

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 hidroclicloruro de doxorubicina.

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

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

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

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

Cada vial de 100 ml contiene 200 mg de hidroclicloruro 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 3-10 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 hidrócloruro 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
1,2 – 3,0 mg/100 ml	50%
3,1 – 5,0 mg/100 ml	25%

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 y pacientes con infiltración neoplásica de médula ósea

En el caso de los pacientes obesos y pacientes con infiltración neoplásica de médula ósea, 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 incluidos en la sección 6.1.

Contraindicaciones para la administración intravenosa:

- Hipersensibilidad a antracenedionas u otras antraciclinas
- 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
- 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)
- Hipersensibilidad a otras antraciclinas o antracenedionas (ver sección 4.4)
- Infecciones de las vías urinarias

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.

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en el área mediastínica/pericárdica, terapia previa con otras antraciclina o antracenedionas y uso concomitante de fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca o de sustancias cardiotóxicas (p. ej., trastuzumab) y edad mayor de 70 años. Las antraciclina, incluida la doxorubicina, no se deben administrar en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que se controle estrechamente la función cardíaca del paciente (ver sección 4.5). Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos con vidas medias largas como el trastuzumab, también pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media informada de trastuzumab es variable. Trastuzumab puede persistir en la circulación durante hasta 7 meses. Por lo tanto, cuando sea posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina hasta 7 meses después de suspender trastuzumab. Si esto no es posible, se debe controlar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Se debe controlar cuidadosamente la función cardíaca en pacientes que reciben dosis acumuladas altas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumulativas más bajas, independientemente de que existan o no factores de riesgo cardíaco.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, se debe sopesar cuidadosamente el beneficio de un tratamiento adicional frente al riesgo potencial.

Población pediátrica

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 antracenedionas sea aditiva.

Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes del tratamiento con doxorubicina y durante éste debe evaluarse la bilirrubina sérica total y la dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática. 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 y de médula ósea

Como otros agentes citotóxicos, doxorubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento con doxorubicina y durante este, y debe incluirse un recuento total y diferencial de glóbulos blancos (leucocitos), glóbulos rojos y plaquetas. 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. La leucopenia y la neutropenia pueden ser graves (y generalmente son más graves con regímenes de dosis altas).

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 en pacientes con capacidad normal de regeneración de médula ósea.

Si se produce una supresión grave de la médula ósea, puede ser necesario un soporte adecuado de la médula ósea (células madre periféricas y/o factores estimulantes de colonias [LCR]). 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. Se deben administrar antibióticos intravenosos inmediatamente si se produce neutropenia febril.

Leucemia secundaria

Se han documentado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas (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 antraciclinas. 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.

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.

Carcinogénesis y mutagénesis, alteración de la fertilidad (ver sección 4.6)

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.

La doxorubicina fue perjudicial para los órganos reproductores masculinos en estudios con animales, provocando atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos e hipospermia.

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.

Toxicidad embriofetal

La doxorubicina puede causar genotoxicidad. Se requiere un método anticonceptivo eficaz tanto para pacientes masculinos como femeninos durante y durante un período posterior al tratamiento con doxorubicina. Se debe aconsejar a los pacientes que deseen tener hijos después de finalizar el tratamiento que busquen asesoramiento genético, si es necesario, si está disponible (ver secciones 4.6 y 5.3).

Toxicidad gastrointestinal

Durante el tratamiento con doxorubicina, los pacientes pueden sufrir mucositis (principalmente estomatitis, con menos frecuencia esofagitis). Los signos y síntomas clínicos de la mucositis incluyen dolor o sensación de irritación, eritema, erosiones/úlceras (a menudo en toda la cara lateral de la lengua y en las mucosas sublinguales), sangrado e infecciones. La estomatitis generalmente ocurre poco después de la administración del medicamento y, en casos graves, puede convertirse en unos pocos días en úlceras mucosas, pero generalmente se resuelve alrededor de la tercera semana de tratamiento. Pueden producirse náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea y dolor abdominal. Los casos graves de vómitos y diarrea pueden provocar deshidratación.

Las náuseas y los vómitos pueden prevenirse o aliviarse mediante la administración de un tratamiento antiemético adecuado.

Se han descrito ulceraciones y necrosis del colon, y específicamente del ciego, en pacientes con leucemia aguda no linfoblástica, tratados con un ciclo de 3 días de doxorubicina en combinación con citarabina. Estos pueden provocar hemorragias o infecciones graves, a veces mortales.

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); estos pacientes se deben monitorizar estrechamente con el tratamiento a dosis completa (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.

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.

Reacciones cutáneas y reacciones de hipersensibilidad:

La alopecia y el crecimiento interrumpido de la barba ocurren con frecuencia. Este efecto indeseable suele ser reversible, con un nuevo crecimiento completo de todo el cabello a los dos o tres meses de finalizar el tratamiento.

También pueden producirse enrojecimiento, hiperpigmentación de la piel y las uñas, fotosensibilidad e hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuperación de la radiación).

