



## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxorubicina Sandoz EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Doxorubicina 0,2%, solución inyectable, contiene clorhidrato de doxorubicina, 2mg/ml.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### a. Indicaciones terapéuticas

En combinación con otros fármacos antineoplásicos, la doxorubicina se usa para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, excepto la leucemia linfática aguda de bajo riesgo para niños, leucemia mieloide aguda, linfomas de Hodgkin y no Hodgkinianos, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de los tejidos blandos en adultos, carcinoma de mama metastásico, carcinoma gástrico, cáncer de pulmón de las células pequeñas, neuroblastoma, tumor de Wilms y carcinoma de la vejiga.

La doxorubicina puede usarse intravesicalmente como agente único para el tratamiento y la profilaxis del carcinoma superficial de la vejiga.

#### b. Posología y forma de administración

La dosis depende del tipo de tumor, la función hepática y la quimioterapia concurrente. No debe superarse la dosis máxima acumulativa de 550mg/m<sup>2</sup>.

La dosis recomendada normalmente como agente único es de 60-75mg/m<sup>2</sup> por inyección intravenosa, una vez cada tres semanas. Otra alternativa es una dosis de 20mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, durante tres días consecutivos, una vez cada tres semanas.

La dosis debe reducirse cuando se combine con otros fármacos citostáticos. Si un paciente ha recibido radiación mediastínica, padece enfermedades cardíacas concomitantes o también está siendo tratado con otros oncolíticos cardiotoxicos, no antraciclina, se recomienda una dosis acumulativa máxima de 450mg/m<sup>2</sup>. Si la bilirrubina es elevada, la dosis de doxorubicina debe reducirse de la forma siguiente: para bilirrubina en suero de 12 a 30 mg, administrar una cuarta parte de la dosis normal.

En general, los trastornos de la función renal no exigen una reducción de la dosis. La doxorubicina no debe administrarse por vía intramuscular ni subcutánea. Es preferible hacer la administración intravenosa a través de una infusión intravenosa continua, que dure de tres a cinco minutos.

En pacientes con riesgo de cardiotoxicidad elevado debe considerarse un tratamiento mediante infusión continuada durante 24 horas, en vez de una inyección bolo. De esta forma, la cardiotoxicidad puede ser menos frecuente, sin que se reduzca la eficacia terapéutica. En estos pacientes, hay que medir la fracción de eyección antes de cada administración.

#### CORREO ELECTRÓNICO

[sugerencias\\_ft@aemps.es](mailto:sugerencias_ft@aemps.es)

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

### **Posología en niños**

Cuando se emplea la doxorubicina como agente único, se recomienda una dosis de 75-90mg/m<sup>2</sup>. Hay que prever mielotoxicidad, con el punto culminante a los 10-12 días desde el inicio del tratamiento, pero que normalmente va seguida por una rápida recuperación gracias a la gran reserva de médula ósea de los niños en comparación con los adultos.

La doxorubicina puede administrarse por inyección bolo intravenosa o como infusión continua. La inyección bolo causa concentraciones máximas en plasma más altas y, por lo tanto, probablemente es más cardiotóxica. El riesgo de cardiomiopatía aumenta a dosis acumulativas superiores a 550mg/m<sup>2</sup>. La administración de doxorubicina debe controlarse mediante electrocardiograma, ecocardiograma y curva del pulso en la carótida: cuando el voltaje de la onda QRS desciende en un 30% o cuando hay un acortamiento fraccional del 5% se recomienda interrumpir el tratamiento. En caso de enfermedad cardíaca existente o anterior radioterapia del corazón, hay que evitar dosis acumulativas de más de 400mg/m<sup>2</sup>.

En combinación con otros oncolíticos, se administran dosis de 50-75 mg/m<sup>2</sup>. La mielosupresión puede ser más pronunciada debido a los efectos aditivos de los fármacos.

### **Posología en carcinoma superficial de la vejiga y carcinoma de la vejiga “in situ”**

La dosis recomendada es de 50 mg en 50 ml de solución normal, administrada a través de un catéter estéril. Inicialmente, esta dosis se administra semanalmente y, más adelante, mensualmente. Todavía no se ha determinado la duración óptima del tratamiento, que va de los 6 a los 12 meses.

