

**DOXORUBICINA KEMEX** **DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg y 50 mg** **POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

|   |
|---|
| <b>ADVERTENCIAS</b>   |
| 1.- Se producirá una necrosis tisular severa en caso de que tuviese lugar alguna extravasación durante la administración del medicamento (Ver <b>“DOSIS Y ADMINISTRACIÓN”</b> ). Doxorubicina no debería ser administrada por vía intramuscular o subcutánea. <p>2.- La toxicidad miocárdica manifestada en su forma más severa debido a una insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente fatal puede producirse ya sea durante la terapia o bien transcurridos varios meses después de la finalización de la misma. El grado de probabilidad de desarrollo de una función miocárdica afectada en base a la existencia de un índice combinado de signos, síntomas y declinación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) es estimado del 1% al 2% correspondiente a una dosis acumulativa total de 300 mg/m² de Doxorubicina; del 3% al 5%, cuando se administra una dosis de 400 mg/m²; del 5% al 8% cuando se administra una dosis de 450 mg/m² y del 6% al 20% al administrarse una dosis de 500 mg/m² del medicamento. El riesgo de que se desarrolle un CHF (trastorno congestivo cardíaco) se incrementa con rapidez a medida que van aumentando las dosis acumulativas de Doxorubicina siendo la dosis administrada superior a los 450 mg/m². Asimismo, esta toxicidad puede producirse cuando se administran dosis acumulativas inferiores en aquellos pacientes que fueron sometidos a una previa irradiación mediastínica o que están siendo tratados con una terapia concurrente a base de ciclofosfamida o bien en aquellos pacientes que han evidenciado antecedentes de insuficiencia cardíaca.</p> <p>3.- Las dosis deberían reducirse en aquellos pacientes con trastornos en la función hepática.</p> <p>4.- Asimismo, puede observarse una mielosupresión severa.</p> <p>5.- Doxorubicina debería ser administrada sólo bajo la supervisión de un profesional médico idóneo en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.</p> |

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**  
DOXORUBICINA KEMEX 10 mg  
Cada frasco ampolla contiene:  
Doxorubicina Clorhidrato ..... 10 mg  
Lactosa ..... 50 mg  
DOXORUBICINA KEMEX 50 mg  
Cada frasco ampolla contiene:  
Doxorubicina Clorhidrato ..... 50 mg  
Lactosa..... 250 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**  
Antineoplásico.

**ACCION FARMACOLÓGICA**  
Doxorubicina es un antibiótico antraciclino citotóxico aislado de los cultivos correspondientes a Streptomyces Peucetius, Var. caesius. Doxorubicina consiste en un núcleo de naftacenequinona unido a través de un enlace glicosídico en el anillo del átomo 7’’ a una amina azúcar, daunosami-na.

Químicamente, el clorhidrato de doxorubicina es: 5,12-naftacenediona,10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-L-dexopiranosil)oxil]-7,8,9,10-tetrahidro- 6,8, 11-trihio-droxi-8 (hidroxilacetil)-1-metoxi; clorhidrato (85-cis) C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub> HCl **Peso Molecular:** 579,99

**MECANISMO DE ACCIÓN**  
Doxorubicina se une a los ácidos nucleicos presumiblemente por una intercalación específica del núcleo antraciclino planar con el ADN de doble hélice. El anillo de antraciclina es lipofílico pero el extremo saturado del sistema de anillos contiene abundante grupos hidroxil adyacentes al amino azúcar. La molécula se caracteriza por ser anfótera conteniendo funciones ácidas en los grupos fenólicos del anillo así como una función básica en el grupo amino azúcar. Esta droga se enlaza a las membranas celulares así como a las proteínas plasmáticas. DOXORUBICINA KEMEX (Clorhidrato de doxorubicina de Uso Inyectable) es un polvo estéril liofilizado de color rojo-anaranjado, de uso intravenoso exclusivamente, ya viene disponible en frascos de dosis únicas conteniendo 10 y 50 mg. Cada frasco de dosis única de 10 mg contiene 10 mg de clorhidrato de doxorubicina, 50 mg de lactosa, en forma de polvo estéril liofilizado de color rojo-anaranjado. Cada frasco de dosis única de 50 mg contiene 50 mg de Clorhidrato de doxorubicina, 250 mg de lactosa, en forma de polvo estéril liofilizado de color rojo-anaranjado.

