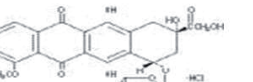


KEMEX DOXORUBICINA 2mg/ml - DOXORUBICINA 10 y 50 mg SOLUCIÓN INYECTABLE - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA	VENTA BAJO RECETA MEDICA
DOXORUBICINA - SOLUCIÓN	
Cada frasco ampolla contiene:	
Doxorubicina Clorhidrato	10,0 mg..... 50,0 mg
Cloruro de Sodio.....	45,4 mg..... 227,0 mg
Acido clorhídrico c.s.p.....	pH=3,0..... pH=3,0
Agua para inyectables c.s.p.....	5,0 ml..... 25,0 ml

DOXORUBICINA - INYECTABLE LIOFILIZADO	
Cada frasco ampolla contiene:	
Doxorubicina Clorhidrato	10,0 mg..... 50,0 mg
Lactosa.....	50,0 mg..... 250,0 mg

ACCIÓN FARMACÉUTICA
Agente antineoplásico.

DESCRIPCIÓN	
Antineoplásico, citostático.	
Activa sobre la familia de las antraciclinas. Los estudios fundamentales han mostrado que la doxorubicina se fija rápidamente a las estructuras nucleares de la célula, bloqueando la síntesis del ADN y el ARN como agente intercalante del nivel del ADN.	

ADVERTENCIAS
1. Severa necrosis del tejido local se producirá si existe extravasación durante la administración (véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). La doxorubicina no debe administrarse por vía intramuscular o subcutánea.
2. La cardiotoxicidad se manifiesta en su forma más severa por falla cardiaca congestiva, puede ocurrir tanto durante el tratamiento o meses e incluso años después de la finalización del tratamiento. La probabilidad de desarrollar deterioro de la función miocárdica sobre la base de un índice combinado de signos, síntomas y la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda se estima en 1 a 2% para una dosis total acumulada de 300 mg/m² de doxorubicina, 3 a 5 % a una dosis de 400 mg/m², 5 a 8% a 450 mg/m² y del 6 al 20% al administrarse una dosis de 500 mg/m² del medicamento. El riesgo de desarrollar falla cardiaca congestiva aumenta rápidamente al aumentar la dosis total acumulada de doxorubicina por encima de 450 mg/m². Los factores de riesgo (enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante mediastínica/zona del pericardio, la terapia previa con otras antraciclinas o antracenedionas, el uso concomitante de otros fármacos cardiotóxicos) puede aumentar el riesgo de toxicidad cardiaca. La toxicidad cardiaca con doxorubicina puede ocurrir a bajas dosis acumuladas o en ausencia de factores de riesgo cardiaco. Los pacientes pediátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad retardada.

3. Leucemia mielode aguda secundaria o el síndrome mielodisplásico se ha informado en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo la doxorubicina (ver REACCIONES ADVERSAS). La aparición recurrente de leucemia mielode aguda secundaria o síndrome mielodisplásico es más común cuando las antraciclinas son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o la radioterapia, cuando los pacientes han sido tratados previamente con fármacos citotóxicos, o cuando las dosis de antraciclinas han sido intensificadas. La tasa de desarrollo de leucemia mielode aguda secundaria o el síndrome mielodisplásico se ha estimado en un análisis de 8563 pacientes con cáncer de mama precoz tratados en 6 estudios realizados por la Dirección Nacional de Cirugía Adyuvante del Seno y del Intestino. Los pacientes de estos estudios recibieron una dosis estándar de doxorubicina y dosis estándar o creiente de ciclofosfamida y la quimioterapia adyuvante, fueron seguidos 61.810 pacientes por años. Entre 4483 pacientes que recibieron las dosis convencionales de ciclofosfamida, se identificaron 11 casos de leucemia mielode aguda secundaria o síndrome mielodisplásico, con una incidencia de 0,32 casos por 1000 pacientes/año (95% intervalo de confianza, 0.16-0.57) y una incidencia acumulada a los 5 años de 0,21% (95 % intervalo de confianza, 0.11-0.41%). En otro análisis de 1474 pacientes con cáncer de mama que recibieron un tratamiento adyuvante con doxorubicina en los ensayos clínicos llevados a cabo en la Universidad de Texas, la incidencia se estimó en 1,5% en los pacientes que recibieron los pacientes que recibieron regímenes con dosis de ciclofosfamida más alto, que recibieron radioterapia, o que tenían 50 años o más tenían un mayor riesgo de leucemia mielode aguda secundaria o síndrome mielodisplásico. Los pacientes pediátricos también están en riesgo de desarrollar leucemia mielode secundaria.

