

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxorubicina Accord 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 2 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 5 ml contiene 10 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 10 ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 25 ml contiene 50 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 50 ml contiene 100 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 100 ml contiene 200 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Excipientes con efecto conocido: contiene 3,5 mg/ml (0,15 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

El producto es una solución transparente, de color rojo, con un pH comprendido entre 2,5 y 3,5 y una osmolaridad entre 270 mOsm/kg y 320 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Doxorubicina Accord está indicado en las siguientes enfermedades neoplásicas.

- Cáncer de pulmón microcítico (SCLC)
- Cáncer de mama
- Carcinoma avanzado de ovario
- Intravesicalmente para el cáncer de vejiga urinaria
- Tratamiento neoadyuvante y adyuvante para el osteosarcoma
- Sarcoma avanzado de tejidos blandos en adultos
- Sarcoma de Ewing
- Enfermedad de Hodgkin
- Linfoma no Hodgkin
- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Mieloma múltiple avanzado
- Carcinoma endometrial avanzado o recurrente
- Tumor de Wilms
- Cáncer papilar/folicular avanzado de tiroides
- Carcinoma anaplásico de tiroides
- Neuroblastoma avanzado

Doxorubicina se utiliza frecuentemente en los regímenes de quimioterapia de combinación con otros fármacos citotóxicos.

4.2. Posología y forma de administración

Doxorubicina Accord sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado con amplia experiencia en el tratamiento citotóxico. Además, los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente y con frecuencia durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Debido al riesgo de **cardiomiopatía**, que con frecuencia es mortal, es necesario evaluar los riesgos y beneficios de cada paciente antes de cada administración.

Doxorubicina se administra por vía intravenosa e intravesicalmente y no debe administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular o intratecal. Doxorubicina puede administrarse por vía intravenosa en forma de inyección durante unos minutos, de perfusión corta de hasta una hora o de perfusión continua de hasta 96 horas.

La solución se administra mediante un sistema de tubo de flujo uniforme para perfusión intravenosa con una solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o con una solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%) durante 2-15 minutos. Esta técnica minimiza el riesgo de tromboflebitis o extravasación perivenosa, que puede producir celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular graves. No se recomienda una inyección intravenosa directa, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado mediante aspiración con aguja.

Administración por vía intravenosa:

La dosis de doxorubicina depende de la posología, el estado de salud general y el tratamiento previo del paciente. La pauta posológica de la administración de doxorubicina puede variar de acuerdo con la indicación (tumores sólidos o leucemia aguda) y de acuerdo con su uso en el régimen de tratamiento específico (como agente único o en combinación con otros agentes citotóxicos, o como parte de los procedimientos multidisciplinares que incluyen una combinación de quimioterapia, cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal).

Monoterapia

La dosis se suele calcular en base a la superficie corporal (mg/m^2). Sobre esta base, se recomienda una dosis de 60-75 mg/m^2 de superficie corporal cada tres semanas, cuando doxorubicina se utiliza como agente único.

Régimen de combinación

Cuando doxorubicina se administra en combinación con otros agentes antitumorales con toxicidades solapadas, tales como ciclofosfamida por vía IV a dosis altas o compuestos de antraciclina relacionados, tales como daunorubicina, idarubicina y/o epirubicina, la dosis de doxorubicina debe reducirse a 30-60 mg/m^2 cada 3-4 semanas.

En los pacientes que no pueden recibir la dosis completa (p. ej., en caso de inmunosupresión, edad avanzada), una posología alternativa es de 15-20 mg/m^2 de superficie corporal por semana.

Administración intravesical:

Doxorubicina puede administrarse mediante instilación intravesical en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga urinaria o en la profilaxis de la recidiva del tumor posterior a resección transuretral (RTU) en pacientes con alto riesgo de recidiva. La dosis recomendada de hidrocloreuro de doxorubicina

para el tratamiento intravesical local de los tumores superficiales de la vejiga urinaria es la instilación de 30-50 mg en 25-50 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección. La concentración óptima es de aproximadamente 1 mg/ml. En general, la solución debe mantenerse intravesicalmente entre 1 y 2 horas. Durante este periodo, se debe girar al paciente 90° cada 15 minutos. El paciente no debe beber líquidos durante las 12 horas previas al tratamiento para evitar efectos indeseados de dilución de la orina (esto debería reducir la producción de orina a unos 50 ml/h). La instilación puede repetirse con un intervalo de entre 1 semana y 1 mes, dependiendo de si el tratamiento es terapéutico o profiláctico.

Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que doxorubicina se excreta principalmente por vía hepática y en la bilis, la eliminación del medicamento puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción del flujo biliar, y esto podría dar lugar a graves efectos secundarios.

Las recomendaciones generales de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática se basan en la concentración de bilirrubina sérica:

Bilirrubina sérica	Dosis recomendada
20-50 micromoles/l	½ dosis normal
> 50 micromoles/l	¼ dosis norma

Doxorubicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (TFG < 10 ml/min), sólo se debe administrar el 75% de la dosis prevista.

Con el fin de evitar la cardiomiopatía, se recomienda que la dosis acumulada total de doxorubicina (incluidos los medicamentos relacionados, como daunorubicina) no exceda de 450-550 mg/m² de superficie corporal. Si un paciente con enfermedad cardíaca concomitante recibe **irradiación mediastinal y/o cardíaca o tratamiento previo con agentes alquilantes, o si el paciente es de alto riesgo (hipertensión arterial desde hace más de 5 años, lesiones coronarias, valvulares o miocárdicas previas o edad superior a 70 años)**, no debe superarse una dosis total máxima de 400 mg/m² de superficie corporal y debe controlarse la función cardíaca.

Dosis en población pediátrica

Es posible que la dosis en niños deba reducirse, consulte los protocolos de tratamiento y la bibliografía especializada.

Pacientes obesos

En el caso de los pacientes obesos, podría considerarse la posibilidad de administrar una dosis inicial reducida o de un intervalo posológico prolongado (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes.

Contraindicaciones para la administración intravenosa:

- Hipersensibilidad a antracénodionas u otras antraciclina

- Notable mielosupresión persistente y/o estomatitis grave inducida por el tratamiento previo con otros agentes citotóxicos y/o radiación
- Tratamiento previo con dosis máximas acumuladas de doxorubicina y/o otras antraciclinas (p. ej. daunorubicina, epirubicina, idarubicina) y antracenedionas (ver sección 4.4).
- Infección generalizada
- Insuficiencia hepática grave
- Arritmias graves, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo, cardiopatía inflamatoria aguda
- Aumento de la tendencia hemorrágica
- Periodo de lactancia (ver sección 4.6)

Contraindicaciones para la administración intravesical:

- Tumores invasivos que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1)
- Inflamación de la vejiga urinaria
- Hematuria
- Dificultades de introducción del catéter urinario (p. ej., en tumores intravesicales de gran tamaño)
- Periodo de lactancia (ver sección 4.6)
- Infecciones de las vías urinarias

Doxorubicina no debe administrarse durante el embarazo y el periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Doxorubicina debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el tratamiento citotóxico para el uso intravenoso o intravesical. Hidrocloruro de doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se debe llevar un control cuidadoso de las posibles complicaciones clínicas, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con antecedentes de cardiopatía o con mielosupresión, o en pacientes que previamente hayan sido tratados con antraciclinas o con radiación mediastínica.

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere una estrecha observación del paciente y un completo seguimiento analítico. Por consiguiente, podría recomendarse la hospitalización de los pacientes, al menos durante la primera fase del tratamiento. Doxorubicina puede causar infertilidad durante la administración del fármaco.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda del tratamiento citotóxico previo (afecciones tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Antes o durante el tratamiento con doxorubicina, se recomienda realizar los siguientes exámenes de control (la frecuencia de estos exámenes dependerá del estado general, de la dosis y de la medicación concomitante):

- Radiografías de los pulmones y el tórax, y ECG
- Monitorización regular de la función cardíaca (FEVI mediante, p. ej., ECG, UCG y MUGA)
- Inspección diaria de la cavidad oral y la faringe para detectar posibles cambios en la mucosa
- Análisis de sangre: hematocrito, plaquetas, recuento diferencial de leucocitos, SGPT, SGOT, LDH, bilirrubina, ácido úrico.

Control del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda medir la función hepática mediante pruebas convencionales como la AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como la función renal (ver sección 4.4).

Control de la función ventricular izquierda

Debe realizarse un análisis de la FEVI mediante ecografía o gammagrafía cardíaca con el fin de optimizar el estado cardíaco del paciente. Este control debe llevarse a cabo antes del comienzo del tratamiento y después de cada dosis acumulada de aproximadamente 100 mg/m² (ver sección 4.4).

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos inherentes al tratamiento con antraciclinas, que puede manifestarse por acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, con retraso).