**INDICACIONES Y USO**  
Se lograron resultados exitosos en la aplicación de doxorubicina para producir regresión en las enfermedades neoplásicas diseminadas tales como leucemia linfoblástica, leucemia mieloblásti-ca aguda, “Tumor de Wilms”, neuroblastoma, sarcoma de partes blandas y sarcoma óseo, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma transicional de vejiga, carcinoma de la glándula tiroides, carcinoma gástrico, “Enfermedad de Hodgkin”, linfoma maligno y carcinoma broncogénico de células pequeñas, el más respondedor comparando con los otros tipos histológicos.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**  
Se cree que el efecto citotóxico de doxorubicina sobre las células malignas así como los efectos tóxicos ejercidos por esta droga sobre los diferentes órganos guardan una estrecha relación con la intercalación de la base del nucleótido y con las actividades de enlace lipídico de la membrana celular propias de la doxorubicina. La intercalación se caracteriza por inhibir el repliegue y la acción del ADN y de las polimerasas del ARN. En apariencia, la interacción de doxorubicina con topoisomerasa II destinada a formar complejos clivajes del ADN constituye un importante mecanismo de la actividad citocídica de doxorubicina. El enlace de la membrana celular provocado por doxorubicina puede efectuar una variedad de funciones celulares. La reducción del electrón enzimático de doxorubicina por parte de una determinada variedad de oxidasas, reductasas y dehidrogenasas genera la aparición de especies sumamente reactivas, incluyendo el radical libre hidroxil OH. La formación del radical libre se ha visto implicada en la cardiotoxicidad de doxorubicina por intermedio de la reducción del Cu (II) y Fe (III) en el nivel celular. Estudios en animales han demostrado la existencia de actividad sobre un espectro de tumores experimentales, inmunosupresión, propiedades carcinogénicas en roedores, inducción de una variedad de efectos tóxicos, incluyendo una demorada y progresiva toxicidad cardíaca, mielosupresión en todas las especies y atrofia ante todos los tests en ratas y perros. Estudios farmacocinéticos, determinados en pacientes con diversos tipos de tumores, y que estaban sometidos a una terapia con la aplicación de un único o varios agentes, han probado que doxorubicina sigue una disposición multifásica luego de aplicada una inyección intravenosa. La vida media distributiva inicial es alrededor de 5,0 minutos sugiere una pronta captación tisular de doxorubicina, mientras que el lento proceso de eliminación de los tejidos se ve reflejado por una vida media terminal de 20 a 48 horas. Los volúmenes de distribución a estado constante exceden de 23 a 30 L/kg y son indicativos de la extensiva captación de la droga en los tejidos. El clearance plasmático se sitúa en el rango entre los 8 a 20 ml/min/kg y resulta ser predominante debido al metabolismo y a la excreción biliar.

Cerca del 40% de la dosis aparece en la bilis a los 5 días de administrado el medicamento, mientras que sólo el 5 al 12% de la droga y sus correspondientes metabolitos aparecen en la orina durante el mismo lapso de tiempo.

El enlace de doxorubicina, y su principal metabolito (doxorubicinol), con las proteínas plasmáticas es de alrededor del 74 al 76%, resultando ser independiente de la concentración plasmática de doxorubicina que llega hasta los 2 µM. La reducción enzimática en la posición 7’’ así como el clivaje de la daunosamina azúcar produce aglicones que están acompañados por una formación del radical libre, producción local de los cuales pueden contribuir a la actividad cardiotóxica de doxorubicina.

Desde el punto de vista de la frecuencia o índice de formación, la disposición de doxorubicinol (DOX-OL) en los pacientes es limitada. La vida media terminal de DOX-OL es similar a aquella de doxorubicina. La exposición relativa de DOX-OL, comparada con la de doxorubicina, varía entre los valores de 0.4 a 0.6. En la orina, < 3% de la dosis administrada fue recuperada como DOX-OL transcurridos 7 días. En lo referente a la farmacocinética de doxorubicina y su principal metaboli-to (DOX-OL), la literatura médica no ofrece ninguna información con respecto a las diferencias de sexo entre los pacientes estudiados.

En cuatro pacientes, quedó demostrada la existencia de una farmacocinética dosis-dependente en el caso de doxorubicina en el margen de dosis de 30 a 70 mg/m². El clearance sistemático de doxorubicina es significativamente reducido en mujeres obesas con un aumento superior al 130% con respecto de su peso ideal. Por otra parte, se observó una significativa reducción en los valores del clearance, sin resultar ningún cambio en el volumen de distribución, en el caso de aquellos pacientes, obsesos cuando se los procedió a comparar con los pacientes normales, con un aumento inferior al 115% con respecto al peso ideal.

