

Extravasación:

En caso de extravasación durante la administración, puede producirse una necrosis local severa. Doxorubicina no se debe administrar por vía intramuscular o subcutánea. En la administración intravenosa de Doxorubicina, puede ocurrir extravasación con o sin presencia de picazón o sensación de ardor, aún si la sangre regresa al aspirar la aguja de perfusión. Si ocurren síntomas o signos de extravasación, la administración debe detenerse de inmediato y reiniciarse en otro sitio. Debe instituirse inmediatamente el tratamiento adecuado. (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Síndrome de Lisis Tumoral:

Doxorubicina puede inducir la aparición de hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de purinas que acompaña la rápida lisis de células neoplásicas inducida por la droga (síndrome de lisis tumoral). Los niveles plasmáticos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las potenciales complicaciones de síndrome de lisis tumoral.

Vacunación:

La administración de vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterapéuticos, incluida la Doxorubicina, puede causar infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos debe evitarse en pacientes que reciben Doxorubicina. Las vacunas de microorganismos muertos o inactivados pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede estar disminuida.

Vías de Administración No Intravenosa:

La administración de Doxorubicina por vía intravesical puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, incomodidad de la vejiga, necrosis de la pared de la vejiga) y constricciones de la vejiga. Se requiere especial atención en casos de problemas de cateterización, ya que podría deberse, por ejemplo, a obstrucción ureteral debida a tumores intravesicales masivos (ver **CONTRAINDICACIONES**).

La administración intraarterial de Doxorubicina (embolización arterial transcáteter) puede ser empleada para la terapia localizada o regional del carcinoma hepatocelular primario o de metástasis hepáticas. La administración intraarterial puede producir (además de toxicidad sistémica cualitativamente similar a la observada tras la administración intravenosa de Doxorubicina) úlceras gastroduodenales (probablemente debidas a reflujo de la droga dentro de la arteria gástrica) y el estrechamiento de los conductos biliares debido a colangitis esclerosante inducida por la droga. Esta vía de administración puede conducir a la necrosis generalizada del tejido perfundido.

PRECAUCIONES**Generales**

Doxorubicina es un fármaco potente y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer.

Se requiere observación atenta del paciente y monitoreo de laboratorio exhaustivo cuando se inicia la terapia con Doxorubicina. Por lo tanto, se recomienda que el paciente sea hospitalizado al menos durante una semana durante la primera fase del tratamiento. Deben realizarse recuentos hematológicos y pruebas de funcionalidad hepática antes de cada ciclo de tratamiento.

Los pacientes deben recuperarse de cualquier toxicidad aguda causada por tratamientos citotóxicos previos (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina.

El clearance sistémico de Doxorubicina puede estar reducido en pacientes obesos (con más del 130% del peso corporal ideal).

La administración de Doxorubicina puede causar coloración roja de la orina. Se les debe indicar a los pacientes que este signo no es motivo de alarma.

Interacciones con otras Drogas y otras Formas de Interacción

El uso concomitante de ciclosporina en dosis altas aumenta los niveles plasmáticos y la mielotoxicidad de Doxorubicina.

Doxorubicina es utilizada principalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos. Puede ocurrir toxicidad aditiva, especialmente respecto a los efectos hematológicos, sobre médula ósea y gastrointestinales (ver **ADVERTENCIAS**). El uso de Doxorubicina en la quimioterapia de combinación con otras drogas potencialmente cardiotoxicas, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, antagonistas 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 la toxicidad de Doxorubicina.

Paclitaxel puede causar un aumento de la concentración plasmática de Doxorubicina y sus metabolitos cuando se administra previamente a Doxorubicina. Ciertos datos indican que un aumento menor se observa cuando se administra Doxorubicina previamente a paclitaxel. En un estudio clínico, se observó un aumento del 21% en el AUC de Doxorubicina cuando se administra con Sorafenib 400 mg dos veces al día. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