Acontecimientos tempranos (es decir, agudos): la cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones del ECG, tales como cambios inespecíficos de la onda ST-T. También se han documentado taquiarritmias, entre las que se incluyen contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos síntomas generalmente indican toxicidad aguda transitoria. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad tardía, y generalmente no se consideran para la interrupción del tratamiento con doxorubicina. El aplanamiento y el ensanchamiento del complejo QRS más allá de los límites normales pueden indicar cardiomiopatía inducida por doxorubicina. Como regla general, en pacientes con un valor normal de la FEVI basal (= 50%), una disminución del 10% del valor absoluto o un descenso por debajo del umbral del 50% indica una disfunción cardíaca y, en dicha situación, se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar tratamiento con doxorubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, con retraso): en términos generales, la cardiotoxicidad tardía se desarrolla en las fases avanzadas del curso del tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento, si bien también se han registrado acontecimientos posteriores, aparecidos varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. Asimismo, se han documentado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

Es necesario evaluar la función cardíaca antes de someter a los pacientes al tratamiento con doxorubicina y deben permanecer bajo monitorización durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca grave. Es posible reducir el riesgo mediante un seguimiento regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, procediéndose a la interrupción inmediata de doxorubicina tras el primer signo de alteración de la función. El método de cuantificación más adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye la ventriculografía isotópica (MUGA) o la ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal mediante un ECG y, o bien un escáner MUGA o bien una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para una mayor cardiotoxicidad. Deben realizarse repetidas determinaciones de la FEVI mediante MUGA o ECO, en particular con una mayor dosis acumulada de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser coherente durante todo el seguimiento.

La probabilidad de desarrollar ICC, que se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente hasta la dosis acumulada total de 450-550 mg/m². A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m². Si el paciente presenta otros posibles factores de riesgo de cardiotoxicidad (antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento previo con otras antraciclinas o

antracénodionas, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/pericardio y uso concomitante de medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca, tales como ciclofosfamida y 5-fluorouracilo), se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumuladas más bajas y se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de la función cardíaca.

Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de desarrollar una cardiotoxicidad tardía después de la administración de doxorubicina. Las mujeres pueden tener un riesgo mayor que los hombres. Se recomienda realizar un seguimiento de las evaluaciones cardíacas periódicas para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y otras antraciclina o antracénodionas sea aditiva.

Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes del tratamiento con doxorubicina y durante este debe evaluarse la bilirrubina sérica total. Los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco, lo que conlleva un aumento general de la toxicidad. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes (ver sección 4.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina (ver sección 4.3).

Toxicidad hematológica

Doxorubicina puede producir mielosupresión (ver sección 4.8). Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento con doxorubicina y durante este, y debe incluirse un recuento diferencial de glóbulos blancos (leucocitos). La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco. Normalmente, la leucopenia y la neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos/neutrófilos vuelve a los valores normales el día 21. Si los valores sanguíneos no se normalizan debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Se han documentado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclina (doxorubicina incluida). La leucemia secundaria es más común cuando estos medicamentos se administran en combinación con otros agentes antineoplásicos susceptibles de dañar al ADN, cuando los pacientes hayan recibido un intenso tratamiento previo con medicamentos citotóxicos o cuando se haya intensificado la dosis de antraciclina. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

Administración intravesical

La administración intravesical de doxorubicina puede causar síntomas de la cistitis química (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga). Se debe prestar especial atención en caso de problemas con el catéter (es decir, obstrucción uretral causada por la invasión de un tumor intravesical). La administración intravesical está contraindicada en el caso de tumores que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1).

No debe considerarse la ruta de administración intravesical en pacientes con tumores invasivos que hayan penetrado en la pared de la vejiga, infecciones urinarias o inflamación de la vejiga.

Control de las concentraciones séricas de ácido úrico:

Durante el tratamiento puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico. En caso de hiperuricemia, se debe instaurar un tratamiento antihiperuricémico.

En los pacientes con deterioro grave de la función renal puede ser necesario reducir la dosis (ver sección 4.2).

Efectos gastrointestinales

Se recomienda una profilaxis antiemética.

Nota: No debe utilizarse doxorubicina en presencia de inflamaciones, ulceraciones o diarrea.

