

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxorubicina TEDEC 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 2 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

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

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

Excipiente(s) con efecto conocido: contiene 3,54 mg/ml de sodio.

Un vial de 5 ml contiene 17,72 mg de sodio.

Un vial de 25 ml contiene 88,61 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, de color rojo, exenta de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Doxorubicina TEDEC está indicada en procesos neoplásicos tales como:

- Cáncer de mama en estadios iniciales (en combinación con otros quimioterápicos y/o cirugía) y en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada).
- Sarcomas óseos y/o de partes blandas en fases avanzadas, tales como sarcoma osteogénico y sarcoma de Ewing (como agente único o en terapia combinada).
- Carcinoma pulmonar avanzado de células microcíticas y no microcíticas (como agente único o en terapia combinada).
- Carcinoma gástrico avanzado (como agente único o en terapia combinada).
- Linfomas malignos, tipo enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada)
- Cáncer de tiroides en fases avanzadas.
- Tumores ginecológicos y genitourinarios en fases avanzadas, como carcinoma de vejiga, carcinoma de testículo, cáncer de ovario, carcinoma prostático, cáncer de endometrio, preferiblemente en terapia combinada.

- Tumores sólidos en pediatría, como rhabdomyosarcoma, hepatoma, neuroblastoma o tumor de Wilms (en estos dos últimos casos como agente único o en terapia combinada).
- Leucemias (leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemias crónicas) como agente único o en terapia combinada.
- Tratamiento de inducción del mieloma múltiple en combinación con otros quimioterápicos.

Doxorubicina se usa frecuentemente en regímenes poliquimioterápicos con otros citotóxicos.

4.2. Posología y forma de administración

Doxorubicina se administra generalmente mediante perfusión intravenosa. La vía de administración intravesical puede utilizarse según se indica posteriormente. Doxorubicina no es activa por vía oral y no debe ser administrada por vía intramuscular, subcutánea o intratecal.

Posología

Administración mediante perfusión intravenosa

La dosis total de doxorubicina por ciclo puede variar de acuerdo con su uso dentro de un régimen específico de tratamiento (por ej. administrada como fármaco único o en combinación con otros fármacos citotóxicos) y de acuerdo con la indicación.

La dosis aconsejada en los adultos es de 60-75 mg/m² de superficie corporal, administrados por inyección intravenosa, a intervalos de 21 días, siempre que sea compatible con las condiciones hematológicas. La dosis de 60-75 mg/m² puede administrarse en una inyección única, o subdividida en 2-3 días consecutivos. En caso de usar doxorubicina en combinación con otros fármacos citotóxicos con potencial solapamiento de efectos tóxicos, la dosis que se recomienda por ciclo está en el rango de 30-60 mg/m².

La dosis acumulativa de doxorubicina, independientemente del esquema de administración no debe superar los 550 mg/m² de superficie corporal (ver sección 4.4).

Para el tratamiento de inducción del mieloma múltiple, se sigue el denominado esquema VAD. Este esquema posológico incluye una perfusión continua de 4 días de duración de 0,4 mg/día de vincristina junto con una dosis de 9 mg/m²/día de doxorubicina y 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Existen variantes en la pauta con dexametasona (días 1-4, 9-12 y 17-20 en todos los ciclos; días 1-4, 9-12 y 17-20 en el primer ciclo y en sucesivos sólo días 1-4).

Administración mediante instilación intravesical

Doxorubicina administrada por vía intravesical puede utilizarse para el tratamiento de tumores de vejiga superficiales o como profilaxis para disminuir la recurrencia después de una resección transuretral. La administración intravesical no es conveniente para el tratamiento de tumores invasivos que han penetrado en la capa muscular de la pared de la vejiga. Se recomienda realizar instilaciones de 30-50 mg en 25-50 ml de solución salina. En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debería instilarse en 50-100 ml de solución salina. Los pacientes pueden continuar recibiendo instilaciones a intervalos semanales a mensuales (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática:

La dosis de doxorubicina debe reducirse en aquellos pacientes que presentan alguna alteración de la funcionalidad hepática, con el fin de evitar un aumento de la toxicidad global.