Doxorubicina resultó genotóxica y mutagénica en ensayos *in vivo* o *in vitro*. Doxorubicina ha demostrado ser teratogénica en ratas, y embriotóxica y abortiva en conejos. En las mujeres, Doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo que se administre el fármaco. Doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y menstruación parecen volver luego de la terminación de la terapia, aunque puede ocurrir menopausia prematura. Doxorubicina es mutagénica y puede inducir lesiones cromosómicas en espermatozoides humanos. La oligospermia o azoospermia puede ser permanente; sin embargo, en algunos casos los recuentos espermáticos regresaron a los niveles de normales. Esto puede ocurrir varios años después de finalizada la terapia. Los hombres sometidos a tratamiento con Doxorubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Uso en Embarazo

Doxorubicina tiene efectos farmacológicos nocivos sobre el embarazo y/o el feto o niño recién nacido. Debido al potencial embriotóxico de Doxorubicina, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si una mujer recibe Doxorubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir del peligro potencial para el feto. Las mujeres en edad de procreación deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Uso en lactancia

Doxorubicina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de efectos adversos serios en bebés durante la lactancia, deberá evaluarse la discontinuación de la lactancia o de la droga, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Las toxicidades limitantes de la dosis en la terapia con Doxorubicina son la mielosupresión y la cardiotoxicidad. (Ver **ADVERTENCIAS**). Los siguientes eventos adversos han sido reportados en asociación con la terapia de Doxorubicina:

Cardiovasculares: Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, cambios en el ECG. La cardiotoxicidad puede manifestarse como arritmia directamente tras la administración de la droga; los cambios en el ECG, incluyendo el aplanamiento de la onda T y la depresión de la onda S-T, pueden durar hasta 2 semanas después de la administración. El riesgo de miocardiopatía aumenta a mayores dosis. La cardiotoxicidad severa es más probable luego de altas dosis acumulativas de Doxorubicina y puede ocurrir meses o años después de la administración.

Hematológicas: Mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia, anemia. La mielosupresión incluye muy comúnmente una leucopenia transitoria. La ocurrencia de anemia y trombocitopenia son menos comunes. La mielosupresión es más común en los pacientes que han recibido radioterapia extensa, que presentan infiltración tumoral ósea, deterioro de la función hepática o tratamiento simultáneo con otros agentes mielosupresores. La mielosupresión alcanza su nadir a 10 a 14 días después del tratamiento. Los recuentos plasmáticos, por lo general, regresan a la normalidad dentro de los 21 días posteriores a la administración. Las consecuencias clínicas de la toxicidad hematológica por Doxorubicina pueden ser fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragias, hipoxia tisular o la muerte.

Dermatológicas: Extravasación, necrosis de la piel, celulitis, vesicación, flebitis, alopecia reversible, incluyendo la interrupción del crecimiento de la barba, marcas eritematosas a lo largo de la vena proximal al sitio de la inyección, fleboesclerosis. Un sensación punzante o de ardor en el sitio de inyección implica una extravasación de bajo grado, ante lo cual debe detenerse la infusión y reiniciarse en otra vena. El crecimiento del vello retorna a la normalidad después de la interrupción del tratamiento. Menos frecuentemente se observó erupción, urticaria, hiperpigmentación de las uñas y pliegues cutáneos (principalmente en niños en unos pocos casos), y recaídas en reacciones de la piel debidas a radioterapia previa.

Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, mucositis (estomatitis y esofagitis), diarrea. La mucositis es una complicación frecuente y dolorosa del tratamiento con Doxorubicina. Se desarrolla más comúnmente 5 a 10 días después del tratamiento y por lo general comienza como una sensación de ardor en la boca y la faringe. Puede implicar la vagina, el recto y el esófago. La mucositis progresa a ulceración, con riesgo de infección secundaria, y generalmente remite en 10 días. La comparación retrospectiva de la incidencia de mucositis sugiere que es menos frecuente a medida que aumentan los intervalos entre las dosis. La mucositis puede ser grave en pacientes que han recibido irradiación anterior en la mucosa.

Generales: Deshidratación, rubor facial (signo de inyección demasiado rápida). Menos frecuentemente se observaron escalofríos, fiebre, anorexia y anafilaxia.

Neoplasias Benignas, Malignas y no especificadas: Se han reportado casos raros de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda secundaria, después del tratamiento con terapia de combinación incluyendo Doxorubicina y agentes alquilantes. Estas formas de leucemia pueden tener un breve período de latencia (1 a 3 años), pero se han reportado períodos mucho más largos.