Extravasación

Una inyección perivenosa incorrecta se traduce en necrosis local y tromboflebitis. Una sensación de ardor en la región de la aguja de perfusión es indicativa de administración perivenosa. Si se produce una extravasación, se ha de detener de inmediato la perfusión o inyección; se debe dejar la aguja colocada durante un corto periodo y, seguidamente, retirarla tras una breve aspiración. En caso de extravasación, comience la perfusión intravenosa de dexrazoxano, a más tardar 6 horas después de la extravasación (ver ficha técnica de dexrazoxano para consultar la posología e información adicional). En caso de que esté contraindicado el uso de dexrazoxano, se recomienda aplicar dimetilsulfóxido (DMSO) al 99% a nivel local sobre un área con el doble del tamaño del área afectada (4 gotas por 10 cm² de área de superficie cutánea) y repetir esta aplicación tres veces al día durante un período no inferior a 14 días. Si fuese necesario, debe considerarse el desbridamiento. Debido al mecanismo antagónico, es necesario enfriar la zona después de la aplicación de DMSO (vasoconstricción frente a vasodilatación), por ejemplo, para reducir el dolor. No se debe usar DMSO en pacientes que estén recibiendo dexrazoxano para tratar la extravasación inducida por antraciclinas. En una revisión bibliográfica pueden observarse otras medidas que han sido tratadas de forma polémica y que carecen de valor confirmado.

Radioterapia

También se ha documentado la aparición de toxicidad inducida por la radiación (miocardio, mucosas, piel y el hígado). Es imprescindible tomar precauciones especiales en los pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia. Estos pacientes corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina. En relación con esto, se han documentado casos de hepatotoxicidad grave, en ocasiones mortal (lesiones hepáticas). La radiación mediastínica previa aumenta la cardiotoxicidad de doxorubicina. La dosis acumulada de 400 mg/m² no debe superarse, especialmente en este caso.

Infertilidad

Doxorubicina puede tener efectos genotóxicos y puede causar infertilidad durante la administración del fármaco. En las mujeres, doxorubicina puede causar amenorrea. Aunque la ovulación y la menstruación regresan tras la finalización del tratamiento, puede observarse una menopausia prematura. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo.

Doxorubicina es mutagénica y puede provocar lesiones cromosómicas en los espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia puede ser permanente; sin embargo, se ha documentado que en algunos casos la cifra de espermatozoides regresa a los niveles normoespérmicos. Esto puede ocurrir varios años después del final del tratamiento. Los varones tratados con doxorubicina deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces. También se aconseja no tener hijos durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a este, y buscar consejo sobre la crioconservación (o criopreservación) del espermatozoides antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia de la administración de doxorubicina.

Tratamientos antineoplásicos:

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se han registrado casos de exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y una mayor hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina. Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha documentado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar (en algunos casos mortales), con el uso de doxorubicina (ver sección 4.8).

Vacunas:

Por lo general, este medicamento no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Se debe evitar el contacto con las personas recientemente vacunadas contra la polio. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos debido a agentes quimioterápicos incluyendo doxorubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; a pesar de ello la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Otros:

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal) (ver sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral:

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de la purina que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral) (ver sección 4.8). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deberían evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Una sensación de picor o ardor en el lugar de administración puede significar un pequeño grado de extravasación. Si se produce extravasación o existen sospechas de que se haya producido, la inyección debe suspenderse y reiniciarse en un vaso sanguíneo diferente. El enfriamiento de la zona durante 24 horas puede reducir el malestar. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante varias semanas. Puede ser necesario aplicar medidas quirúrgicas.

Doxorubicina puede hacer que la orina adquiera un color rojo. Es necesario informar a los pacientes de que esto no plantea ningún peligro para la salud.

No debe repetirse la dosis en presencia o tras el desarrollo de mielosupresión o úlceras bucales. Este último signo puede ser precedido por una premonitoria sensación de ardor bucal y no es recomendable repetir la dosis en presencia de este síntoma.

Excipientes

Este medicamento contiene 0,15 mmol (3,5 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La cardiotoxicidad de doxorubicina se ve reforzada por el uso previo o concomitante de otras antraciclinas, o de otros fármacos potencialmente cardiotoxicos (p. ej., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) o con productos que afecten a la función cardíaca (como los antagonistas del calcio). Cuando se utiliza doxorubicina junto con los agentes mencionados anteriormente, se deberá monitorizar cuidadosamente la función cardíaca.

El uso de trastuzumab en combinación con antraciclinas (como doxorubicina) se asocia a un alto riesgo de cardiotoxicidad. Por el momento, trastuzumab y antraciclinas no deben utilizarse en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados en los que se monitorice la función cardíaca. Si se utilizan antraciclinas después del final de un tratamiento con trastuzumab, puede existir un riesgo elevado de cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de 28-38 días y puede persistir en la circulación hasta 27 semanas. Si es posible, debe dejarse un intervalo suficiente (hasta 27 semanas) entre el final de un tratamiento con trastuzumab y el comienzo del tratamiento con antraciclinas. Es imprescindible un control minucioso de la función cardíaca.