Se recomienda reducir la dosis en función de los niveles séricos de bilirrubina:

- pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,2 y 3 mg/dl: la mitad de la dosis recomendada de inicio
- pacientes con niveles de bilirrubina > 3 mg/dl: la cuarta parte de la dosis recomendada de inicio.

Doxorubicina no debe administrarse a pacientes con alteración hepática grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Una alteración moderada de la función renal no parece ser motivo para modificar la dosis recomendada, dada la baja excreción de doxorubicina a través del riñón. En el caso de pacientes con una alteración grave de la función renal se recomienda administrar un 75% de la dosis habitual.

Población pediátrica

En el caso de pacientes pediátricos, se sugiere una posología de 30 mg/m²/día por vía intravenosa durante 3 días consecutivos; este ciclo debe repetirse cada 4 semanas.

Otras poblaciones especiales

Dosis más bajas o intervalos de administración entre ciclos más prolongados pueden tener que considerarse en pacientes pretratados intensamente, niños, pacientes ancianos, pacientes obesos o pacientes con infiltración neoplásica medular.

La dosis inferior (60 mg/m²) se recomienda a los pacientes con una reserva medular reducida debido a lo avanzado de la edad, a terapias anteriores o por infiltración neoplásica medular (ver sección 4.4).

Forma de administración

Administración mediante perfusión intravenosa

Doxorubicina Tedec no debe diluirse con soluciones bacteriostáticas. Se recomienda inyectar doxorubicina en un sistema de perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% o de solución de glucosa al 5%, después de haberse asegurado de que la aguja está perfectamente colocada en la vena. Esta técnica reduce el peligro de extravasación del fármaco y asegura el lavado de la vena al término de la administración (ver sección 6.6).

La duración de la administración no será inferior a 3 minutos ni superior a 10 minutos, para reducir al mínimo el riesgo de trombosis o de extravasación perivenosa. No se recomienda la inyección en bolo, debido al riesgo de extravasación que puede ocurrir, incluso en presencia de un retorno venoso adecuado (ver sección 4.4).

Administración por vía intravesical

La instilación de doxorubicina deberá efectuarse utilizando un catéter, reteniéndose intravesicalmente de 1 a 2 horas. Durante la instilación se deberá girar al paciente para asegurarse de que la mucosa vesical tenga el mayor contacto con la solución. Para evitar que se produzca una dilución indebida con la orina, deberá indicarse al paciente que no beba líquidos en las 12 horas anteriores a la instilación. Se deberá indicar al paciente que orine al final de la instilación.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a doxorubicina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otras antraciclina o antracenedionas.

Uso por vía intravenosa:

- mielosupresión persistente.
- alteración hepática grave.
- insuficiencia miocárdica grave.
- infarto miocárdico reciente.
- arritmias graves.
- tratamientos anteriores con dosis acumulativas máximas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y/o otras antraciclina y antracenedionas (ver sección 4.4).

Uso por vía intravesical:

- infecciones en el tracto urinario.
- inflamación de la vejiga.
- hematuria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración de doxorubicina deberá ser realizada bajo la supervisión de médicos con experiencia en la utilización de terapia citotóxica.

Durante el primer ciclo de tratamiento con doxorubicina es importante mantener una atenta y frecuente vigilancia del paciente.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina, los pacientes deberán recuperarse de los efectos tóxicos agudos causados por un tratamiento citotóxico anterior (tal como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

En pacientes obesos (esto es, > 130% del peso corporal ideal), el aclaramiento sistémico de doxorubicina está reducido (ver sección 4.2).