4. Debe reducirse la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.
5. Puede ocurrir una severa mielosupresión.
6. Doxorubicina sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos cancerígenos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Farmacocinética
Estudios farmacocinéticos, determinados en pacientes con diversos tipos de tumores sometidos a terapia única o combinada han demostrado que la Doxorubicina sigue una distribución multifásica después de la inyección intravenosa. En cuatro de los pacientes, doxorubicina ha demostrado farmacocinética independiente de la dosis en el rango de dosis de 30 a 70 mg/m².
Distribución:
La vida media de la distribución inicial es de aproximadamente 5 minutos, sugiere una rápida captación tisular 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 de equilibrio el volumen de distribución varía desde 809 hasta 1214 l/m² y es indicativo de una amplia absorción de droga en los tejidos. La unión de la doxorubicina y su principal metabolito, doxorubicinol, a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 74 a 76% y es independiente de la concentración plasmática de la doxorubicina hasta 1,1 mcg/ml.

La doxorubicina pasa a la leche materna en el caso de pacientes mujeres en periodo de lactancia, siendo el pico de concentración en la leche 24 horas después del tratamiento de aproximadamente 4,4 veces mayor que la concentración plasmática. La doxorubicina se detectó en la leche hasta 72 horas después de la terapia con 70 mg/m² de doxorubicina (perfusión intravenosa de 15 minutos) y 10 mg/m² de cisplatino (infusión intravenosa de 26 horas). La concentración máxima de doxorubicinol en la leche a las 24 horas fue de 0.11 mcg/ml y la AUC hasta 24 horas fue del 9,0 mcg.h/mL mientras que la AUC de doxorubicina fue de 5,4 mcg.h/ml. La doxorubicina no cruza la barrera hematoencefálica.

Metabolismo
Reducción enzimática en la posición 7 va acompañada de la formación de radicales libres.

La doxorubicina debe administrarse sólo bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de la terapia citotóxica. Los pacientes deben recuperarse previamente de la toxicidad aguda del tratamiento citotóxico (por ejemplo: estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina. Además, el tratamiento inicial con doxorubicina debe ir precedida de una cuidadosa evaluación de referencia de los recuentos en sangre, los niveles séricos de bilirrubina total, AST y de creatinina, y la función cardiaca, medida por la función de eyección ventricular izquierda. Los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento por posibles complicaciones clínicas debido a la mielosupresión. El tratamiento de apoyo puede ser necesario en casos de neutropenia grave y complicaciones infecciosas graves. La toxicidad cardiaca también puede ser importante, especialmente cuando existe una gran exposición acumulativa a la doxorubicina. La doxorubicina puede potencial la toxicidad de las terapias contra el cáncer. (Ver PRECAUCIONES, interacciones de droga.)

Excreción:
El aclaramiento plasmático presenta un rango de 324 a 809 ml/min/m² y es predominantemente de tipo metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente el 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que sólo 5 a 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 doxorubicinol durante 7 días.

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce significativamente en las mujeres obesas con un peso corporal ideal superior a 130%. Hubo una reducción significativa en la eliminación sin ningún cambio en el volumen de distribución en los pacientes obesos en comparación con los pacientes normales con un peso corporal inferior al 115% ideal.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediatría:

Tras la administración de 10 a 75 mg/m² mg de doxorubicina a 60 niños y adolescentes que van de 2 meses a 20 años de edad, el aclaramiento promedio de doxorubicina es de 1443 ± 114 ml/min/m². Un análisis más detallado demostró que el aclaramiento en 52 niños mayores de 2 años de edad (1540 ml/min/m²) aumentó en comparación con los adultos. Sin embargo, el aclaramiento en niños de menos de 2 años de edad (813 ml/min/m²) disminuyó en comparación con niños mayores y se acercó al rango de valores de aclaramiento determinada en los adultos.

Geriatría:

Mientras que la farmacocinética de los sujetos de edad avanzada (=65 años de edad) que han sido evaluados, no se recomienda ajustar la dosis según la edad. (Ver PRECAUCIONES, Uso geriátrico).

