FRESENIUS KABI

Ficha Técnica Medicamento

FICHA TÉCNICA No. FTM-110V01	
NOMBRE COMERCIAL	Doxorubicina 50 mg/25 mL Solución para infusión
COMPOSICIÓN	**Cada mL de solución contiene:** -Doxorubicina……..2 mg -Excipientes……..c.s.p.
FORMA FARMACÉUTICA	Solución Inyectable.
PRESENTACIÓN COMERCIAL	-Caja por un vial de vidrio tipo I por 25 mL, con tapón de caucho, agrafe de aluminio y tapa tipo Flip off. -Caja por un vial de vidrio tipo I por 25 mL, con tapón de caucho, agrafe de aluminio y tapa tipo Flip off con recubrimiento en fotopolímero de protección OncoShield.
DATOS CLÍNICOS	
INDICACIONES	Tratamiento de carcinoma transicional, sarcoma osteogénico, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma tiroideo, carcinoma gástrico, tumor de Wilms, linfomas, leucemia linfoblástica aguda, otras neoplasias malignas de pulmón y sangre.
DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	**Vía de administración** Intravenosa (IV). Intravesical (IB). **Dosificación** **Posología y administración** Doxorubicina 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. Debido al riesgo de cardiomiopatía, que con frecuencia es mortal, es necesario evaluar los riesgos y beneficios de cada paciente antes de cada administración. Doxorubicina se administra por vía intravenosa e intravesicalmente y no debe administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular o intratecal. Doxorubicina puede administrarse por vía intravenosa en forma de inyección durante unos minutos, de perfusión corta de hasta una hora o de perfusión continua de hasta 96 horas. La solución se administra mediante un sistema de tubo de flujo uniforme para perfusión intravenosa con una solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o con una solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%) durante 2-15 minutos. Esta técnica minimiza el riesgo de tromboflebitis o extravasación pervívenosla,

	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 multidisciplinarios que incluyen una combinación de quimioterapia, cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal). Monoterapia La dosis se suele calcular en base a la superficie corporal (mg/m2). Sobre esta base, se recomienda una dosis de 60-75 mg/m2 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/m2 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/m² 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 hidrocloruro 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.

<table>
<tr>
<td></td>
<td>
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:

<table>
<tr><th>Bilirrubina sérica</th><th>Dosis recomendada</th></tr>
<tr><td>20-50 micromoles/l</td><td>½ dosis normal</td></tr>
<tr><td>> 50 micromoles/l</td><td>¼ dosis normal</td></tr>
</table>

Doxorubicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Pacientes con insuficiencia renal.

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

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

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

Pacientes obesos
En el caso de los pacientes obesos, podría considerarse la posibilidad de administrar una dosis inicial reducida o de un intervalo posológico prolongado.
</td>
</tr>
<tr>
<td>CONTRAINDICACIONES</td>
<td>No utilizar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los derivados de la antraciclina. No administre a pacientes que han desarrollado mielosupresión o hepatopatía previamente con el uso de otros agentes antineoplásicos o con radioterapia ni en aquellos que han recibido tratamientos acumulativos máximos previos con doxorubicina u otra antraciclina ya que se incrementa el riesgo de cardiotoxicidad. Así mismo la doxorubicina, se contraindica durante</td>
</tr>
</table>

	el embarazo, lactancia, falla cardiaca, cardiopatía y depresión de la medula ósea.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	**Precauciones y advertencias** 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. 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. **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 doxorrubicina. **Acontecimientos tardíos (es decir, con retraso):** En términos generales, la cardiotoxicidad tardía se desarrolla en las fases avanzadas del curso del tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento, si bien también se han registrado acontecimientos posteriores, aparecidos varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. Asimismo, se han documentado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco. Es necesario evaluar la función cardíaca antes de someter a los pacientes al tratamiento con doxorubicina y deben permanecer bajo monitorización durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca grave. Es posible reducir el riesgo mediante un seguimiento regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, procediéndose a la interrupción inmediata de doxorubicina tras el primer signo de alteración de la función. El método de cuantificación más adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye la ventriculografía isotópica (MUGA) o la ecocardiografía (ECO). Se