En casos raros pueden producirse reacciones de hipersensibilidad. Se han notificado urticaria y anafilaxia en pacientes tratados con doxorubicina; Los signos o síntomas de estas reacciones pueden variar desde erupción cutánea y prurito hasta fiebre, escalofríos y shock. También se ha informado del “síndrome mano-pie” (eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral).

Sodio

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.

Los diferentes tamaños de envase de este medicamento contienen las siguientes cantidades de sodio:

Vial de 5 ml	Este tamaño de envase contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), es decir, esencialmente "exento de sodio".
Vial de 10 ml	Este tamaño de envase contiene 35,42 mg de sodio, equivalente al 1,77% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto
Vial de 25 ml	Este tamaño de envase contiene 88,55 mg de sodio, equivalente al 4,43% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.
Vial de 50 ml	Este tamaño de envase contiene 177,10 mg de sodio, equivalente al 8,85 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.
Vial de 100 ml	Este tamaño de envase contiene 354,20 mg de sodio, equivalente al 17,71% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

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. Trastuzumab y antraciclinas no deben utilizarse en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados con monitorización 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, barbitúricos y hierba de San Juan, 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. La literatura publicada sugiere que la adición de ciclosporina a la doxorubicina produce una toxicidad más grave y prolongada que la toxicidad de la doxorubicina sola. También se han descrito coma y/o crisis epilépticas.

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, estreptoamicina) 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 cardiotóxicos 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.

El uso concomitante de doxorubicina y warfarina puede ir acompañado de un mayor riesgo de INR elevado y la consiguiente hemorragia. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de warfarina, con una estrecha vigilancia del INR.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Según el modo de acción citostático, se sospecha que la doxorubicina causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Doxorubicina Accord no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con doxorubicina.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no queden embarazadas durante el tratamiento y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis. Se debe recomendar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con doxorubicina y durante al menos 4 meses después de la última dosis (ver sección 4.4).

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 y durante al menos dos semanas después de la última dosis (ver sección 4.3).

Fertilidad

Dado que la doxorubicina es genotóxica, puede tener un efecto perjudicial sobre la fertilidad. Se recomienda a los hombres tratados con doxorubicina que busquen asesoramiento sobre la crioconservación (o criopreservación) de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con doxorubicina.

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 mielóide 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)

Tabla de reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	
Muy	Infección
Frecuentes	Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Raras	Leucemia mielóide aguda secundaria, cuando se administra en combinación con fármacos antineoplásicos que dañan el ADN. (Ver sección 4.4), síndrome de lisis tumoral
No conocida	Leucemia linfocítica aguda y leucemia mielogénica aguda.
Trastornos hepatobiliares	
No	Hepatotoxicidad, aumento transitorio de las enzimas hepáticas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Leucopenia, Neutropenia, Anemia, Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
No	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
No conocida	Deshidratación, Hiperuricemia

Trastornos oculares	
Frecuentes	Conjuntivitis
No conocida	Queratitis, aumento del lagrimeo
Trastornos cardiacos	
Muy	Cardiotoxicidad
Frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva, Taquicardia sinusal
No	Bloqueo auriculoventricular, Taquiarritmia, Bloqueo de rama
Trastornos vasculares	
Poco	Embolia
No	Shock, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, sofocos
Trastornos gastrointestinales	
Muy	Inflamación de las mucosas/estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes	Esofagitis, Dolor abdominal
No conocida	Hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, decoloración de las mucosas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Alopecia
Frecuentes	Urticaria, Erupción cutánea, Hiperpigmentación de la piel, Hiperpigmentación de las uñas
No conocida	Reacción de fotosensibilidad, Hipersensibilidad de la piel irradiada (reacción de recuerdo de radiación), Prurito, Trastorno de la piel.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Pueden producirse reacciones locales (cistitis química) durante el tratamiento intravesical.
No conocida	Cromaturia ^a , insuficiencia renal aguda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
No conocida	Broncoespasmo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
No	Amenorrea, Azoospermia, Oligospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy	Pirexia, Astenia, Escalofríos
Frecuentes	Reacción en el lugar de la administración
No	Malestar

Trastornos
generales y

Investigaciones	
Muy frecuentes	Disminución de la fracción de eyección, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, aumento de peso ^b
^a Durante uno o dos días después de la administración	
^b Notificado en pacientes con cáncer de mama temprano que reciben terapia adyuvante que contiene doxorubicina (ensayo NSABP B-15)	

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

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 congestiva (CHF, por sus siglas en inglés).

Puede observarse una insuficiencia cardíaca tardía con otras antraciclinas 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 con preparaciones digitálicas, diuréticos, vasodilatadores periféricos e inhibidores de la ECA.

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

Absorción

Después de la administración de doxorubicina como infusión intravenosa continua (durante más de 48 a 96 horas o más de 21 días), los niveles plasmáticos máximos generalmente se reducen en relación con la duración de la infusión.

Tras la instilación intravesical, doxorubicina penetra en las capas superficiales de la vesícula mucosa. Los niveles plasmáticos suelen permanecer por debajo de 2 ng/ml.

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.

Biotransformación y 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 glucurónido 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 glucurónido 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 asepticas 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

Noviembre 2023