Las limitaciones referentes a la dosis acumulativa máxima, como con la administración intravenosa, no se aplican a la administración intravesical, ya que la absorción sistémica de doxorubicina es insignificante.

### **c. Contraindicaciones**

Mielosupresión, enfermedad cardíaca preexistente y tratamiento previo con dosis acumulativas completas de doxorubicina u otras antraciclinas.

La doxorubicina no debe usarse intravesicalmente para el tratamiento del carcinoma de la vejiga en pacientes con estenosis uretral que no puedan ser cateterizados.

### **d. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Las náuseas, vómitos y mucositis son a menudo graves y deben tratarse adecuadamente. La doxorubicina no debe administrarse por vía intramuscular ni subcutánea.

La extravasación produce una necrosis grave y progresiva de los tejidos. Si se produce extravasación, la inyección debe interrumpirse inmediatamente y empezarse de nuevo en otra vena. Se ha informado sobre la inundación con solución salina normal, la infiltración local con corticosteroides o solución de carbonato ácido de sodio (8,4%) y la aplicación de dimetilsulfóxido, con resultados de eficacia variable. Deberá pedirse la opinión a un experto en cirugía plástica y considerar una extensa escisión del área afectada.

Superar la dosis máxima acumulativa de 550mg/m<sup>2</sup> aumenta el riesgo de cardiomiopatía grave, irreversible y resistente a la terapia y la consiguiente insuficiencia cardíaca congestiva. La edad por encima de los 70 años o por debajo de los 15 debe considerarse un factor de riesgo, así como la enfermedad cardíaca concomitante. Además, pueden producirse cambios en el electrocardiograma, incluida una reducción del voltaje de la onda QRS y una prolongación del intervalo sistólico, y la fracción de eyección puede reducirse.

En pacientes tratados anteriormente con otras antraciclinas o con ciclofosfamida, mitomicina C o dacarbazina y en pacientes que han recibido radioterapia en la zona mediastínica, la cardiotoxicidad puede producirse a dosis más bajas que el límite acumulativo recomendado.



Se ha informado sobre la aparición de arritmias agudas graves durante la administración de doxorubicina o al cabo de pocas horas.

Hay que analizar la función cardíaca antes, durante y después de la terapia con doxorubicina, por ejemplo, mediante electrocardiograma, ecocardiograma o determinación de la fracción de eyección.

La alta incidencia de depresión de la médula ósea exige un cuidadoso control hematológico. La terapia con doxorubicina no debe iniciarse ni continuarse cuando los recuentos de granulocitos polinucleares está por debajo de  $2000/\text{mm}^3$ , excepto en el tratamiento de la leucemia aguda, caso en que pueden aplicarse límites más bajos.

La función hepática debe analizarse antes de la terapia y durante la misma.

La doxorubicina puede inducir hiperuricemia. Debe controlarse el nivel de ácido úrico; hay que determinar la entrada de líquido suficiente (con un mínimo diario de  $3 \text{ l/m}^2$ ). Si es necesario, puede administrarse un inhibidor xantina-oxidasa (alopurinol).

Deben tomarse medidas contraceptivas eficaces a lo largo del periodo de terapia con doxorubicina y, al menos, durante tres meses después.

La doxorubicina puede conferir una coloración roja a la orina.

#### **e. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La cardiotoxicidad de la doxorubicina se ve reforzada por el uso anterior o simultáneo de otras antraciclina, mitomicina C, dacarbazina, dactinomicina y, posiblemente, ciclofosfamida.

La doxorubicina puede causar exacerbaciones de cistitis hemorrágicas causadas por terapia anterior con ciclofosfamida.

Los efectos de la radiación pueden verse reforzados y pueden producirse repeticiones de estas reacciones con una terapia con doxorubicina, incluso cierto tiempo después de finalizada la radioterapia.

Los inductores de la enzima citocromo P-450 (p. ej. rifampicina y barbituratos) pueden estimular el metabolismo de la doxorubicina, con un posible descenso de la eficacia.