	recomienda una evaluación cardíaca basal mediante un ECG y, o bien un escáner MUGA o bien una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para una mayor cardiotoxicidad. Deben realizarse repetidas determinaciones de la FEVI mediante MUGA o ECO, en particular con una mayor dosis acumulada de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser coherente durante todo el seguimiento. La probabilidad de desarrollar ICC, que se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m2, aumenta lentamente hasta la dosis acumulada total de 450-550 mg/m2. A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m2. Si el paciente presenta otros posibles factores de riesgo de cardiotoxicidad (antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenodionas, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/pericardio y uso concomitante de medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca, tales como ciclofosfamida y 5-fluorouracilo), se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumuladas más bajas y se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de la función cardíaca. Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de desarrollar una cardiotoxicidad tardía después de la administración de doxorubicina. Las mujeres pueden tener un riesgo mayor que los hombres. Se recomienda realizar un seguimiento de las evaluaciones cardiacas periódicas para controlar este efecto. Es probable que la toxicidad de doxorubicina y otras antraciclinas o antracenodionas sea aditiva. **Función hepática** La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes del tratamiento con doxorubicina y durante este debe evaluarse la bilirrubina sérica total. Los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco, lo que conlleva un aumento general de la toxicidad. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina. **Toxicidad hematológica** 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 diferencial de glóbulos blancos (leucocitos). La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco. Normalmente, la leucopenia y la

	neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos/neutrófilos vuelve a los valores normales el día 21. Si los valores sanguíneos no se normalizan debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis / septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte. **Leucemia secundaria** Se han documentado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con 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. **Control de las concentraciones séricas de ácido úrico:** Durante el tratamiento puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico. En caso de hiperuricemia, se debe instaurar un tratamiento antihiperuricémico. En los pacientes con deterioro grave de la función renal puede ser necesario reducir la dosis. **Efectos gastrointestinales** Se recomienda una profilaxis antiemética. Nota: No debe utilizarse doxorubicina en presencia de inflamaciones, ulceraciones o diarrea. **Extravasación** Una inyección perivenosa incorrecta se traduce en necrosis local y tromboflebitis. Una sensación de ardor en la región de la aguja de perfusión es indicativa de administración perivenosa. Si se produce

	una extravasación, se ha de detener de inmediato la perfusión o inyección; se debe dejar la aguja colocada durante un corto periodo y, seguidamente, retirarla tras una breve aspiración. En caso de extravasación, comience la perfusión intravenosa de dexrazoxano, a más tardar 6 horas después de la extravasación (ver ficha técnica de dexrazoxano para consultar la posología e información adicional). En caso de que esté contraindicado el uso de dexrazoxano, se recomienda aplicar dimetilsulfóxido (DMSO) al 99% a nivel local sobre un área con el doble del tamaño del área afectada (4 gotas por 10 cm² de área de superficie cutánea) y repetir esta aplicación tres veces al día durante un período no inferior a 14 días. Si fuese necesario, debe considerarse el desbridamiento. Debido al mecanismo antagónico, es necesario enfriar la zona después de la aplicación de DMSO (vasoconstricción frente a vasodilatación), por ejemplo, para reducir el dolor. No se debe usar DMSO en pacientes que estén recibiendo dexrazoxano para tratar la extravasación inducida por antraciclinas. En una revisión bibliográfica pueden observarse otras medidas que han sido tratadas de forma polémica y que carecen de valor confirmado. **Radioterapia** También se ha documentado la aparición de toxicidad inducida por la radiación (miocardio, mucosas, piel y el hígado). Es imprescindible tomar precauciones especiales en los pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia. Estos pacientes corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina. En relación con esto, se han documentado casos de hepatotoxicidad grave, en ocasiones mortal (lesiones hepáticas). La radiación mediastínica previa aumenta la cardiotoxicidad de doxorubicina. La dosis acumulada de 400 mg/m² no debe superarse, especialmente en este caso. **Infertilidad** Doxorubicina puede tener efectos genotóxicos y puede causar infertilidad durante la administración del fármaco. En las mujeres, doxorubicina puede causar amenorrea. Aunque la ovulación y la menstruación regresan tras la finalización del tratamiento, puede observarse una menopausia prematura. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. Doxorubicina es mutagénica y puede provocar lesiones cromosómicas en los espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia puede ser permanente; sin embargo, se ha documentado que en algunos casos la cifra de espermatozoides regresa a los niveles normoespérmicos. Esto puede ocurrir varios años después del final del tratamiento. Los varones tratados con doxorubicina deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces. También se aconseja no tener hijos durante el tratamiento y en los