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclina que puede manifestarse por acontecimientos precoces (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

Acontecimientos precoces (es decir, agudos). Los efectos cardiotóxicos precoces de la doxorubicina consisten principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías electrocardiográficas tales como alteraciones en la onda ST-T inespecíficas. Además se han notificado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares precoces, y taquicardia ventricular, bradicardia, así como también bloqueo auriculoventricular y de rama. Estos efectos no anticipan generalmente el desarrollo posterior de un acontecimiento cardiotóxico retardado, rara vez tienen importancia clínica y generalmente no son tomados en consideración para interrumpir el tratamiento con doxorubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, retardados). Aunque la cardiotoxicidad retardada se desarrolla, generalmente, de forma tardía en el transcurso del tratamiento con doxorubicina o entre los 2 a 3 meses después de finalizar el tratamiento, también se han notificado acontecimientos posteriormente (varios

meses a años después de completar el tratamiento). La aparición de una miocardiopatía retardada se manifiesta por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva tales como disnea, edema pulmonar, edema periférico, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. También se han notificado efectos subagudos tales como pericarditis/miocarditis. La insuficiencia cardíaca congestiva que pone en peligro la vida es la forma más grave de miocardiopatía inducida por antraciclinas y representa el efecto tóxico limitante de la dosis acumulativa del fármaco.

Deberá evaluarse la función cardíaca antes de que los pacientes se sometan al tratamiento con doxorubicina y deberá vigilarse a lo largo del tratamiento para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una alteración cardíaca grave. El riesgo puede reducirse mediante un seguimiento regular de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento, interrumpiendo en seguida la administración de doxorubicina al primer signo de función alterada. El método cuantitativo apropiado para evaluar repetidamente la función cardíaca (evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) incluye una gammagrafía con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) o ecocardiografía. Se recomienda realizar una evaluación de la función cardíaca previo al tratamiento, mediante un electrocardiograma y o bien una MUGA o bien una ecocardiografía, especialmente en pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad. Deberán realizarse determinaciones repetidas, por MUGA o por ecocardiografía, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, particularmente cuando se administren elevadas dosis acumulativas de antraciclinas. La técnica usada para la evaluación deberá concordar a lo largo del seguimiento.

La probabilidad de que se desarrolle una insuficiencia cardíaca congestiva, estimada en alrededor de 1% a 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente hasta la dosis acumulativa total de 450-550 mg/m². Posteriormente, el riesgo de que se desarrolle una insuficiencia cardíaca congestiva aumenta de forma pronunciada, recomendándose no exceder una dosis acumulativa máxima de 550 mg/m².

Los factores de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante del área pericárdica/mediastínica, tratamiento anterior con otras antraciclinas o antracénodionas y uso concomitante de fármacos con capacidad para suprimir la contractilidad cardíaca u otros fármacos cardiotoxicos (por ejemplo trastuzumab). Las antraciclinas, incluyendo doxorubicina, no deberían administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxicos a menos que se realice un cuidadoso seguimiento de la función cardíaca del paciente (ver sección 4.5). En pacientes que reciban antraciclinas tras el tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente de vida media prolongada como trastuzumab, puede aumentar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media descrita de trastuzumab es de aproximadamente 28-38 días y puede permanecer en sangre hasta 27 semanas. Por ello cuando sea posible, no se deberían administrar antraciclinas hasta pasadas 27 semanas de la finalización del tratamiento con trastuzumab. En el caso de que se administrara este tratamiento antes de dicho periodo, se recomienda monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Se realizará un seguimiento cuidadoso de la función cardíaca en pacientes que reciban altas dosis acumulativas y en los que tienen factores de riesgo. No obstante, puede aparecer cardiotoxicidad causada por doxorubicina con dosis acumulativas más bajas, haya o no factores de riesgo cardíaco.

En niños y adolescentes es mayor el riesgo de desarrollo de una cardiotoxicidad retardada tras la administración de doxorubicina. En mujeres el riesgo puede ser mayor que en varones. Se recomienda realizar evaluaciones de seguimiento de la función cardíaca periódicamente para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y de otras antraciclinas o antracenodionas sea aditiva.