La hepatotoxicidad de doxorubicina puede verse reforzada por otras modalidades de tratamiento hepatotóxico (p. ej., 6-mercaptopurina).

Doxorubicina se metaboliza por acción del citocromo P450 (CYP450) y es un sustrato del transportador de Pgp. La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 y/o Pgp puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y, por consiguiente, mayor toxicidad. Y a la inversa, la administración concomitante de inductores del citocromo P450, como rifampicina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y reducir la eficacia.

La ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y Pgp, aumentó el AUC de doxorubicina y doxorubicina en un 55% y 350%, respectivamente. La combinación podría requerir el ajuste de la dosis. También se ha demostrado que cimetidina reduce el aclaramiento plasmático y aumenta la AUC de doxorubicina.

El paclitaxel administrado poco antes de doxorubicina puede disminuir el aclaramiento e incrementar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina. Algunos datos indican que esta interacción es menos pronunciada cuando se administra doxorubicina antes de paclitaxel.

Los barbitúricos pueden dar lugar a un aclaramiento plasmático acelerado de doxorubicina, mientras que la administración concomitante de fenitoína puede traducirse en menores concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Se registraron concentraciones séricas elevadas de doxorubicina tras la administración concomitante de doxorubicina y ritonavir.

Los efectos tóxicos del tratamiento con doxorubicina pueden aumentar en una combinación con otros citostáticos (p. ej., citarabina, cisplatino, ciclofosfamida). Puede producirse necrosis del intestino grueso, con hemorragia masiva e infecciones graves, en conexión con los tratamientos combinados con citarabina.

La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de doxorubicina.

Durante el tratamiento con doxorubicina puede producirse una notable nefrotoxicidad de la anfotericina B.

Dado que doxorubicina se metaboliza rápidamente y se elimina predominantemente por el sistema biliar, la administración concomitante de agentes quimioterapéuticos hepatotóxicos conocidos (p. ej., mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina) podría aumentar la toxicidad de doxorubicina como consecuencia de la reducción del aclaramiento hepático del fármaco. Cuando sea imprescindible el tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos se deberá modificar la posología de doxorubicina.

Doxorubicina es un potente agente radiosensibilizante, y los fenómenos de recuerdo inducidos por éste pueden resultar mortales. Cualquier tratamiento de radiación anterior, concomitante o posterior puede aumentar la cardiotoxicidad o hepatotoxicidad de doxorubicina. Esto también es aplicable a los tratamientos concomitantes con medicamentos cardiotoxicos o hepatotóxicos.

Doxorubicina puede exacerbar la cistitis hemorrágica causada por el tratamiento previo con ciclofosfamida.

El tratamiento con doxorubicina puede incrementar la concentración sérica de ácido úrico, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes hipouricemiantes.

Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la digoxina.

Durante el tratamiento con doxorubicina, los pacientes no deben recibir vacunas activas y también deben evitar el contacto con las personas vacunadas recientemente contra la poliomielitis.

En un estudio clínico se observó un incremento del AUC de doxorubicina de un 21% cuando se administró con sorafenib 400 mg dos veces al día. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se ha detectado doxorubicina en el tejido fetal (hígado, riñones, pulmones), en concentraciones varias veces superiores a las del plasma materno, lo que indica que el fármaco atraviesa la placenta. En estudios con animales, doxorubicina ha demostrado tener efectos teratogénicos sobre el embrión y el feto (ver sección 5.3) y fue altamente mutagénica en el test de Ames. Los citostáticos sólo deben administrarse durante el embarazo por indicación estricta, y deben sopesarse el beneficio para la madre y los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se ha observado que doxorubicina se excreta en la leche materna humana. No puede excluirse que exista riesgo para el lactante. Dado que el uso de doxorubicina durante la lactancia está contraindicado, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con doxorubicina (ver sección 4.3).

Fertilidad

Por razones de seguridad, los hombres que deseen ser padres deben preservar su esperma no expuesto antes del tratamiento con doxorubicina y abstenerse de engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de este. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con doxorubicina y en los 6 meses posteriores.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, debe evitarse la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

El tratamiento con doxorubicina causa frecuentemente reacciones adversas, y algunas de estas reacciones son lo bastante graves como para aconsejar una monitorización cuidadosa de los pacientes. La frecuencia y el tipo de reacciones adversas varían con la velocidad de administración y la dosis. La supresión de la médula ósea es una reacción adversa aguda limitante de la dosis, y suele ser transitoria. Las consecuencias clínicas de la toxicidad hematológica o mielode de doxorubicina pueden ser fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipoxia tisular o muerte. En casi todos los pacientes se observan náuseas y vómitos, así como alopecia.