	6 meses posteriores a este, y buscar consejo sobre la crioconservación (o criopreservación) del esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia de la administración de doxorubicina. **Tratamientos antineoplásicos** Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se han registrado casos de exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y una mayor hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina. Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha documentado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar (en algunos casos mortales), con el uso de doxorrubicina. **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). **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). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deberían evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Una sensación de picor o ardor en el lugar de administración puede significar un pequeño grado de extravasación. Si se produce extravasación o existen sospechas de que se haya producido, la inyección debe suspenderse y reiniciarse en un vaso sanguíneo diferente. El enfriamiento de la zona durante 24 horas puede reducir el malestar. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante varias semanas. Puede ser necesario aplicar medidas quirúrgicas.

	Doxorubicina puede hacer que la orina adquiera un color rojo. Es necesario informar a los pacientes de que esto no plantea ningún peligro para la salud. No debe repetirse la dosis en presencia o tras el desarrollo de mielosupresión o úlceras bucales. Este último signo puede ser precedido por una premonitoria sensación de ardor bucal y no es recomendable repetir la dosis en presencia de este síntoma. **Excipientes** Este medicamento contiene 0,15 mmol (3,5 mg) de sodio por mL, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
INTERACCIONES	**Interacciones** La cardiotoxicidad de doxorubicina se ve reforzada por el uso previo o concomitante de otras antraciclinas, o de otros fármacos potencialmente cardiotóxicos (p. ej., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) o con productos que afecten a la función cardíaca (como los antagonistas del calcio). Cuando se utiliza doxorubicina junto con los agentes mencionados anteriormente, se deberá monitorizar cuidadosamente la función cardíaca. El uso de trastuzumab en combinación con antraciclinas (como doxorubicina) se asocia a un alto riesgo de cardiotoxicidad. Por el momento, trastuzumab y antraciclinas no deben utilizarse en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados en los que se monitorice la función cardíaca. Si se utilizan antraciclinas después del final de un tratamiento con trastuzumab, puede existir un riesgo elevado de cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de 28,5 días y puede persistir en la circulación hasta 24 semanas. Si es posible, debe dejarse un intervalo suficiente (hasta 24 semanas) entre el final de un tratamiento con trastuzumab y el comienzo del tratamiento con antraciclinas. Es imprescindible un control minucioso de la función cardíaca. La hepatotoxicidad de doxorubicina puede verse reforzada por otras modalidades de tratamiento hepatotóxico (p. ej., 6-mercaptopurina). Doxorubicina se metaboliza por acción del citocromo P450 (CYP450) y es un sustrato del transportador de Pgp. La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 y/o Pgp puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y, por consiguiente, mayor toxicidad. Y a la inversa, la administración concomitante de inductores del citocromo P450, como rifampicina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y reducir la eficacia. La ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y Pgp, aumentó el AUC de doxorubicina y doxorubicina en un 55% y 350%, respectivamente.