Género:

Un estudio clínico publicado con 6 hombres y 21 mujeres sin terapia previa con antraciclinas informó un aclaramiento significativamente mayor doxorubicina mediano de los hombres en comparación con las mujeres (1088 ml/min/m² y 433 ml/min/m² respectivamente). Sin embargo, la vida media de eliminación de la doxorubicina fue mayor en los hombres en comparación con las mujeres (54 y 35 horas respectivamente).

Raza:

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

Deterioro hepático:

El aclaramiento de la doxorubicina y la doxorubicinol se redujo en pacientes con deterioro de la función hepático. (Véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN)

Deterioro renal:

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

INDICACIONES Y USO

La doxorubicina se ha utilizado con éxito para producir regresión en condiciones neoplásicas diseminadas tales como la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcoma de tejidos blandos y óseos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de estómago, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno y cáncer de pulmón en el que se ha demostrado una mayor eficacia en células pequeñas.

La doxorubicina también está indicada para su uso como componente de la terapia adyuvante en mujeres con evidencia de afectación ganglionar axilar después de la resección del cáncer de mama primario.

CONTRAINDICACIONES

Los pacientes no deben ser tratados con doxorubicina si tienen alguna de las siguientes condiciones: recuento basal de neutrófilos <1500 células/mm; insuficiencia hepática grave, infarto de miocardio reciente, insuficiencia de miocardio grave, arritmias graves, el tratamiento previo con dosis acumulativa total de doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, y/o otras antraciclinas y antracenedonas, o hipersensibilidad a la doxorubicina, o a cualquiera de sus excipientes, u otras antraciclinas o antracenedionas. (Ver ADVERTENCIAS y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología media es de 60 a 75 mg/m² por vía intravenosa en aplicación única. Cada ciclo está separado del precedente por un intervalo libre de 3 a 4 semanas. Los ciclos son repetidos hasta una dosis total máxima de 550 mg/m² de superficie corporal. También puede aplicarse a razón de 20 mg/m² de superficie corporal repetido cada semana.

En caso de pacientes que hubieran recibido radioterapia previa o citostáticos que incrementan la cardiotoxicidad, la dosis total debe reducirse a un máximo de 450 mg/m² de superficie, por vía I.V. diariamente, tres días sucesivos, repitiendo el ciclo cada cuatro semanas.

El frasco ampolla de 50 mg debe disolverse en 15 ml de agua destilada para inyección. Después de inyectar el solvente es indispensable agitar el frasco ampolla hasta la obtención de una solución perfectamente límpia.

Se administra la dosis de Doxorubicina rápidamente en la tubuladura de una perfusión venosa de solución clorurada isotónica o de solución dextrosada al 5 % (evitando toda extravasación que puede producir una necrosis de los tejidos circundantes), ya sea la dosis total en:
-una sola vez
-dos veces en el transcurso de la jornada.
-repartido en 2 o 3 días.

No es necesario proceder a una larga perfusión, pudiendo ésta ser instalada poco tiempo antes de la administración de Doxorubicina y detenida pocos minutos después.
En caso de haber aumento de la bilirrubina, la dosis se debe ajustar según las cifras de la misma.

Bilirrubina (mg/ml)	Reducción de la dosis (%)
1,2 – 3,0	75
3,1 – 5,0	50

PRECAUCIONES

General:

Los pacientes pediátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad tardía después de la administración de Doxorubicina y por lo tanto se recomienda un seguimiento de la evaluación cardiaca para supervisar la cardiotoxicidad tardía. En los adultos, una disminución del 10% por debajo del límite inferior de la normalidad de la fracción de eyección ventricular izquierda o una fracción de eyección ventricular izquierda absoluta del 45%, una disminución del 20% de la fracción de eyección ventricular izquierda en cualquier nivel es indicativo del deterioro de la función cardiaca. En los pacientes pediátricos, el deterioro de la función cardiaca durante o después de la finalización del tratamiento con doxorubicina, está indicado por una caída en fracción de acortamiento (FS) por un valor absoluto de 10 unidades de percentilo o por debajo del 29%, y una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda del 10 percentil unidades o una fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 55%. En general, si los resultados de las pruebas indican un deterioro de la función cardiaca asociada con la doxorubicina, el beneficio de continuar el tratamiento debe ser cuidadosamente evaluado en relación con el riesgo de producir una lesión cardiaca irreversible. Se han reportado arritmias agudas potencialmente mortales ocurridas durante o a unas pocas horas después de la administración de la doxorubicina.