Toxicidad hematológica

Al igual que otros agentes citotóxicos, doxorubicina puede producir mielosupresión. Deberán determinarse los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia con doxorubicina, incluyendo un recuentodiferencial de células blancas en sangre. La manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina es la leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible y dosis-dependiente, siendo éste el efecto tóxico agudo limitante de dosis más frecuente del fármaco. El nivel más bajo en leucopenia y neutropenia generalmente se alcanza entre los 10 y 14 días siguientes a la administración del fármaco; el recuento de células blancas/neutrófilos regresa a los valores normales hacia el día 21 en la mayoría de los casos. También pueden aparecer trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de una mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Se ha notificado la aparición de leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas (incluyendo doxorubicina). La leucemia secundaria es más frecuente cuando tales fármacos se administran en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes anteriormente han sido tratados intensamente con fármacos citotóxicos o cuando las dosis de las antraciclinas se han escalado. El periodo de latencia de estas leucemias puede ser de 1 a 3 años.

Gastrointestinales

Doxorubicina es emetogénica. Aparece mucositis/estomatitis generalmente poco después de la administración del fármaco y, si es grave, puede progresar en algunos días a ulceraciones en la mucosa. La mayoría de los pacientes se recupera de este acontecimiento adverso hacia la tercera semana de tratamiento.

Puede aparecer ulceración y necrosis del colon, especialmente del ciego, conducente a hemorragia o infecciones graves que pueden ser fatales. Se ha notificado la aparición de esta reacción en pacientes con leucemia no linfocítica aguda tratados con un ciclo de 3 días con doxorubicina en combinación con citarabina.

Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Deberá evaluarse la bilirrubina total en suero, antes y durante el tratamiento con doxorubicina. Los pacientes con bilirrubina elevada pueden tener un aclaramiento más lento del fármaco, con un aumento de la toxicidad general. En estos pacientes, se recomienda administrar dosis más bajas (ver sección 4.2). Los pacientes con alteración hepática grave no deberían recibir doxorubicina (ver sección 4.3).

Efectos en el lugar de la inyección

Una inyección en un vaso pequeño o inyecciones repetidas en la misma vena pueden causar flebosclerosis. El seguimiento de los procedimientos de administración recomendados puede reducir al mínimo el riesgo de aparición de flebitis/tromboflebitis en el lugar de la inyección (ver sección 4.2).

Extravasación

Una extravasación de doxorubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local, lesiones tisulares importantes (formación de vesículas, celulitis intensa) y necrosis. En caso de aparición de

signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de doxorubicina, la perfusión del fármaco deberá interrumpirse inmediatamente.

Síndrome de lisis tumoral

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas producida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles de ácido úrico en sangre así como los de potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Inmunosupresión/aumento de la susceptibilidad a desarrollar infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo doxorubicina, puede provocar infecciones graves o mortales. En pacientes en tratamiento con doxorubicina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida.

Otros

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Se ha notificado exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y potenciación de la hepatotoxicidad causada por 6-mercaptopurina. También se han notificado efectos tóxicos inducidos por radiación (miocardio, mucosas, piel e hígado).

Al igual que sucede con otros fármacos citotóxicos, con el uso de doxorubicina se ha notificado la aparición casual de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (fatal en algunos casos).

Dado que paclitaxel puede aumentar las concentraciones de doxorubicina y/o sus metabolitos en plasma, se recomienda tener precaución cuando se administren estos medicamentos en combinación (ver sección 4.5).

Se ha observado que dosis altas de progesterona pueden aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por doxorubicina, por lo que su administración concomitante se realizará con la debida precaución (ver sección 4.5).

Algunos datos indican que la adición de ciclosporina a doxorubicina puede aumentar el AUC de doxorubicina y de su principal metabolito doxorubicinol. Asimismo, se ha comunicado que la adición de ciclosporina a doxorubicina causa un efecto tóxico hematológico más profundo y prolongado que con doxorubicina sola, y también se han descrito coma y/o convulsiones. En consecuencia, la administración de ciclosporina y doxorubicina a pacientes se realizará con la debida precaución (ver sección 4.5).

Otras interacciones que se han descrito se refieren a los siguientes fármacos: fenobarbital, fenitoina y estreptozocina, así como la administración de vacunas de virus vivos a pacientes inmunodeprimidos incluyendo los tratados con quimioterapia citotóxica (ver sección 4.5).