	La combinación podría requerir el ajuste de la dosis. También se ha demostrado que cimetidina reduce el aclaramiento plasmático y aumenta la AUC de doxorrubicina. 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 doxorrubicina. Durante el tratamiento con doxorubicina puede producirse una notable nefrotoxicidad de la anfotericina B. Dado que doxorubicina se metaboliza rápidamente y se elimina predominantemente por el sistema biliar, la administración concomitante de agentes quimioterapéuticos hepatotóxicos conocidos (p. ej., mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina) podría aumentar la toxicidad de doxorubicina como consecuencia de la reducción del aclaramiento hepático del fármaco. Cuando sea imprescindible el tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos se deberá modificar la posología de doxorrubicina. 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.

<table>
<tr><td></td><td>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.</td></tr>
<tr><td>USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA</td><td>Doxorubicina Clorhidrato está contraindicada y no debe usarse durante el embarazo y lactancia.</td></tr>
<tr><td>EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINAS</td><td>Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, debe evitarse la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.</td></tr>
<tr><td>REACCIONES ADVERSAS</td><td>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 mieloide 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 doxorrubicina.

Las frecuencias se definen mediante la siguiente convención:
-Muy frecuentes (≤1/10)
-Frecuentes (≤1/100 a <1/10)
-Poco frecuentes (≤1/1.000 a <1/100)
-Raras (≤1/10.000 a <1/1.000)
-Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<table>
<tr><th></th><th>Frecuentes</th><th>Poco frecuentes</th><th>Raras</th><th>Desconocidas</th></tr>
<tr><td>Infecciones e infestaciones</td><td>Sepsis, septicemia</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Neoplasias benignas y malignas			Leucemia mieloide aguda secundaria, cuando se administra en combinación con fármacos antineoplásico que dañan el ADN, síndrome de lisis tumoral	Leucemia linfocítica aguda y leucemia mielogénica aguda.
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión, leucopenia y neutropenia			Trombocitopenia, anemia
	Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas	
	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación		Hiperuricemia
	Trastornos oculares			Conjuntivitis	Queratitis y lagrimeo
	Trastornos cardiacos	Cardiomiopatía (2%: p. ej., reducción de la FEVI, disnea);			Arritmia, reducción asintomática de la fracción de eyección en el ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiotoxicidad puede manifestarse con taquicardia incluyendo taquicardia supraventricular y cambios del ECG (p. ej., Taquicardia sinusal, taquiarritmia, taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo de rama y atrioventricular). Se recomienda controles por ECG de rutina y tener precaución en pacientes con alteración de la función cardíaca.