Toxicidad hematológica
Al igual que con otros agentes citotóxicos, doxorubicina puede producir mielosupresión. La mielosupresión requiere un control cuidadoso. Deben ser evaluados el recuento total y diferencial de glóbulos blancos, los glóbulos rojos, y las plaquetas antes y durante cada ciclo de tratamiento con doxorubicina. Una leucopenia dosis-dependiente, reversible y la granulocitopenia (neutropenia) son las manifestaciones de toxicidad aguda más predominantes de toxicidad hematológicas de doxorubicina. Con la dosis recomendada, la leucopenia suele ser transitoria. Puede ocurrir también trombocitopenia y la anemia. Las consecuencias clínicas de mielosupresión severa incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria
Leucemia mielode aguda secundaria o el síndrome mielodisplásico se ha informado en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo la doxorubicina. La aparición recurrente de leucemia mielode aguda secundaria o síndrome mielodisplásico es más común cuando las antraciclinas son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o la radioterapia, cuando los pacientes han sido tratados previamente con fármacos citotóxicos, o cuando las dosis de antraciclinas han sido intensificadas. Estos casos generalmente tienen un periodo de latencia de 1-3 años. Los pacientes pediátricos también están en riesgo de desarrollar leucemia mielode aguda secundaria.

Efectos en el sitio de inyección
Fleboscleriosis puede ser consecuencia de una inyección en un vaso pequeño o de inyecciones repetidas en la misma zona. Siguiendo los procedimientos de administración recomendadas pueden reducirse al mínimo el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el lugar de inyección. (Véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).
Extravasación
En la administración intravenosa de doxorubicina puede ocurrir la extravasación con o sin una sensación de ardor o quemazón. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación, la inyección o infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciar en otra vena. (Ver DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática
Dado que el metabolismo y excreción de la doxorubicina se produce predominantemente por la vía hepatobiliar, la toxicidad de la dosis recomendada de doxorubicina puede ser aumentada por la insuficiencia hepática, por lo tanto, antes de su administración individual se recomienda realizar una evaluación de la función hepática utilizando las pruebas convencionales de laboratorio como la GOT, TGP, fosfatasa alcalina y bilirrubina. (Ver DOSIS Y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Embarazo Categoría D
La doxorubicina puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. La doxorubicina fue teratogénico y embriotóxico en dosis de 0,8 mg/kg/día (aproximadamente 1/13 la dosis recomendada en humanos sobre una base de superficie corporal) cuando se administró durante el periodo de organogénesis en ratas. También se observó teratogénica y embriotóxica en diferentes periodos del tratamiento. El más susceptible fue el periodo de gestación de 6 a 9 días en dosis de 1,25 mg/kg/día y a mayores dosis. Las malformaciones características incluyen atresia esofágica e intestinal, fistula traqueo-esofágica, hipoplasia urinaria de la vejiga y anomalías cardiovasculares. La doxorubicina fue embriotóxico (aumento de las muertes embriofeta) y abortivos con dosis de 0,4 mg/kg/día (aproximadamente 1/14 la dosis recomendada en humanos sobre una base de superficie corporal) en conejos cuando se administró durante el todo de organogénesis. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si la doxorubicina se va a utilizar durante el embarazo, o si el paciente queda embarazada durante el tratamiento, el paciente debe ser informado del bajo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo.

Información para pacientes
Los pacientes deben ser informados de los efectos adversos esperados de la doxorubicina, incluyendo síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis) y potenciales complicaciones neurológicas. Los pacientes deben consultar a su médico en caso de vómito, dificultad para tragar, fiebre, signos de infección, los síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva o dolor en el sitio de la inyección que ocurren después del tratamiento con doxorubicina. Los pacientes deben ser informados de que es casi seguro el desarrollo de la alopecia. Los pacientes deben ser advertidos de que la orina puede aparecer de color rojo durante 1 a 2 días después de la administración de doxorubicina y que no deben alarmarse. Los pacientes deben entender que hay un riesgo de daño irreversible del miocardio asociado con el tratamiento con doxorubicina, así como un riesgo de leucemia relacionada con el tratamiento. Debido a la doxorubicina puede provocar lesiones cromosómicas en los espermatozoides, los hombres bajo tratamiento con doxorubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Las mujeres tratadas con doxorubicina pueden desarrollar amenorrea irreversible o la menopausia prematura.