Los inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. cimetidina) pueden reducir el metabolismo de la doxorubicina, con un posible aumento de los efectos tóxicos.

#### **f. Embarazo y lactancia**

La evidencia clínica sugiere un posible efecto adverso sobre el feto. En animales, la doxorubicina tiene efectos embriotóxicos y teratogénicos.

La doxorubicina se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.

#### **g. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

Debido a la frecuencia de náuseas y vómitos, debe interrumpirse la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

#### **h. Reacciones adversas**

Las toxicidades de la terapia que limitan la dosis son la mielosupresión y la cardiotoxicidad. La mielosupresión incluye una leucopenia transitoria, anemia y trombocitopenia, que alcanzan su punto culminante a los 10-14 días después del tratamiento.

La cardiotoxicidad puede manifestarse en forma de arritmia directamente después de la administración del fármaco; los cambios en el electrocardiograma, que incluyen el aplanamiento de la onda T y la depresión S-T, pueden durar hasta dos semanas después de la administración.



El riesgo de cardiomiopatía aumenta a dosis acumulativas superiores a 550mg/m<sup>2</sup>. La edad por encima de los 70 años o por debajo de los 15 debe considerarse como un factor de riesgo. Asimismo, se ha informado que el tratamiento concomitante o anterior con mitomicina C, ciclofosfamida o dacarbazina potencia la cardiomiopatía inducida por la doxorubicina.

Puede ser que se detecte cardiotoxicidad varias semanas o incluso meses después de finalizada la terapia con doxorubicina.

Otras reacciones adversas sobre las que se ha informado son: alopecia, generalmente reversible; trastornos gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Puede producirse mucositis (estomatitis o esofagitis) de 5 a 10 días después de la administración.

Ocasionalmente se ha informado sobre reacciones de hipersensibilidad, como fiebre, urticaria y anafilaxis. La doxorubicina influye sobre las reacciones tisulares normales a la radiación y las potencia. Asimismo, pueden producirse reacciones tardías (“repetición”) cuando la doxorubicina se administra algún tiempo después de la radiación.

Puede producirse enrojecimiento facial si la inyección se administra demasiado deprisa. Se han comunicado casos de tromboflebitis y conjuntivitis.

Se han comunicado ligeros aumentos transitorios de las enzimas hepáticas. La radiación concomitante del hígado puede causar hepatotoxicidad grave, que a veces deriva en una cirrosis.

La administración intravesical puede provocar las siguientes reacciones adversas: hematuria, irritación vesical y uretral, estranguria y polaquiuria. Estas reacciones suelen ser de gravedad moderada y de corta duración.

La administración intravesical de doxorubicina puede causar una cistitis a veces hemorrágica; esto puede provocar una disminución de la capacidad de la vejiga.

#### **i. Sobredosificación**

La sobredosificación aguda de doxorubicina refuerza los efectos de mucositis, leucopenia y trombocitopenia. La sobredosificación en la administración intravesical puede provocar cistitis grave. El tratamiento de la sobredosificación aguda consiste en el tratamiento del paciente gravemente mielosuprimido con hospitalización, antibióticos y transfusiones después de consultar a un oncólogo.

La sobredosificación crónica con dosis acumulativas superiores a 550mg/m<sup>2</sup> aumenta el riesgo de cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva resultante. El tratamiento consiste en una vigorosa corrección de la insuficiencia cardíaca congestiva con preparados de digital y diuréticos.

La administración de una dosis única muy alta puede provocar procesos degenerativos del miocardio en 24 horas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **a. Propiedades farmacodinámicas**

La doxorubicina es un antibiotico antraciclínico citotóxico, aislado de cultivos de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Los estudios con animales han demostrado una acción oncológica en varios tumores sólidos y hematológicos. El mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo. Probablemente, un mecanismo importante es la inhibición de la topoisomerasa II, que produce una rotura del DNA. La intercalación y la formación de radicales libres tiene probablemente una importancia menor. Se ha informado regularmente sobre resistencia medicamentosa, debida a un aumento de la expresión de la codificación del gen MDR-1 para una bomba de flujo multifármaco.