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

	<table><tr><td>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</td><td></td><td></td><td>Reacciones anafilácticas, fiebre, mareos</td><td>Sensación de picor o ardor en el lugar de la administración Malestar/debilidad, astenia, escalofríos</td></tr><tr><td>Trastornos hepatobiliares</td><td></td><td></td><td></td><td>Hepatotoxicidad, aumento transitorio de las enzimas hepáticas</td></tr><tr><td>Procedimientos médicos y quirúrgicos</td><td></td><td></td><td></td><td>La extravasación puede provocar celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular graves, que pueden requerir medidas quirúrgicas (incluyendo injerto de piel).</td></tr></table>
SOBREDOSIS	La sobredosis aguda con la doxorubicina potencia el efecto tóxico de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento del paciente gravemente mielosuprimido con hospitalización, antibióticos, transfusiones de plaquetas y el tratamiento sintomático de la mucositis. El uso del factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF) puede ser considerado. La dosis acumulativa de doxorubicina aumenta el riesgo de cardiomiopatía congestiva y la insuficiencia cardíaca resultante. El tratamiento consiste en el manejo vigoroso de la insuficiencia cardíaca congestiva con preparados digitálicos, diuréticos y reductores de la post carga, como los inhibidores ACE.
	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico. Su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo. Se cree 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 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. La consecuencia es la aparición de mutagénesis y 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.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	Los estudios farmacocinéticos, determinados en pacientes con diversos tipos de tumores que estaban recibiendo la terapia de agentes únicos o múltiples han demostrado que la doxorubicina sigue una disposición multifásica después de la inyección intravenosa. En cuatro pacientes, la doxorubicina demostró la dosis farmacocinética independiente en el rango de dosis de 30 a 70 mg/m2. Distribución: La distribución inicial de la vida media de aproximadamente 5 minutos sugiere la absorción rápida del tejido de la doxorubicina, mientras que su lenta eliminación de los tejidos se refleja en una vida media terminal de 20 a 48 horas. En estado estacionario varía el volumen de distribución de 809 a 1214L/m2 y es indicativo de la amplia absorción de las drogas en los tejidos. La unión de la doxorubicina y su principal metabolito, doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es de unos 74 a 76% y es independiente de la concentración plasmática de la doxorubicina hasta 1,1µg/ml. La doxorubicina se excreta en la leche de un paciente en lactancia, con un pico de concentración en la leche a las 24 horas después del tratamiento siendo de aproximadamente 4,4 veces mayor que la concentración plasmática. La doxorubicina se ha detectado en la leche hasta 72 horas después de la terapia con 70 mg/m2 de doxorubicina que se administra en una infusión intravenosa de 15 minutos y de 100 mg/m2 de cisplatino como una infusión intravenosa de 26 horas. La concentración máxima de doxorrubicinol en la leche fue a las 24 horas y fue de 0,11 µg/ml y las AUC de la doxorubicina hasta 24 horas fue del 9,0 µg.h/mL, mientras que el AUC de la doxorubicina fue de 5,4 µg.h/ml. La doxorubicina no cruza la barrera hematoencefálica. Metabolismo: la reducción enzimática en la posición 7 y el desdoblamiento del azúcar en los rendimientos de daunosamina agliconas, que son acompañadas por la formación de radicales libres, la producción local que puede contribuir a la actividad de cardiotoxicidad de la doxorubicina. La disposición del doxorrubicinol (DOX-OC) en los pacientes es la tasa de formación

	limitada, con la vida media terminal de DOX-OL es similar a la de la doxorubicina. La exposición relativa de DOX-OL, es decir, la relación entre las AUC de DOX-OL y el AUC de doxorubicina, en comparación con la doxorubicina oscila entre 0,4 y 0,6. Excreción: El clearance plasmático está en el rango de 324 a 809 ml/min/m, y es principalmente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente el 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que sólo el 5-12% de la droga y sus metabolitos aparecen en la orina durante el mismo período de tiempo. En la orina, <3% de la dosis se recuperó como DOX-OL más de 7 días. El clearance sistémico de la doxorubicina se reduce significativamente en las mujeres obesas con un peso corporal ideal mayor al 130%. Hubo una reducción significativa en la remoción sin ningún cambio en el volumen de distribución en los pacientes obesos en comparación con los pacientes normales con menos del 115% del peso corporal ideal. **Farmacocinética en poblaciones especiales** **Pediátrico:** Tras la administración de 10 a 75 mg/m2 de dosis de doxorubicina a 60 niños y adolescentes que van desde los 2 meses a los 20 años de edad, el clearance de la doxorubicina fue en promedio de 1443 ± 114 ml/min/ m². **Geriatría:** La farmacocinética de los sujetos de edad avanzada (= 65 años) han sido evaluados, no se recomienda ajustar la dosis según la edad (Ver PRECAUCIONES, Uso en geriatricos). **Género:** Un estudio clínico publicado que involucraba 6 hombres y 21 mujeres sin terapia previa con antraciclinas reportó una mediana significativamente mayor del clearance de la doxorubicina en los hombres en comparación con el de las mujeres (1.088 ml/min/m2 frente a 433 ml/min/m2). Sin embargo, la vida media de la eliminación de la doxorubicina fue mayor en los hombres en comparación con el de las mujeres (54 versus 35 horas). **Raza:** La influencia de la raza sobre la farmacocinética de la doxorubicina no ha sido evaluada. **Deterioro hepático:** El clearance de la doxorubicina y el doxorubicinol se redujo en los pacientes con, insuficiencia hepática (ver DOSIS Y ADMINISTRACION). **Deterioro renal:** La influencia de la función renal sobre la farmacocinética de la doxorubicina no ha sido evaluada.
DATOS FARMACÉUTICOS	
INCOMPATIBILIDADES	Los informes de la literatura han descrito las siguientes interacciones con otros medicamentos: El fenobarbital aumenta "la eliminación" de la doxorubicina, los niveles de fenitoína pueden disminuir por la doxorubicina; la