Interacciones con Medicamentos
La doxorubicina se metaboliza en el hígado. Cambios en la función hepática inducida por tratamientos concomitantes pueden afectar el metabolismo doxorubicina, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o toxicidad. La toxicidad asociada con la doxorubicina son principalmente hematológicas y gastrointestinales pudiendo incrementarse cuando la doxorubicina se utiliza en combinación con otros fármacos citotóxicos.

La biopsia endomiocárdica es reconocido como la herramienta diagnóstica más sensible para detectar la cardiomiopatía inducida por antraciclina, sin embargo, estos examen no invasivo prácticamente se realiza en forma rutinaria. Los cambios en el ECG tales como arritmias, reducción de voltaje QRS o una prolongación más allá de los límites normales del intervalo de tiempo sístólico pueden ser indicativos de cardiomiopatía inducida por antraciclina, pero el ECG no es un método sensible o específico para el seguimiento de cardiotoxicidad relacionados con antraciclina.

Paclitaxel
Ha sido publicado una serie de informes en la literatura que describen un aumento de la cardiotoxicidad de la doxorubicina cuando se administra conjuntamente con paclitaxel. Dos estudios publicados reportan que la administración inicial de paclitaxel por infusión durante 24 horas seguidas de doxorubicina administrada durante 48 horas resultó en una disminución significativa en el aclaramiento de doxorubicina con neutropenia profunda y más episodios de estomatitis que si se invierte el orden de la administración.

Progesterona
En un estudio publicado, la progesterona se administra por vía intravenosa a pacientes con neoplasias malignas avanzadas (ECOG PS <2) a dosis altas (hasta 10 mg en 24 horas) concomitantemente con una dosis fija doxorubicina (60 mg /m²) a través de inyección en bolo. Se observaron mejoras de la neutropenia y trombocitopenia inducidas por la doxorubicina.
Verapamilo
Un estudio de los efectos del verapamilo sobre la toxicidad aguda de doxorubicina en ratones mostró un aumento en las concentraciones pico inicial de la doxorubicina en el corazón con una mayor incidencia y gravedad de los cambios degenerativos en el tejido cardiaco que resulta en una menor supervivencia.

Ciclosporina
La adición de ciclosporina a doxorubicina puede resultar en un incremento en el AUC de doxorubicina y también del doxorubicinol posiblemente debido a una disminución del aclaramiento de la droga madre y una disminución en el metabolismo de doxorubicinol. Los estudios realizados sugieren que añadiendo ciclosporina a la doxorubicina produce una mayor toxicidad hematológica que si se administrara la doxorubicina sola. También se han observado casos de coma.
Citarabina
Colitis necrotizante manifestado por inflamación cecal, heces con sangre y a veces infecciones graves se han asociado a la administración combinada de citarabina.

Ciclofosfamida
El agregado de ciclofosfamida al tratamiento con doxorubicina no afecta a la exposición de la doxorubicina, pero puede resultar en un aumento de la exposición del metabolito doxorubicinol. El doxorubicinol sólo tiene el 5% de la actividad citotóxica de la doxorubicina. El tratamiento simultáneo con doxorubicina con ciclofosfamida exacerba la cistitis hemorrágica inducida. La leucemia mielode aguda caud secundaria o síndrome mielodisplásico es más común cuando las antraciclinas son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o la radioterapia.

También han descrito las siguientes interacciones medicamentosas
Combinaciones conteniendo cualquiera de las siguientes medicaciones dependientes de la cantidad presente, también pueden interactuar con esta medicación.
Allopurinol, Colchicina, Probenecida, Sulfipirazona.