Advertencias adicionales y precauciones para otras vías de administración

Vía intravesical

La administración de doxorubicina por vía intravesical puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, molestia en la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y constricción de la vejiga. Los problemas de la cateterización (por ej. obstrucción uretral debido a tumores intravesicales masivos) requieren una especial atención.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por **vial de 5 ml**; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 88,61 mg de sodio por **vial de 25 ml**, equivalente a 4,4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La doxorubicina es un sustrato importante del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6 y de la glucoproteína P. Se han comunicado interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6 y/o de la glucoproteína P (ej. verapamilo) que dieron lugar a un incremento de las concentraciones y del efecto clínico de doxorubicina. Los inductores del CYP3A4 (ej. fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan) y los inductores de la glucoproteína P pueden disminuir las concentraciones de doxorubicina.

Dado que doxorubicina se utiliza principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos, podría producirse toxicidad aditiva, especialmente efectos hematológicos y sobre la médula ósea y efectos gastrointestinales. El uso de doxorubicina en quimioterapia combinada con otros fármacos potencialmente cardiotoxicos, así como también el uso concomitante de otros compuestos con acción sobre el corazón (por ejemplo, los bloqueantes de los canales del calcio) requiere un seguimiento de la función cardíaca a lo largo del tratamiento. Los cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de doxorubicina (ver sección 4.4).

La cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y el efecto hepatotóxico causado por 6-mercaptopurina pueden verse exacerbados por la administración de doxorubicina. Asimismo, se han notificado efectos tóxicos inducidos por radiación (miocardio, mucosas, piel e hígado).

Paclitaxel puede aumentar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y/o sus metabolitos, cuando se administra antes que la doxorubicina. Ciertos datos indican que este efecto es menor cuando la antraciclina se administra antes que paclitaxel.

Durante el tratamiento concomitante con doxorubicina y 400 mg de sorafenib dos veces al día, se observó que el AUC de doxorubicina aumentó (21-47%) o no se modificó. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

La administración de progesterona a dosis altas concomitantemente con doxorubicina puede aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por doxorubicina.

La adición de ciclosporina a doxorubicina puede aumentar el AUC de doxorubicina y de su principal metabolito doxorubicinol, debido posiblemente a una disminución del aclaramiento del fármaco y a una disminución del metabolismo de doxorubicinol. Algunos datos procedentes de la literatura científica sugieren que la adición de ciclosporina a doxorubicina causa un efecto tóxico hematológico más

profundo y prolongado que con doxorubicina sola. También se han descrito coma y/o convulsiones con la administración concomitante de ciclosporina y doxorubicina.

Otras interacciones que se han descrito son las siguientes: inhibición del metabolismo hepático de la doxorubicina por la estreptozocina y el posible peligro de la administración de vacunas de virus vivos a pacientes inmunodeprimidos incluyendo aquellos que reciben tratamiento con quimioterapia citotóxica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Para ampliar información, ver sección 5.3.

Embarazo

El potencial embriotóxico de doxorubicina fue confirmado *in vitro* e *in vivo*. Administrada a ratas hembras antes y durante el apareamiento, embarazo y lactancia, doxorubicina fue tóxica tanto para las madres como para los fetos.

Se ha notificado daño fetal tras la administración de doxorubicina en una mujer embarazada. Si una mujer recibe doxorubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras está recibiendo el fármaco, se le advertirá del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Doxorubicina se excreta en leche humana (ver sección 5.2). Las mujeres no deberán dar de mamar mientras estén recibiendo tratamiento con doxorubicina.

Fertilidad

En mujeres, doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo de administración del fármaco. Doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y la menstruación parecen regresar después de terminar la terapia, aunque puede aparecer una menopausia prematura.

En hombres, doxorubicina es mutagénica y puede inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. La oligospermia o la azospermia pueden ser permanentes; sin embargo, se ha notificado que el recuento de espermatozoides regresa a los valores de normospermia en algunos casos. Esto puede suceder varios años después de finalizar la terapia. Los hombres que reciben tratamiento con doxorubicina deberían usar métodos contraceptivos efectivos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de doxorubicina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, todo paciente que experimente algún efecto que modifique la capacidad de conducir (astenia, náuseas o vómitos) no debe conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las dos reacciones adversas más importantes secundarias al tratamiento con doxorubicina son la mielodepresión y la cardiotoxicidad.