FRESENIUS KABI

Ficha Técnica Medicamento

	estreptozocina (Zanosar®) puede inhibir el metabolismo hepático de la doxorubicina, saquinavir en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y etopósido aumenta la toxicidad de la mucosa en pacientes con VIH asociados linfoma no-Hodgkin y la administración de vacunas vivas a pacientes inmunodeprimidos puede ser peligrosa incluso en aquellos bajo una quimioterapia citotóxica.
TIEMPO DE VIDA ÚTIL	Veinticuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación.
ESTABILIDAD EN USO	N/A
ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD EN DILUCIÓN/SOLUCIÓN	Es de vital importancia tener en cuenta que la solución/dilución debe ser protegida de la luz hasta finalizar la infusión: -Infusión intravenosa de Cloruro de Sodio 0,9% W/V - 1.2 mg/mL de Doxorubicina Clorhidrato es estable 7 días almacenado a 25°C +/- 2°C / 60% HR + 5% HR. -Infusión intravenosa de Cloruro de Sodio 0,9% W/V - 1.2 mg/ mL de Doxorubicina Clorhidrato es estable 28 días almacenado entre 5°C +/- 3°C. -Infusión intravenosa de Cloruro de Sodio 0,45% W/V - 1.2 mg/ mL de Doxorubicina Clorhidrato es estable 7 días almacenado entre 25°C +/- 2°C / 60% HR + 5% HR. -Infusión intravenosa de Cloruro de Sodio 0,45% W/V - 1.2 mg/ mL de Doxorubicina Clorhidrato es estable 28 días almacenado entre 5°C +/- 3°C. -Infusión intravenosa de Dextrosa 5% W/V - 1.2 mg/ mL de Doxorubicina Clorhidrato es estable 7 días almacenado entre 25°C +/- 2°C / 60% HR + 5% HR. -Infusión intravenosa de Dextrosa 5% W/V - 1.2 mg/ mL de Doxorubicina Clorhidrato es estable 28 días almacenado entre 5°C +/- 3°C. Información tomada de: Email Coordinador Asuntos Regulatorios, información compartida por la planta fabricante el 24 de Enero de 2023.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a una temperatura entre 2 y 8°C.

TITULAR	Fresenius Kabi Oncology Ltd. India
FABRICANTE	Fresenius Kabi Oncology Ltd. India
IMPORTADOR Y/O DISTRIBUIDOR EN COLOMBIA	Fresenius Kabi Colombia S.A.S. Colombia
PAÍS DE ORIGEN	India
REGISTRO SANITARIO INVIMA	INVIMA 2023M-0013582-R1

Ficha Técnica Medicamento

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Firmado por: Luis Miguel Bautista Nombre del firmante: Luis Miguel Bautista Motivo de la firma: Tengo la autoría de este documento Hora de firma: 13-feb.-2025 | 12:47 PM PST 938ED77405FB4BCFB165D2B5815C848D	Signed by: Camilo Andres Ayala Urrego Signer Name: Camilo Andres Ayala Urrego Signing Reason: I approve this document Signing Time: 13-Feb-2025 | 1:30 PM PST D69A9F78BA134BBD8E3D96CF11FF38C1	Signed by: Luis Carlos García Signer Name: Luis Carlos García Signing Reason: I approve this document Signing Time: 14-feb.-2025 | 9:08 AM SAPST 9469B1FDA59F44B8887FA1C7ECF16CFE
Luis Miguel Bautista Angarita **Analista Junior de Asuntos Regulatorios**	Camilo Andres Ayala Urrego **Gerente de Producto IV Drugs & Generics**	Luis Carlos García Melo **Coordinador de Asuntos Regulatorios**