La doxorubicina puede elevar la concentración de ácido úrico en sangre; el ajuste de la dosis de agentes anti-gota puede ser necesario para el control de la hiperuricemia y la gota; allopurinol puede ser preferido para la prevención o la reversión de la hiperuricemia inducida por doxorubicina debido al riesgo de neuropatía debido ácido úrico con agentes uricosmáticos anti-gota.
Medicaciones productoras de discrasias sanguíneas o depresores de la médula ósea, otros, o terapia por radiación.
El uso concurrente puede incrementar los efectos depresores sobre la médula ósea de estas medicaciones y terapia de radiación, incluyendo severa dermatitis y/o mucositis y puede requerir la reducción de la dosis.
Ciclofosfamida, Dactinomicina, Mitomicina.

No se ha realizado estudios clínicos sobre la carcinogénesis a largo plazo con doxorubicina. Tanto la doxorubicina como los compuestos relacionados logran demostrar propiedades mutagénicas y carcinógenas normas, cuando se testaron sistemas de modelos experimentales incluyendo bacterias, células mamarias en cultivos y ratas raza Sprague-Dawley. Los posibles efectos adversos sobre la fertilidad en machos y hembras, en humanos o animales experimentales no fueron objeto de una evaluación apropiada. En ratas y perros machos se observó atrofia

testicular. Se ha reportado que infrecuentemente ocurre una variante de leucemia no linfocítica aguda relacionada con la quimioterapia, una vez transcurridos un par de años luego del tratamiento con múltiples drogas, sobre algunas neoplasias. Entre esas drogas, en algunas oportunidades, se encontraba la doxorubicina. No se ha determinado cuál es el verdadero papel desempeñado por la doxorubicina en este tipo de eventos.

EMBARAZO

(Ver ADVERTENCIAS)

Madres lactantes

La doxorubicina y su principal metabolito, doxorubicinol se han detectado en la leche de al menos un paciente lactante. (Véase la FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética). Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes de la doxorubicina, las madres deben ser advertidas de suspender la lactancia durante el tratamiento con doxorubicina.

USO PEDIÁTRICO

Los pacientes pediátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad tardía. Se recomienda el seguimiento de las evaluaciones cardiacas, para supervisar la cardiotoxicidad tardía. (Ver ADVERTENCIAS). La doxorubicina, como componente de los regímenes de quimioterapia intensiva se administra a los pacientes pediátricos, pueden contribuir al retraso del crecimiento en la pre-pubertad. También puede contribuir al deterioro gonadal, que es generalmente temporal. Los pacientes pediátricos tratados con doxorubicina u otros inhibidores de la topoisomerasa II están en un riesgo de desarrollar leucemia mielógena aguda y otras neoplasias.

USO GERIÁTRICO
No se observaron diferencias globales en la seguridad y eficacia entre pacientes mayores a 65 años y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores. La decisión de utilizar la doxorubicina en el tratamiento de pacientes de edad avanzada debe basarse en un examen del estado funcional global y las enfermedades concurrentes.

REACCIONES ADVERSAS
Las toxicidades limitantes de las dosis son la mielosupresión y cardiotoxicidad. Otras reacciones reportadas fueron:

Cardiotoxicidad
(Ver ADVERTENCIAS).

Cutáneas
En la mayoría de los casos, se observa una alopecia completa reversible. La hiperpigmentación de las uñas y arrugas o pliegues dérmicos, fundamentalmente en niños y oncolisis, han sido objeto de informes en un par de casos. Con la administración de Doxorubicina, asimismo, se registra una incidencia de reacciones cutáneas como producto de una radioterapia previa.

Gastrointestinales
Náusea y vómitos ocurren se han observado con frecuencia y pueden ser severos. Estos trastornos pueden ser aliviados mediante terapia antiemética. Mucositis (estomatitis y esofaguitos) pueden ocurrir dentro de los 5 a 10 días de iniciada la administración del medicamento. El efecto puede ser severo, el cual conduce a la ulceración y así representa un sito de origen para infecciones severas. El régimen de dosis consiste en la administración de Doxorubicina durante 3 días consecutivos, da como resultado una mayor incidencia y severidad de los episodios de mucositis (ulceración y necrosis de colon, especialmente en el ciego, pueden ocurrir, lo cual conduce a hemorragias o infecciones posiblemente fatales). Esta reacción ha sido reportada en pacientes con leucemia no linfocítica aguda tratados sin un curso de 3 días de duración en base de Doxorubicina, combinada con citarabina. En ocasiones se reportaron casos de anorexia y diarrea.