El clearance de doxorubicina y doxorubicinol también fue reducido en aquellos pacientes con trastornos en la función hepática. Doxorubicina fue excretada en la leche de una paciente en etapa de lactancia, con una concentración pico en la leche, transcurridas 24 horas de iniciado el tratamiento, de alrededor de 4,4 veces más que la correspondiente concentración plasmática. Doxorubicina fue detectable en la leche hasta transcurridas 72 horas luego de la terapia, con una dosis de 70 mg/m² de doxorubicina, administrada a través de una infusión intravenosa de 15 minutos de duración, y de 100 mg/m² de cisplatina, administrada a través de una infusión intravenosa de 26 horas. La concentración pico de doxorubicinol en la leche, transcurridas 24 horas, fue de 0,2 µM, mientras que la curva AUC, transcurridas hasta 24 horas, resultó ser de 16,5 µM /hr. La curva AUC para doxorubicina fue de 9,9 µM /hr. No se hallaron evidencias de que Doxorubicina atraviese la barrera hematoencefálica.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**  
La actitud de administrar con cuidado DOXORUBICINA KEMEX servirá para reducir la oportuni-dad de tener que recurrir a una infiltración perivenaosa (Ver **“ADVERTENCIAS”**). Puede, asimismo, disminuir la chance de reacciones locales, tales como urticaria y formación de estrías eritematosas.

Administrada por vía intravenosa, puede observarse extravasación con o sin el acompañamiento de sensación de dolor producto de una inyección subcutánea o de una sensación de ardor, incluso si la sangre retorna durante la aspiración de la aguja de la infusión (Ver **“DOSIS Y ADMINISTRACIÓN”**).

Si se observan cualquiera de los signos o síntomas propios de la extravasación, la inyección o infusión debe suspenderse de inmediato y reiniciarse en otra vena. Si hay sospecha de extravasa-ción, habrá que aplicar hielo intermitentemente en el sitio afectado durante el transcurso de 15 minutos. La zona afectada no deberá utilizarse durante 3 días.

El beneficio de la administración local de los medicamentos no ha quedado claramente establecido.

Debido a la naturaleza progresiva de las reacciones de extravasación, se recomienda una cuidadosa cirugía plástica.

Dolores vesicantes, de ulceración y/o persistentes son indicios de una exhaustiva cirugía de excisión, luego de efectuar un injerto cutáneo con el espesor de una astilla. El cronograma de dosificación más habitual cuando se procede administrar una única dosis es el de 60 a 75 mg/m² , a través de una única inyección intravenosa administrada a intervalos de 21 días.

Los pacientes con bajos recuentos hematimetricos debidos a escasas reservas en médula ósea, debido a su avanzada edad o a una terapia anterior, o a una infiltración neoplásica, deberían recibir las dosis más reducidas.

DOXORUBICINA KEMEX ha sido concurrentemente empleado junto con otros agentes quimio-te-rapéuticos aprobados.

Existen algunas evidencias que ponen de manifiesto de las combinaciones de agentes quimio-te-rapéuticos resulta mucho más efectiva que la administración de un único agente para tratar algunas enfermedades. Aún debe determinarse cuáles son los beneficios y riesgos que ofrece una terapia de esta naturaleza.

Administrado este medicamento en combinación con otra terapia con otras drogas, la dosis más habitual es la de 40 a 60 mg/m² a través de una única inyección intravenosa fundamentalmente a intervalos de 21 a 28 días. La dosis de doxorubicina debería reducirse en caso de que se registre una hiperbilirrubinemia, tal como se ilustra a continuación:

|                                     |                              |
|-------------------------------------|------------------------------|
| <b>Concentración de Bilirrubina</b> | <b>Reducción de la Dosis</b> |
| <b>Plasmática (en mg/dL)</b>        | <b>(en %)</b>                |
| 1,2 - 3,0                           | 50                           |
| 3,1 - 5,0                           | 75                           |

**Instrucciones en materia de Reconstitución:**

Los frascos de DOXORUBICINA KEMEX conteniendo 10 y 50 mg, deberían ser reconstituidos con 5 y 25 ml, respectivamente, con Cloruro Sódico estéril al 0,9 %, para obtener una concentración final de 2 mg/ml de Clorhidrato de Doxorubicina.

Un adecuado volumen de aire debería ser retenido del frasco durante el procedimiento de reconstitución para evitar una excesiva acumulación de presión. No se recomienda el uso de diluyentes bacteriostáticos. 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.

Habrá que desechar por completo aquél contenido no utilizado correspondiente a los frascos de dosis única conteniendo 10 y 50 mg.

Una vez vencido el periodo de almacenamiento, debe desecharse por completo el medicamento no utilizado hasta esa fecha.

Resulta recomendable que sea administrado lentamente a través de una infusión intravenosa de Cloruro Sódico o Dextrosa al 5%.

El tubo de aplicación debería ser agregado a una aguja “Butterfly” insertada preferentemente en una vena de gran dimensión. En lo posible, evite aplicar sobre venas situadas sobre articulacio-nes o sobre aquellas extremidades comprometidas con un drenaje venoso o linfático.

