo por la vía

hepatobiliar, puede verse aumentada la toxicidad a las dosis recomendadas por deterioro de la función hepática, por lo tanto, se recomienda una evaluación de la función hepática usando análisis convencionales de laboratorio como ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Efectos indeseables:

Muchos efectos adversos de la terapia con antineoplásicos son inevitables y son consecuencia de la acción farmacológica de la medicación. Algunos de estos (por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia) son, en realidad, usados como parámetros de ayuda en la dosificación individual.

Se ha asociado una colitis necrotizante (inflamación cecal, sangre en heces, infecciones severas y a veces fatales) con una combinación de doxorubicina y citarabina.

Las reacciones adversas de incidencia más frecuente incluyen: leucopenia o infección, estomatitis o esofagitis.

Nota: con leucopenia, el nadir en el recuento de leucocitos ocurre 10 a 14 días después del tratamiento, la recuperación ocurre generalmente dentro de los 21 días.

La estomatitis o esofagitis ocurre 5 a 10 días después de la administración del medicamento. Puede ser severa y provocar ulceración. Es más severa aun cuando las dosis se administran durante 3 días sucesivos.

Las reacciones adversas de incidencia menos frecuente incluyen:

Cardiotoxicidad: generalmente como falla congestiva. La incidencia de cardiotoxicidad es más frecuente en pacientes que reciben una dosis total de 550 mg/m² ó 400 mg/m² en pacientes que han recibido irradiación torácica previa o medicamentos que aumentan la cardiotoxicidad, ésta cardiotoxicidad puede ser más frecuente en pacientes con historia de enfermedad cardíaca o irradiación del mediastino. Puede ser también más frecuente en niños menores de 2 años y en ancianos. La cardiotoxicidad suele aparecer dentro de 1 a 6 meses luego de iniciada la terapia. Se ha reportado cardiomiopatía asociada con una reducción persistente del voltaje en la onda QRS, prolongación del intervalo sistólico y reducción de la fracción de eyección. Puede aparecer repentinamente y puede no detectarse por medio de un ECG de rutina. Puede ser irreversible, pero responde al tratamiento si se lo detecta tempranamente. Se han reportado arritmias agudas graves durante o dentro de un periodo de horas luego de la administración de doxorubicina.

Extravasación, celulitis o necrosis tisular, ulceración gastrointestinal.

Hiperuricemia o nefropatía con elevación de ácido úrico que ocurre más comúnmente durante el inicio del tratamiento de pacientes con leucemia o linfoma, como resultado de una rápida ruptura celular que conduce a concentraciones séricas elevadas de ácido úrico.

Reacción local que puede indicar una administración intravenosa excesivamente rápida.

Fleboesclerosis: ocurre especialmente cuando se usan venas pequeñas o se usa una

misma vena en repetidas ocasiones.

Puede haber eritema postirradiación si el paciente ha recibido terapia radiante previa, puede haber dermatitis severa y/o mucositis en el área irradiada con el uso repetido de esta medicación.

Trombocitopenia.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIÓN EN LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios a largo plazo que evalúen el potencial carcinogénico de la doxorubicina. Esta droga y los compuestos relacionados con la misma, han mostrado tener propiedades mutagénicas y carcinogénicas cuando fueron analizadas en modelos experimentales (sistemas bacterianos, células de mamíferos en cultivo y el test de ratas hembras de Sprague-Dawley). No se ha evaluado en forma adecuada los posibles efectos adversos sobre la fertilidad en seres humanos o sobre modelos animales experimentales. Sin embargo, se ha observado atrofia testicular en ratas y perros.

Se ha reportado, en forma infrecuente, la aparición de leucemia no linfocítica en pacientes que recibieron esquemas de poliquimioterapia, donde la doxorubicina formaba parte. Sin embargo el rol de la doxorubicina no ha sido aclarado. Los pacientes pediátricos que reciban doxorubicina y otros inhibidores de la topoisomerasa II, tienen un riesgo aumentado de desarrollar leucemia mielógena y otras neoplasias. Se desconoce la probabilidad de presentar estas complicaciones con el uso de doxorubicina.

Posología y método 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/o daunorrubicina.

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 en una solución de cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%

(en un período no menor a los 3 a 5 minutos). En lo posible hay que evitar las venas en los pliegues o en extremidades con compromiso en el drenaje venoso o linfático.

Dosis en adultos

Infusión intravenosa de 60 a 75 mg/m² de superficie corporal, repetida cada 21 días ó 25 a 30 mg/m² de superficie corporal por día durante dos o tres días sucesivos, repetir cada tres a cuatro semanas ó 20 mg/m² una vez por semana. La dosis total acumulada puede ser de 550 mg/m², ó 400 mg/m² en pacientes que han recibido previamente irradiación en el tórax o medicamentos que aumentan la cardiotoxicidad.