Vasculares
Se reportaron casos de flebosclerosis, en especial cuando se han utilizado venas muy pequeñas o una misma vena para aplicar el medicamento en reiteradas oportunidades. El rubor facial puede ocurrir si la inyección es administrada con demasada rapidez.

Locales
Si durante la administración del medicamento se produjera extravasación de Doxorubicina, ocurrirán celulitis severa y sellación. Además, se reportó la formación de estrías eritematosas a lo largo de la vena próxima al sitio donde se aplicó la inyección. (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Hematológicas
En muy pocos pacientes, concurrentemente tratados con Doxorubicina en asociación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN se observó leucemia mielode aguda secundaria, con o sin fase preleucémica, estos casos podían tener un periodo de latencia breve (de 1 a 3 años de duración).

Reacciones de hipersensibilidad
En ocasiones, se reportó fiebre, escalofríos y urticaria. También puede ocurrir anafilaxis. Se reportó un caso de aparente sensibilidad cruzada con lincomicina.

Otras acciones adversas reportadas
Raramente conjuntivitis y lagrimeo.

SOBRESIS
La sobredosis con doxorubicina incrementa el efecto tóxico de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia. Tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento del paciente severamente mielosupresión con hospitalización y administración de antibióticos, transfusiones de plaquetas y el tratamiento sintomático de la mucositis. Puede considerarse el uso de factores de crecimiento hematopoyético. La dosis acumulativa de doxorubicina incrementa el riesgo de cardiomiopatía y de insuficiencia cardiaca congestiva (Ver ADVERTENCIAS). El tratamiento consiste en el manejo vigoroso de la insuficiencia cardiaca congestiva con preparaciones con digitálicos, diuréticos, y reductores de la poscarga, como los inhibidores de la ECA.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERRES: (01) 962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (01) 654-6648/658-7777.

PRESENTACION
DOXORUBICINA KEMEX solución se presenta en frasco ampolla de 10 mg y 50 mg en estuches de 1, 5, 50 y 100 frascos ampollas.

DOXORUBICINA KEMEX liofilizado 10 y 50 mg. Se presentan en envases de 1, 5, 10, 50 y 100 unidades siendo las tres últimas para Uso exclusivo de Hospitales.

CONSERVACION
DOXORUBICINA KEMEX solución: Mantener refrigerado de 2 a 8°C.

Debe evitarse toda exposición directa a la luz solar

Habría que desechar por completo aquel contenido no utilizado correspondiente a los frascos de dosis única conteniendo 10 y 50 mg. Una vez vencido el período de almacenamiento, debe desecharse por completo el medicamento no utilizado hasta esa fecha.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 47.527

Importado y Distribuido en Bolivia por: Schmidts Pharma S.RLL
Reg. Farm. Dra. Gabriela Ayala M.
R.S. II-50852/2019
R.S. II-50851/2019

Honduras Reg.San. HN-M-0618-0218

República Dominicana Reg. San. N.º 2017-0211

Elaborado por:
LABORATORIO KEMEX S.A.
Nazare 3446/54- (C1 4172DIX) - C.A.B.A. - Argentina
Dirección Técnica: Dra. Natalia C. Alonso - Farmacéutica

DOXORUBICINA KEMEX liofilizada: Conservar el frasco entre 15 y 30°C

Luego de agregar el compuesto diluyente debería agitarse el frasco, tratando de disolver bien el contenido.

La solución reconstituida permanece estable a temperatura ambiente, durante 7 días y en condiciones luminosas normales.

Refrigerada (a una temperatura ubicada entre los 2 y 8°C), esta solución permanecerá estable durante 15 días.

Debe evitarse toda exposición directa a la luz solar

Habría que desechar por completo aquel contenido no utilizado correspondiente a los frascos de dosis única conteniendo 10 y 50 mg. Una vez vencido el período de almacenamiento, debe desecharse por completo el medicamento no utilizado hasta esa fecha.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 47.527

Importado y Distribuido en Bolivia por: Schmidts Pharma S.RLL
Reg. Farm. Dra. Gabriela Ayala M.
R.S. II-50852/2019
R.S. II-50851/2019

Honduras Reg.San. HN-M-0618-0218

República Dominicana Reg. San. N.º 2017-0211

Elaborado por:
LABORATORIO KEMEX S.A.
Nazare 3446/