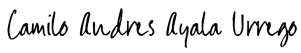
Certificate Of Completion

Envelope Id: 77E02307-DE94-4961-9DE3-A8ADC5A8D651
Status: Completed
Subject: DOCUSIGN: FTM-110V01 Doxorubicina Clorhidrato 50 mg -25 mL Solución para Infusión...
Source Envelope:
Document Pages: 19
Signatures: 3
Certificate Pages: 2
Initials: 0
AutoNav: Enabled
EnvelopeId Stamping: Disabled
Time Zone: (UTC-08:00) Pacific Time (US & Canada)

Envelope Originator:
Luis Miguel Bautista
Else-Kröner-Straße 1
Bad Homburg v.d.H, Bad Homburg 61352
luismiguel.bautista@fresenius-kabi.com
IP Address: 186.84.20.83

Record Tracking

Status: Original
2/13/2025 12:11:02 PM
Holder: Luis Miguel Bautista
luismiguel.bautista@fresenius-kabi.com
Location: DocuSign

Signer Events	Signature	Timestamp
Luis Miguel Bautista luismiguel.bautista@fresenius-kabi.com Security Level: Email, Account Authentication (Required), Login with SSO	 Signature Adoption: Pre-selected Style Signature ID: 938ED774-05FB-4BCF-B165-D2B5815C848D Using IP Address: 186.84.20.83 With Signing Authentication via Docusign password With Signing Reasons (on each tab): Tengo la autoría de este documento	Sent: 2/13/2025 12:14:04 PM Viewed: 2/13/2025 12:47:04 PM Signed: 2/13/2025 12:47:30 PM
Electronic Record and Signature Disclosure: Not Offered via Docusign		
Camilo Andres Ayala Urrego camilo.ayala@fresenius-kabi.com Security Level: Email, Account Authentication (Required), Login with SSO	 Signature Adoption: Pre-selected Style Signature ID: D69A9F78-BA13-4BBD-8E3D-96CF11FF38C1 Using IP Address: 200.118.62.149 With Signing Authentication via Docusign password With Signing Reasons (on each tab): I approve this document	Sent: 2/13/2025 12:47:32 PM Viewed: 2/13/2025 1:30:27 PM Signed: 2/13/2025 1:30:46 PM
Electronic Record and Signature Disclosure: Not Offered via Docusign		
Luis Carlos García luis.garcia-melo@fresenius-kabi.com Security Level: Email, Account Authentication (Required)	 Signature Adoption: Pre-selected Style Signature ID: 9469B1FD-A59F-44B8-887F-A1C7ECF16CFE Using IP Address: 64.116.98.147 With Signing Authentication via Docusign password With Signing Reasons (on each tab): I approve this document	Sent: 2/13/2025 1:30:49 PM Viewed: 2/14/2025 6:01:41 AM Signed: 2/14/2025 6:08:27 AM

Signer Events	Signature	Timestamp

Electronic Record and Signature Disclosure:
Not Offered via Docusign

In Person Signer Events	Signature	Timestamp

Editor Delivery Events	Status	Timestamp

Agent Delivery Events	Status	Timestamp

Intermediary Delivery Events	Status	Timestamp

Certified Delivery Events	Status	Timestamp

Carbon Copy Events	Status	Timestamp

Witness Events	Signature	Timestamp

Notary Events	Signature	Timestamp

Envelope Summary Events	Status	Timestamps
Envelope Sent	Hashed/Encrypted	2/13/2025 12:14:04 PM
Certified Delivered	Security Checked	2/14/2025 6:01:41 AM
Signing Complete	Security Checked	2/14/2025 6:08:27 AM
Completed	Security Checked	2/14/2025 6:08:27 AM

Payment Events	Status	Timestamps