El uso semanal de doxorubicina, se asocia a un menor riesgo de cardiotoxicidad y de toxicidad hematológica

Dosis pediátrica

Infusión intravenosa de 30 mg/m² por día en tres días sucesivos cada cuatro semanas. Debe tenerse precaución de evitar la extravasación durante la administración intravenosa debido al riesgo de ulceración severa y necrosis. El enrojecimiento facial indica una inyección demasiado rápida del medicamento. Si ocurriera extravasación durante la administración intravenosa, como se indica por la hinchazón en el lugar de

inyección y ardor local o picazón (también puede ser indolora), debe interrumpirse inmediatamente la inyección o infusión, completándose la dosis en otra vena. No se recomienda la infiltración local de antídotos. Se recomienda el uso de hielo y elevar la extremidad para reducir la inflamación. Puede ser necesaria la intervención quirúrgica del área involucrada.

También se ha administrado por vía intrarterial y como instilación tópica en la vejiga. Debido a que causará necrosis tisular local, la doxorubicina no debe administrarse en forma intramuscular o subcutánea.

Combinación de quimioterapia

Doxie® puede usarse en combinación con otros agentes quimioterápicos en varios regímenes de dosificación. Como resultado, se puede alterar la incidencia y/o severidad de los efectos adversos pudiendo usarse diferentes dosis (generalmente reducidas). Por ejemplo, la doxorubicina es parte de las siguientes combinaciones quimioterápicas:

Doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina.

Ciclofosfamida y doxorubicina.

Doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona.

Doxorubicina y carmustina.

Ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo.

Ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato y procarbazona.

Lomustina, doxorubicina y vinblastina.

Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

Ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina.

Ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino.

Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dacarbazina.

Fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

Metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida y lomustina.

Dactinomicina, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida.

Doxorubicina y cisplatino.

Doxorubicina, vincristina y prednisona.

Doxorubicina y citarabina.

Doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

Vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y metotrexato.

Se recomienda el siguiente ajuste en la dosis en situaciones de hiperbilirrubinemia:

BILIRRUBINA (mg/ml)	REDUCCIÓN DE DOSIS (%)
1,2 - 3,0	50
3,1 - 5,0	75

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Combinaciones que contengan alguno de los siguientes medicamentos pueden interactuar con la doxorrubicina, dependiendo de la cantidad presente:

Probenecid,

Sulfinpirazona (la doxorrubicina puede aumentar la concentración sérica de ácido úrico, puede ser necesario un ajuste en la dosis de agentes antigotosos para controlar la hiperuricemia y la gota, se prefiere el alopurinol para prevenir o revertir la hiperuricemia inducida por la doxorrubicina debido al riesgo de nefropatía por ácido úrico),

Depresores de la médula ósea,

Daunorrubicina,

Vacunas a virus vivos.

Los mecanismos de defensa normales, pueden estar disminuidos por el tratamiento con doxorrubicina. La aplicación en forma concomitante de vacunas a virus vivos puede aumentar los efectos adversos de la vacuna y/o puede disminuir la respuesta inmunológica del huésped a la vacuna. Los primeros efectos pueden deberse al aumento de la replicación viral. La inmunización de estos pacientes debe llevarse a cabo con una estricta vigilancia, después de analizar el estado inmunológico de este, y con el consentimiento del médico a cargo del tratamiento. El tiempo de recuperación del estado inmunológico varía entre tres meses y un año. Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas a virus vivos hasta tres meses después de la última quimioterapia. Además, la inmunización con vacuna oral a poliovirus debe posponerse en la persona en contacto cercano con el paciente, especialmente familiares.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Hay estudios que indican que la doxorrubicina puede cruzar la placenta en seres humanos. En general se recomienda evitar el uso de antineoplásicos durante el primer trimestre de embarazo. Los efectos adversos que puede sufrir el feto son los mismos observados en adultos.

Las mujeres en edad fértil deben ser alertadas de este riesgo para evitar el embarazo durante la terapia con Doxtie®.

Se ha observado que la doxorrubicina es embriotóxica y teratogénica en ratas y embriotóxica y abortiva en conejos.

Lactancia

No se recomienda el amamantamiento mientras se administra doxorubicina debido a su riesgo potencial en los niños (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad).

Puede haber mayor frecuencia de cardiotoxicidad en niños menores de dos años de edad y en personas mayores de 70 años. Asimismo debe tenerse precaución en pacientes con una reserva inadecuada de médula ósea debido a la edad. Trastornos bucodentales

Los efectos depresores de la médula ósea por parte de la doxorubicina pueden provocar una mayor incidencia de infecciones microbianas, retardo en la cicatrización, y sangrado gingival. Siempre que sea posible, conviene completar el tratamiento dental antes de iniciar la terapia o postergarlo hasta que el recuento sanguíneo se encuentre dentro de los valores normales. Los pacientes deben recibir información acerca de una adecuada higiene dental durante el tratamiento con Doxtie®, incluyendo el uso adecuado de cepillos dentales, escarbadientes e hilo dental.

La doxorubicina causa estomatitis asociada con considerable malestar.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo que evalúen el potencial carcinogénico de la doxorubicina. Esta droga y los compuestos relacionados con la misma, han mostrado tener propiedades mutagénicas y carcinogénicas cuando fueron analizadas en modelos experimentales (sistemas bacterianos, células de mamíferos en cultivo y el test de ratas hembras de Sprague-Dawley). No se ha evaluado en forma adecuada los posibles efectos adversos sobre la fertilidad en seres humanos o sobre modelos animales experimentales. Sin embargo, se ha observado atrofia testicular en ratas y perros.