La alopecia representa la reacción adversa más frecuente apareciendo en cerca del 85% de los casos tratados. Viene acompañada de la detención del crecimiento de la barba en el hombre, aunque este fenómeno es reversible al terminar el tratamiento.

Puede aparecer una estomatitis después de unos 5-10 días desde el comienzo del tratamiento que está caracterizada por áreas de erosiones dolorosas y localizadas particularmente a lo largo de los márgenes laterales de la lengua y en la mucosa sublingual. Su frecuencia y gravedad resultan mayores con los esquemas de dosificación que prevén la administración de doxorubicina durante 3 días consecutivos.

En un análisis conjunto de 4.231 pacientes que recibieron doxorubicina para el cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple, o Sarcoma de Kaposi asociado con SIDA, se notificó de forma poco frecuente arritmia ventricular, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, parada cardíaca, bloqueo de rama derecha, y fracción de eyección disminuida, y se notificó de forma rara bloqueo auriculoventricular, cianosis, y trastorno de conducción.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas en asociación con el tratamiento con doxorubicina según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se define de la forma siguiente: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$, $< 10\%$), poco frecuentes ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), muy raras ($< 0,01\%$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección
Frecuentes	Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Frecuencia no conocida	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Apetito disminuido
Frecuencia no conocida	Deshidratación, hiperuricemia
Trastornos oculares	
Frecuentes	Conjuntivitis
Frecuencia no conocida	Queratitis, lagrimeo aumentado
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia sinusal
Frecuencia no conocida	Bloqueo auriculoventricular, taquiarritmia, bloqueo de rama
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Embolia
Frecuencia no conocida	Shock, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, acaloramiento
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Inflamación de mucosa/estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes	Esofagitis, dolor abdominal
Frecuencia no conocida	Hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, cambio de color de mucosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia
Frecuentes	Urticaria, erupción, hiperpigmentación de la piel, hiperpigmentación ungueal
Rara	Queratosis liquenoide
Frecuencia no conocida	Reacción de fotosensibilidad, fenómeno de rellamada, prurito, trastorno de la piel
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Cromaturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuencia no conocida	Amenorrea, azoospermia, oligospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia, astenia, escalofrío
Frecuentes	Reacción en el lugar de perfusión

Frecuencia no conocida	Malestar general
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Disminución de la fracción de eyección, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, peso aumentado ^a ,
^a Notificado en pacientes con cáncer de mama precoz que recibían tratamiento adyuvante con 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

Una sobredosis con doxorubicina agrava los efectos adversos conocidos del medicamento, incluyendo mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

En caso de una sobredosis aguda con doxorubicina se deberá hospitalizar a aquellos pacientes que presenten mielosupresión grave, administrándoles un tratamiento antiinfeccioso, transfusiones de plaquetas y granulocitos así como un tratamiento sintomático de la mucositis. En algunos pacientes se habrá de considerar la administración del factor de crecimiento hematopoyético (factor estimulante de colonias granulocíticas o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) para reducir la gravedad de la mielosupresión ocasionada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas, código ATC: L01DB01.

Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico aislado de cultivos de *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*.

Mecanismo de acción

Se considera que el efecto citotóxico de doxorubicina en células malignas y sus efectos tóxicos en varios órganos está relacionado con las acciones de intercalación en las bases de los nucleótidos y de unión a los lípidos de la membrana celular de doxorubicina. Con la intercalación se inhibe la replicación del nucleótido y la acción de las ADN y ARN polimerasas. Parece que la interacción de doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos de ADN que se rompen constituye un importante mecanismo de la actividad citocida de doxorubicina.