Se han documentado las siguientes reacciones adversas asociadas al tratamiento con doxorubicina.

Las frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Sepsis, septicemia			
Neoplasias benignas y malignas			Leucemia mieloide aguda secundaria, cuando se administra en combinación con fármacos antineoplásicos que dañan el ADN. (Ver sección 4.4), síndrome de lisis tumoral	Leucemia linfocítica aguda y leucemia mielogénica aguda.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión, leucopenia y neutropenia			Trombocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación		Hiperuricemia (ver sección 4.4)
Trastornos oculares			Conjuntivitis	Queratitis y lagrimeo
Trastornos cardiacos	Cardiomiopatía, (2%: p. ej., reducción de la FEVI, disnea);			Arritmia, reducción asintomática de la fracción de eyección en el ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiotoxicidad puede manifestarse con taquicardia incluyendo taquicardia supraventricular y cambios del ECG (p. ej., taquicardia sinusal, taquiarritmia, taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo de rama y atrioventricular). Se recomienda

				controles por ECG de rutina y tener precaución en pacientes con alteración de la función cardíaca.
Trastornos vasculares		Flebitis		Tromboflebitis; tromboembolismo; sofocos, shock
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, mucositis/ estomatitis, diarrea	En combinación con citarabina pueden aparecer hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal o ulceración de las membranas mucosas de la boca, faringe, esófago y tracto digestivo; se ha descrito ulceración y necrosis del colon, en particular, del ciego (ver sección 4.5)		Esofagitis, erosiones gástricas, colitis. Hiperpigmentación de la mucosa oral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Broncoespasmo, neumonitis por radiación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Prurito, reacción de hipersensibilidad local del campo de radiación (fenómeno de recuerdo)	Urticaria, exantema, reacciones locales eritematosas a lo largo de la vena que se utilizó para la inyección, hiperpigmentación de la piel y las uñas, onicólisis	Hipoxia tisular, eritema acral y disestesia palmo-plantar, fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Pueden producirse reacciones locales (cistitis química) con el tratamiento intravesical (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la			Insuficiencia renal aguda

	pared de la vejiga)			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Amenorrea, oligospermia, azoospermia (ver sección 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:			Reacciones anafilácticas, fiebre, mareos	Sensación de picor o ardor en el lugar de la administración (ver sección 4.4) Malestar/debilidad, astenia, escalofríos
Trastornos hepatobiliares				Hepatotoxicidad, aumento transitorio de las enzimas hepáticas
Procedimientos médicos y quirúrgicos				La extravasación puede provocar celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular graves, que pueden requerir medidas quirúrgicas (incluyendo injerto de piel) (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Las dosis únicas de 250 mg y 500 mg de doxorubicina han resultado mortales.

La sobredosis aguda de doxorubicina puede producir mielosupresión (en particular, leucopenia y trombocitopenia, generalmente entre 10 y 15 días después de la sobredosis), y alteraciones cardíacas agudas, que pueden producirse en el plazo de 24 horas. El tratamiento incluye antibióticos por vía intravenosa, transfusión de granulocitos y plaquetas y la técnica de enfermería de barrera inversa y tratamiento de los efectos cardíacos. Se debe considerar la posibilidad de trasladar al paciente a una sala estéril y de administrar un factor de crecimiento hematopoyético.

Una sobredosis aguda de doxorubicina también resultará en efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis). Ello aparece generalmente justo después de la administración del fármaco, pero la mayoría de pacientes se recuperan en tres semanas.

Una sobredosis crónica, con una dosis acumulada superior a 550 mg/m² aumenta el riesgo de cardiomiopatía y puede conducir a insuficiencia cardíaca.

Puede observarse una insuficiencia cardíaca tardía hasta seis meses después de la sobredosis. Los pacientes deben controlarse minuciosamente y si aparecieran signos de insuficiencia cardíaca deben tratarse siguiendo las estrategias convencionales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antraciclinas y sustancias relacionadas

Código ATC: L01DB01

Doxorubicina es un antibiótico de antraciclina. Su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo. Se postula que doxorubicina ejerce su efecto antineoplásico a través de mecanismos de acción citotóxicos, especialmente la intercalación en el ADN, la inhibición de la enzima topoisomerasa II y la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Todos estos mecanismos tienen un efecto perjudicial sobre la síntesis del ADN: la intercalación de la molécula de doxorubicina se traduce en la inhibición total de las polimerasas del ARN y ADN a través de alteraciones en el reconocimiento de bases y la especificidad de las secuencias. La inhibición de la topoisomerasa II produce roturas simples y dobles de las cadenas de la hélice del ADN. La escisión del ADN también se origina tras la reacción química con las especies de oxígeno altamente reactivas, como el radical hidroxilo OH[•]. La consecuencia son la mutagénesis y las aberraciones cromosómicas.