Trastornos Hepato-biliares: Se han reportado leves aumentos transitorios en las enzimas hepáticas. La radiación concomitante del hígado puede causar hepatotoxicidad grave, la cual puede avanzar a cirrosis.

Otras Reacciones Adversas: Somnolencia, conjuntivitis, daño renal, hiperuricemia.

Administración Intravesical: La administración intravesical puede causar las siguientes reacciones adversas: hematuria, irritación vesical y uretral, disuria, estranguria y poliuria. Estas reacciones suelen ser de gravedad moderada y de corta duración. La admi-

nistración intravesical de Doxorubicina ocasionalmente puede causar cistitis hemorrágica; esto puede causar una disminución en la capacidad de la vejiga.

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Como con todas las preparaciones de citotóxicos, deben tomarse las siguientes precauciones especiales para un seguro manejo y deshecho de la droga.

- Sólo personal entrenado debe reconstituir y manipular la droga.
- No debe haber mujeres embarazadas involucradas en su manejo.
- Deben usarse ropas protectoras adecuadas, p. ej.: guantes de PVC, anteojos de seguridad, guantes descartables y máscara.
- La reconstitución de la droga debe realizarse en un área designada, idealmente con un flujo laminar vertical (gabinete de seguridad biológica clase II) con la superficie de trabajo recubierta de papel absorbente desechable de reverso plástico.
- Debe reducirse la posible formación de aerosoles mediante el uso de agujas adecuadas, y teniendo especial precaución al momento de insertar la aguja. Debe evitarse la inhalación de aerosoles.
- Todo material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deben colocarse en bolsas para desechos de alto riesgo, para posterior incineración a alta temperatura.
- Siempre lavarse las manos luego de quitarse los guantes.
- En caso de contacto con la piel, lavar el área afectada copiosamente con jabón y agua tibia o con solución de bicarbonato sódico; no frotar la piel con cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, sostener el párpado hacia atrás e irrigar con cantidades copiosas de agua por al menos 15 minutos. Realizar luego una consulta médica.
- En caso de pérdida o derrame de líquidos sobre una superficie, ésta debe tratarse con solución diluida de hipoclorito de sodio, preferiblemente dejándola embebida toda la noche, y luego con agua. Todos los elementos de limpieza deben descartarse como se indicó anteriormente.

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis aguda pueden presentarse como exacerbación de los efectos tóxicos de Doxorubicina, especialmente mucositis, leucopenia y trombocitopenia. Dosis únicas de 250 mg y 500 mg de Doxorubicina han resultado fatales. Estas dosis pueden causar degeneración aguda de miocardio dentro de las 24 horas y mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia), cuyos efectos son mayores entre 10 y 15 días después de la administración. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Debe prestarse especial atención a la prevención y tratamiento de posibles hemorragias o infecciones graves secundarias a la mielosupresión severa y persistente. Pueden considerarse la transfusión de sangre y el aislamiento protector.

La sobredosis aguda con Doxorubicina puede ocasionar efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis). Éstos en general aparecen tempranamente después de la administración de la droga, pero la mayoría de los pacientes se recuperan dentro de las tres semanas.

Una sobredosis por vía intravesical puede ocasionar una cistitis más severa.

La sobredosificación crónica con dosis acumulativas superiores a 450 mg/m² aumenta el riesgo de cardiomiopatía y de insuficiencia cardíaca congestiva resultante. El tratamiento consiste en un manejo vigoroso de la insuficiencia cardíaca congestiva con preparados digitales y diuréticos. La insuficiencia cardíaca tardía puede ocurrir hasta seis meses después de la sobredosis. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y si los síntomas aparecen, se debe comenzar un tratamiento convencional.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:	Tel.: (011) 4962-2247 / 6666
Hospital Alejandro Posadas:	Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Juan A. Fernández:	Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIÓN

COLHIDROL® / DOXORUBICINA: Envases con 1 frasco ampolla conteniendo 10 mg y 50 mg de polvo liofilizado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Polvo Liofilizado: Debe conservarse a temperatura ambiente 15°C - 25°C protegido de la luz.

Solución Reconstituida: Es estable durante 24 horas a temperatura ambiente 15°C - 25°C protegida de la luz, o durante 48 horas en heladera 2°C - 8°C, protegida de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.702

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.