La unión de doxorubicina a la membrana celular puede afectar a una variedad de funciones celulares. Además, la reducción electrónica enzimática de doxorubicina por una serie de enzimas oxidasas, reductasas y deshidrogenasas da lugar a especies altamente reactivas. La formación de radicales libres ha estado implicada en la cardiotoxicidad de doxorubicina. Se ha observado que células tratadas con doxorubicina manifiestan los cambios morfológicos característicos asociados a apoptosis o muerte celular programada.

La apoptosis inducida por doxorubicina puede ser un componente integral del mecanismo de acción celular relacionado con sus efectos terapéuticos, tóxicos o ambos. La acción citotóxica de doxorubicina en las células es inespecífica; no obstante, resulta mayor en la fase S. También se ha referido que doxorubicina tiene propiedades antibacterianas e inmunosupresoras.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Doxorubicina no se absorbe por el tracto gastrointestinal. Como el fármaco es extremadamente irritante para los tejidos, ha de administrarse por vía intravenosa: en estas condiciones es de esperar que la absorción sea completa (esto es, si no se produce extravasación).

Distribución

La vida media de distribución inicial de aproximadamente 5 minutos indica una rápida captación tisular de doxorubicina, mientras que su lenta eliminación de los tejidos se refleja por una vida media terminal de 20 a 48 horas. El volumen de distribución en estado de equilibrio oscila de 809 a 1214 L/m² y es indicativo de una captación amplia del fármaco en los tejidos. La unión de doxorubicina y de su principal metabolito, doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es de 74 a 76% y es independiente de la concentración plasmática de doxorubicina hasta 1,1 µg/mL.

Se excretó doxorubicina en la leche de una paciente en periodo de lactancia, alcanzándose la concentración máxima en la leche a las 24 horas del tratamiento, siendo aproximadamente 4,4 veces mayor que la correspondiente concentración plasmática. Se detectó doxorubicina en la leche hasta 72 horas después de la terapia con 70 mg/m² de doxorubicina administrada en perfusión intravenosa de 15 minutos y 100 mg/m² de cisplatino en perfusión intravenosa de 26 horas. La concentración máxima de doxorubicinol en la leche a las 24 horas fue 0,11 µg/mL y el AUC hasta 24 horas fue 9,0 µg.h/mL en tanto que el AUC para doxorubicina fue 5,4 µg.h/mL.

Doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

La reducción enzimática en la posición 7 y rotura del azúcar daunosamina da lugar a agluconas acompañadas por la formación de radicales libres, la producción local de los cuales puede contribuir a la actividad cardiotóxica de la doxorubicina. La disposición del doxorubicinol (DOX-OL) en pacientes tiene una velocidad de formación limitada, siendo la vida media terminal del DOX-OL similar a la de doxorubicina. La exposición relativa del DOX-OL, esto es, la relación entre el AUC del DOX-OL y el AUC de doxorubicina, comparado con doxorubicina oscila entre 0,4 y 0,6.

Eliminación

El aclaramiento plasmático está en el rango de 324 a 809 mL/min/m² y tiene lugar predominantemente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente un 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que sólo de 5 a 12 % del fármaco y sus metabolitos aparecen en la orina durante el mismo periodo de tiempo. En orina, <3 % de la dosis se recuperó en forma de DOX-OL a lo largo de 7 días.

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce significativamente en mujeres obesas con más de un 130% del peso corporal ideal. Hubo una reducción significativa del aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución en pacientes con obesidad cuando se compararon con pacientes normales con

menos de un 115% del peso corporal ideal (ver sección 4.2. Posología y forma de administración. *Otras poblaciones especiales*).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

Tras la administración de dosis de 10 a 75 mg/m² de doxorubicina a 60 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 2 meses y 20 años, el valor promedio del aclaramiento de doxorubicina fue 1443±114 mL/min/m². Un análisis adicional demostró que el aclaramiento en 52 niños de más de 2 años de edad (1540 mL/min/m²) estaba aumentado, comparado con el de adultos. Sin embargo, el aclaramiento en niños menores de 2 años (813 mL/min/m²) estaba disminuido, comparado con el de los niños mayores y se aproximaba al intervalo de valores de aclaramiento determinado en adultos (ver sección 4.2. Posología y forma de administración y sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población geriátrica

En tanto que la farmacocinética en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) ha sido evaluada, no se recomienda ajustar la posología por razón de la edad.