La especificidad de la toxicidad de doxorubicina parece estar relacionada principalmente con la actividad proliferativa del tejido normal. Así pues, la médula ósea, el tracto digestivo y las gónadas son los principales tejidos normales dañados.

Una causa importante del fracaso del tratamiento con doxorubicina y otras antraciclinas es el desarrollo de resistencia. En un intento de superar la resistencia celular a doxorubicina, se ha considerado el uso de antagonistas del calcio, como verapamilo, dado que la diana principal es la membrana celular. El verapamilo inhibe el canal lento de transporte de calcio y puede aumentar la captación celular de doxorubicina. La combinación de doxorubicina y verapamilo se asocia a graves efectos cardiotóxicos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Después de una inyección intravenosa, doxorubicina se elimina rápidamente de la sangre y se distribuye ampliamente por los tejidos, incluidos pulmones, hígado, corazón, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y riñones. El volumen de distribución es de unos 25 litros. El grado de unión a proteínas es del 60-70%.

Doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque se pueden alcanzar concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo en presencia de metástasis cerebrales o diseminación cerebral leucémica. Doxorubicina se distribuye rápidamente en la ascitis, donde alcanza concentraciones más altas que en el plasma. Doxorubicina se secreta en la leche materna.

Eliminación

La eliminación de doxorubicina de la sangre es trifásica, con una semivida media de 12 minutos (distribución), 3,3 horas y alrededor de 30 horas. Doxorubicina se metaboliza rápidamente en el hígado. El metabolito principal es el doxorubicinol, farmacológicamente activo. Otros metabolitos son la aglicona

desoxirubicina, el conjugado glucurónico y el sulfato. Entre aproximadamente el 40 y el 50% de la dosis se excreta en la bilis en el transcurso de 7 días, de los cuales aproximadamente la mitad se excreta como fármaco inalterado y el resto como metabolito. Sólo el 5-15% de la dosis administrada se elimina en la orina.

Poblaciones especiales

Dado que la eliminación de doxorubicina es principalmente hepática, el deterioro de la función hepática tiene como resultado una excreción más lenta y, en consecuencia, el aumento de la retención y la acumulación en plasma y tejidos. Por lo general, se recomienda la reducción de la dosis.

Aunque la excreción renal es una vía menor de eliminación de doxorubicina, la insuficiencia renal grave podría afectar a la eliminación total y requerir la reducción de la dosis.

En un estudio en pacientes obesos (>130% del peso corporal ideal), el aclaramiento de doxorubicina fue reducido y la semivida aumentó en comparación con un grupo de control con peso normal. Podría ser necesario realizar ajustes de dosis en los obesos.

En pacientes con cáncer, doxorubicina es reducida a doxorubicinol, que es un agente citotóxico activo. Esta reacción está catalizada por aldo-cetoreductasas citoplasmáticas NADPH-dependientes. Estas se encuentran en todos los tejidos y tienen un papel importante en la determinación de la farmacocinética general de la doxorubicina.

Las glucosidasas microsomales presentes en la mayoría de tejidos, rompen doxorubicina y doxorubicinol en agliconas inactivas. Estas agliconas padecen o-desmetilación seguida de conjugación a sulfato o ésteres de glucurónico y excreción por la bilis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En una revisión bibliográfica, los estudios en animales muestran que doxorubicina afecta a la fertilidad y que es tóxica para el embrión y el feto y teratogénica. Otros datos muestran que es mutagénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Doxorubicina no debe mezclarse con heparina, ya que puede formarse un precipitado, y no debe mezclarse con 5-fluorouracilo, puesto que podría producirse degradación. Debe evitarse el contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino, ya que dará lugar a la hidrólisis del fármaco.

Hasta que se disponga de información detallada sobre la compatibilidad de las mezclas, doxorubicina no debe mezclarse con otros medicamentos distintos a los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir: 18 meses

Viales abiertos: El producto debe utilizarse inmediatamente después de abrir el vial.