#### **b. Propiedades farmacocinéticas**



La administración intravenosa de doxorubicina va seguida por un rápido aclaramiento plasmático ( $t_{1/2}$ = 10 min) y una significativa fijación tisular. La vida media terminal es de unas 30 horas.

La doxorubicina es metabolizada parcialmente, principalmente a doxorubicinol y, en menor medida, al aglicón, y se conjuga con el glucurónido y el sulfato. La excreción biliar y fecal representa la principal vía de excreción. Aproximadamente el 5% de la dosis es eliminada por excreción renal. La fijación de las proteínas plasmáticas de la doxorubicina es del orden del 50-85 %. El volumen de distribución es de 800-3500 l/m<sup>2</sup>.

La doxorubicina no es absorbida después de la administración oral; no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Los trastornos de la función hepática pueden disminuir el aclaramiento de la doxorubicina y sus metabolitos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **a. Relación de excipientes**

Cloruro sódico, ácido clorhídrico y agua para inyectables.

### **b. Incompatibilidades**

La doxorubicina no debe mezclarse con 5-fluorouracilo ni heparina. Debe evitarse el contacto con el aluminio.

### **c. Período de validez**

De acuerdo con las precauciones especiales de conservación (ver apartado “d” a continuación) la fecha de caducidad del inyectable de doxorubicina 0,2% es de 2 años, y está impresa en la etiqueta.

La inyección puede diluirse con solución de cloruro sódico al 0,9% o solución glucosada al 5%. En concentraciones de 0,05-5 mg/ml las soluciones de doxorubicina son estables durante 7 días si se conservan a temperatura ambiente (15-25 °C) y protegidas de la luz.

### **d. Precauciones especiales de conservación**

Doxorubicina 0,2%, inyectable debe almacenarse a 2-8°C, protegida de la luz.

### **e. Naturaleza y contenido del recipiente**

Doxorubicina 0,2 %, inyectable se suministra en viales de inyección con solución estéril, de color naranja rojizo, que contienen 5ml (10mg), o 25ml (50mg), respectivamente, de clorhidrato de doxorubicina (2mg/ml).

### **f. Instrucciones de uso/manipulación**

Debe evitarse todo contacto con la solución. Durante la preparación y reconstitución, debe usarse una técnica de trabajo estrictamente aséptica; las medidas protectoras deben incluir el uso de guantes, mascarilla, gafas de seguridad y ropa protectora. Se recomienda el uso de una campana de flujo aéreo laminar (LAF) vertical.



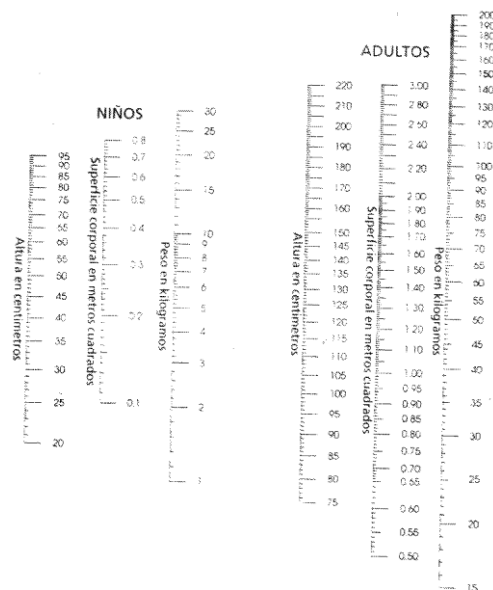
Deben llevarse guantes durante la administración. Los procedimientos de eliminación de residuos deben tener en cuenta la naturaleza citotóxica de esta sustancia.

Si la solución de doxorubicina entra en contacto con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente y a fondo con agua. Puede usarse jabón para limpiar la piel.

**g. Nombre y sede del titular de la autorización**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Osa Mayor  
Avda. Osa Mayor, nº 4  
28023 (Aravaca) Madrid  
España

**NORMOGRAMA PARA CALCULAR  
LA SUPERFICIE CORPORAL**



La superficie corporal del adulto o del niño está indicada en el punto de coincidencia con la escala central, de la recta que une los valores de la altura y el peso de las escalas correspondientes.



Mayo 1998  
DOXORU.FT2