Se ha reportado, en forma infrecuente, la aparición de leucemia no linfocítica en pacientes que recibieron esquemas de poliquimioterapia, donde la doxorubicina formaba parte. Sin embargo el rol de la doxorubicina no ha sido aclarado. Los pacientes pediátricos que reciban doxorubicina y otros inhibidores de la topoisomerasa II, tienen un riesgo aumentado de desarrollar leucemia mielógena y otras neoplasias. Se desconoce la probabilidad de presentar estas complicaciones con el uso de doxorubicina

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado.

Sobredosis:

Una sobredosis de Doxtie® aumenta el efecto tóxico y consecuentemente mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda se corresponde con el de un paciente severamente mielosuprimido, lo cual implica hospitalización, terapia antimicrobiana, transfusiones de plaquetas y tratamiento sintomático de la mucositis. Ante este cuadro puede considerarse el uso de factores estimulantes hematopoyéticos (GM-CSF, G-CSF).

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los centros de toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01DB01.

Grupo farmacoterapéutico: Antraciclinas y sustancias relacionadas.

Acción farmacológica

La doxorubicina es una antraciclina glicosídica, se clasifica dentro de los antibióticos pero no se usa como agente antimicrobiano. La doxorubicina es específica para la fase S del ciclo celular. Su efecto antineoplásico puede involucrar unión al ADN intercalándose entre las bases, inhibiendo la síntesis de ADN y ARN al impedir la replicación del ADN y la actividad de ambas polimerasas. La interacción de la doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos clivables de ADN parece ser un importante mecanismo de la

actividad de la doxorubicina. Esta droga, se une además a los lípidos de la membrana celular, afectando de esta manera varias funciones celulares. La reducción enzimática de la doxorubicina por medio de varias oxidasas, reductasas y deshidrogenasas genera especies altamente reactivas incluyendo el radical libre hidroxilo. Se ha implicado la formación de radicales libres en la cardiotoxicidad de la doxorubicina por medio de la reducción de Cu (II) y Fe (III) a nivel celular.

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

La doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se une en gran medida a los tejidos. Su biotransformación hepática es rápida dentro de la hora de administrada y produce un metabolito activo, el doxorubicinol. El metabolismo posterior también es hepático.

La vida media de la doxorubicina en la fase alfa es de 0,6 horas y en la fase beta es de 16,7 horas. Los metabolitos tienen una vida media en la fase alfa de 3,3 horas y en beta de 31,7 horas.

La eliminación se efectúa por vía biliar sin cambios en un 50% y transformado en doxorubicinol en un 23%. Menos de un 10% se elimina por riñón y hasta un 50% como metabolitos.

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

Manipulación de los Citostáticos

Para todos los procedimientos que comprendan la manipulación de compuestos citotóxicos se recomiendan guantes quirúrgicos desechables de látex. No deben emplearse guantes de cloruro de polivinilo (PVC) ya que algunos tipos son permeables a ciertos preparados.

Los guantes deben cambiarse de modo rutinario aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con agentes citotóxicos. Después de una contaminación manifiesta los guantes deben ser inmediatamente desechados.

Debe utilizarse ropa de protección para todos los procedimientos que incluyen la preparación y eliminación de agentes citotóxicos. La ropa debe ser sin aberturas delanteras, con manga larga y puños cerrados (elásticos o de punto).

Toda la ropa potencialmente contaminada no debe emplearse fuera del área de trabajo.

Las manos deben lavarse a fondo antes de la colocación de los guantes y después de quitarse los mismos.

Debe tenerse cuidado en evitar pinchazos en los guantes y posibles autoinoculaciones.

Los viales deben llevarse a la presión ambiente con ayuda de un filtro hidrofóbico.

Antes de abrir las ampollas debe tenerse cuidado en asegurarse que no queda líquido en la parte superior de las mismas. Para reducir la formación de aerosoles debe colocarse alrededor del cuello de la ampolla una esponja de gasa humedecida con alcohol.

Cuando se manipulan viales sellados, la medida final del compuesto debe llevarse a cabo antes de sacar la aguja del tapón del vial y después de haberse equilibrado adecuadamente la presión.

Los agentes citotóxicos que se manejan en el área de tratamiento deben estar etiquetados adecuadamente (por ejemplo "Quimioterapia: utilizar adecuadamente").

Procedimientos de eliminación

Colocar los materiales contaminados en recipientes estancos y a prueba de perforaciones, adecuadamente identificados como residuos peligrosos.

Los residuos de compuestos citotóxicos deben transportarse de acuerdo con procedimientos establecidos para el material contaminado.

Los métodos más conocidos para su eliminación son:

Mediante incineración a altas temperatura considerada suficiente por la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), para la destrucción de compuestos orgánicos.

Otro método de eliminación es enterrándolos en un vertedero de residuos peligrosos debidamente autorizado por la Entidad correspondiente.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2018.