Soluciones de perfusión preparadas:

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en inyección de cloruro sódico al 0,9% y en inyección de dextrosa al 5%, hasta 28 días a 2-8°C y hasta 7 días a 25°C, si se prepara en recipientes de vidrio protegido de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante su uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario. Normalmente no deben superarse las 24 horas, y la temperatura debe oscilar entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones controladas y asépticas validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Para la presentación de 5 ml:

El concentrado para solución para perfusión se presenta en un vial de vidrio tubular de Tipo I de 5 ml, cerrado con tapón de caucho con recubrimiento de teflón/tapón de caucho siliconizado cápsula de aluminio de color rosáceo.

Para la presentación de 10 ml:

El concentrado para solución para perfusión se presenta en un vial de vidrio tubular de Tipo I de 10 ml, cerrado con tapón de caucho con recubrimiento de teflón/tapón de caucho siliconizado y cápsula de aluminio de color rosáceo.

Para la presentación de 25 ml:

El concentrado para solución para perfusión se presenta en un vial de vidrio moldeado de Tipo I de 30 ml, cerrado con tapón de caucho con recubrimiento de teflón/tapón de caucho siliconizado y cápsula de aluminio de color rosáceo.

Para la presentación de 50 ml:

El concentrado para solución para perfusión se presenta en un vial de vidrio moldeado de Tipo I de 50 ml, cerrado con tapón de goma de caucho con recubrimiento de teflón/tapón de caucho siliconizado y cápsula de aluminio de color rosáceo.

Para la presentación de 100 ml:

El concentrado para solución para perfusión se presenta en vial de vidrio moldeado de Tipo I de 100 ml, cerrado con tapón de caucho con recubrimiento de teflón/tapón de caucho siliconizado y cápsula de aluminio de color rosáceo.

Tamaños del envase:

- 1 vial de 5 ml
- 1 vial de 10 ml
- 1 vial de 25 ml
- 1 vial de 50 ml
- 1 vial de 100 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Doxorubicina es un potente agente citotóxico que sólo debe ser prescrito, preparado y administrado por profesionales que hayan recibido formación en el uso seguro de la preparación. Para la manipulación, la preparación y la eliminación de doxorubicina deben observarse las siguientes pautas.

Preparación

1. El personal debe haber recibido formación en la técnica correcta para su manipulación.
2. En la fabricación de este medicamento no pueden intervenir mujeres embarazadas.
3. El personal encargado de la manipulación de doxorubicina debe llevar indumentaria de protección: gafas, batas, guantes y mascarillas desechables.
4. Todos los elementos utilizados para la administración o limpieza, incluidos los guantes, deben ser desechados en bolsas de eliminación de residuos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura (700°C).
5. Todos los materiales de limpieza deben ser eliminados como se indica anteriormente.
6. Lávese siempre las manos después de quitarse los guantes.

Contaminación

1. En caso de contacto con la piel o las mucosas, lave completamente la zona afectada con agua y jabón o solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo, no frote la piel usando un cepillo de fregar. Se puede utilizar una crema suave para tratar el escozor transitorio de la piel.
2. En caso de contacto con los ojos, retire el párpado y lave los ojos afectados con abundante agua durante al menos 15 minutos o cloruro de sodio normal de 9 mg/ml (0,9%) para inyección. Seguidamente, solicite una evaluación por parte de un médico u oftalmólogo.
3. En caso de derrame o fuga, trate con una solución de hipoclorito de sodio al 1% o sencillamente con tampón fosfato (pH > 8) hasta que se limpie la solución. Utilice un paño/esponja y manténgalo en la zona en cuestión. Aclare dos veces con agua. Ponga todos los paños en una bolsa plástica y séllela para su incineración.

Administración:

La administración intravenosa (IV) de doxorubicina debe realizarse con mucho cuidado. Es aconsejable administrar el medicamento a través del tubo de una perfusión intravenosa de flujo libre de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o dextrosa a 50 mg/ml (5%) durante 2-15 minutos. Este método reduce el riesgo de desarrollar trombosis y extravasación perivenosa, que conduciría a celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular, y también permite enjuagar la vena después de la administración.

Los restos de medicamento, así como todos los materiales que se hayan utilizado para la dilución y administración, deben ser destruidos de acuerdo con los procedimientos estándar del hospital aplicables a los agentes citotóxicos y de conformidad con la legislación vigente relativa a la eliminación de residuos peligrosos.

Eliminación

Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Deben seguirse las recomendaciones relativas al manejo de fármacos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.266

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio de 2011/Noviembre de 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2016