Sexo

En un estudio clínico publicado realizado con 6 hombres y 21 mujeres que no habían recibido tratamiento antraciclínico anteriormente, se notificó un aclaramiento medio de doxorubicina significativamente más alto en los hombres que en las mujeres (1088 mL/min/m² respecto a 433 mL/min/m²). Sin embargo, la vida media terminal de doxorubicina fue más prolongada en hombres respecto a las mujeres (54 respecto a 35 horas).

Raza

No se ha evaluado la influencia de la raza sobre la farmacocinética de doxorubicina.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de doxorubicina y doxorubicinol se redujo en pacientes con la función hepática alterada (ver sección 4.2. Posología y forma de administración. *Insuficiencia hepática*).

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la función renal en la farmacocinética de doxorubicina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis y mutagénesis

Doxorubicina fue genotóxica en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo*. Se notificó un aumento en la incidencia de tumores mamarios en ratas y se observó una tendencia a que la maduración folicular se retrasara o detuviera en perros hembra.

Alteración de la fertilidad

En estudios realizados con animales, doxorubicina tuvo efecto tóxico en los órganos de reproducción masculinos, produciendo atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos e hipospermia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

6.2. Incompatibilidades

No deberá mezclarse doxorubicina con otros fármacos. Deberá evitarse el contacto con soluciones alcalinas, ya que esto puede conducir a la hidrólisis de la doxorubicina. No deberá mezclarse doxorubicina con heparina debido a una incompatibilidad química que puede conducir a la formación de un precipitado.

Doxorubicina no deberá mezclarse con fluorouracilo (por ejemplo, en la misma bolsa de perfusión intravenosa o en la toma en Y de la vía de perfusión intravenosa) ya que se ha notificado que estos medicamentos son incompatibles y puede formarse un precipitado. En el caso de que sea necesario el tratamiento concomitante con doxorubicina y fluorouracilo, se recomienda lavar la vía de perfusión intravenosa entre la administración de ambos medicamentos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuche con 1 vial de vidrio tipo I transparente, conteniendo 5 ml ó 25 ml de solución inyectable.

Tamaños de envase

1 vial de 5 ml
1 vial de 25 ml

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento no contiene ningún agente conservante o bacteriostático. Los viales, por ello, son de un único uso y la porción no utilizada debe desecharse.

Los viales de doxorubicina se tienen que conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Se habrá de tener en cuenta que durante la refrigeración del medicamento, la solución puede gelificarse volviendo a su estado inicial pasadas 2 horas y hasta un máximo de 4 horas a temperatura controlada (15°C-25°C)

Doxorubicina Tedec no debe diluirse con soluciones bacteriostáticas. Se recomienda inyectar doxorubicina en un sistema de perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% o de solución de glucosa al 5%, después de haberse asegurado que la aguja está perfectamente colocada en la vena. Esta técnica reduce el peligro de la extravasación del fármaco y asegura el lavado de la vena al término de la administración.

Para reducir el riesgo microbiológico, la dilución se hará inmediatamente antes de su utilización. Se recomienda realizar una inspección visual de la solución previa a la administración con el fin de comprobar que la solución está libre de partículas.

Medidas de protección. Debido a la naturaleza tóxica del compuesto, deberán seguirse las siguientes recomendaciones de protección:

- El personal deberá estar instruido en las técnicas de manipulación.
- Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal que manipule doxorubicina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas y guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la manipulación en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Todo el material utilizado para la manipulación, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.
- En caso de contacto con la piel, lavar bien el área afectada con agua y jabón o con solución de bicarbonato de sodio. De cualquier modo, no frotar la piel con un cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, retirar el/los párpado/s y lavar el/los ojo/s afectado/s con abundante cantidad de agua durante 15 minutos por lo menos. Posteriormente, procurar atención médica.
- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meiji Pharma Spain, S.A.
Avda. de Madrid, 94
28802 Alcalá de Henares, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.085

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 1998
Fecha de la última renovación: Julio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020