La frecuencia de administración depende del tamaño de la vena y de la dosis administrada. No obstante, la dosis debería ser administrada en no menos de 3 a 5 minutos. La aparición de estrías eritematosas locales a lo largo de la vena así como el rubor facial son indicios de una administra-ción demasiado rápida del medicamento. Una sensación de ardor o aquella propia de la aplicación subcutánea pueden ser indicativas de una infiltración perivenaosa. En tal caso, debería optarse por concluir la infusión y reiniciarla sobre otra vena.

Una infiltración perivenaosa puede tener lugar sin que se evidencie dolor alguno.

No mezclar con heparina o fluoruracilo ya que, según ciertos informes, estas drogas pueden ser

incompatibles debido a que puede producirse un precipitado. Hasta el momento de conseguir datos acerca de la compatibilidad, no resulta recomendable mezclar doxorubicina con otras drogas.

Los productos derivados de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas o de decoloración, antes de proceder a administrar el medicamento en tanto y en cuanto la solución y el envase así lo permitan.

**Manipuleo y Eliminación del Producto:**

Se han reportado reacciones cutáneas asociadas con doxorubicina .

En caso de producirse un accidente que afectare la piel, debe lavarse la zona expuesta con abundante agua y jabón y enjuagarse.

Si los ojos son los afectados, aplique alguna de las técnicas de irrigación estándar. Se recomienda el uso de guantes y vestimenta de protección mientras se administra el medicamento. Deberían considerarse los procedimientos destinados a un correcto manipuleo y eliminación de las drogas anticancerígenas. Ya se han publicado diversas pautas informativas al respecto. No obstante, no existe ningún acuerdo en general acerca de que todos los procedimientos puedan ser comprendidos por una única pauta o principio absolutamente recomendable.

**CONTRAINDICACIONES**

No debería iniciarse ninguna terapia con doxorubicina en aquellos pacientes con marcada mielosupresión inducida por un tratamiento previo con otros agentes antitumorales o por radioterapia. El tratamiento con doxorubicina es contraindicado en aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento previo con dosis acumulativas de doxorubicina, daunorubicina, idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenos.

**ADVERTENCIAS**

Debe prestarse especial atención a la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina. Una toxicidad miocardiaca irreversible, manifestada en su forma más severa, por diversos trastornos cardíacos congestivos riesgosos y, potencialmente, fatales, puede tener lugar ya sea durante la terapia o bien transcurridos varios meses después de la finalización de la misma.

El grado de probabilidad de desarrollo de una función miocardiaca afectada en base a la existencia de un índice combinado de signos, síntomas y declinación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, en inglés) es estimado del 1% al 2% correspondiente a una dosis acumulativa total de 300 mg/m² de doxorubicina; del 3% al 5%, cuando se administra una dosis de 400 mg/m²; del 5% al 8% cuando se administra una dosis de 450 mg/m² y del 6% al 20% al administrarse una dosis de 500 mg/m² del medicamento, administrada a través de la inyección de un bolo una vez cada 3 semanas.

Se reportó que el grado de probabilidad de desarrollo de un trastorno congestivo cardíaco resultó ser de 5 sobre un total de 188 pacientes (es decir, el 3%), cuando se administra una dosis acumulativa de doxorubicina de 430 mg/m², siendo de 8/110 pacientes (es decir, el 7%), con una dosis de 575 mg/m², y de 3/14 pacientes (21%), con una dosis de 728 mg/m². La incidencia acumulativa del CHF (trastorno congestivo cardíaco) fue del 2,2%. En un estudio prospectivo de doxorubicina, administrada en combinación con ciclofosfamida, fluorouracil y/o vincristina, en pacientes con cáncer de mama o con cáncer de las células pequeñas del pulmón, la incidencia acumulativa de un trastorno congestivo cardíaco resultó ser del 5 al 6%. La probabilidad de un CHF, una vez administradas diversas dosis acumulativas de doxorubicina fue del 1,5%, administrados 300 mg/m², del 4,9%, con 400 mg/m²; 7,7% con 450 mg/m² y del 20,5%, luego de administrarse la dosis de 500 mg/m².

Puede observarse cardiotoxicidad, cuando se opta por administrar dosis bajas, en aquellos pacientes que fueron sometidos a una previa irradiación mediastínica, o a una terapia concurren- te con ciclofosfamida, o que son de edad avanzada. Según otros datos, se ha notado que la enfermedad cardíaca preexistente constituye un co-factor para que aumente el riesgo de una cardiotoxicidad producida por doxorubicina.

En estos casos, la toxicidad cardíaca puede producirse cuando se administran dosis más bajas que las acumulativas recomendadas de doxorubicina. Certos estudios han sugerido que la administración concomitante de doxorubicina y los fármacos bloqueadores del canal de calcio puede también aumentar el riesgo de que se registre cardiotoxicidad por efecto de doxorubici-na.

Asimismo, debería tenerse en cuenta cuál es la dosis total de doxorubicina administrada a un paciente en particular, o bien el curso empleado por la terapia concomitante con otros compues-tos relacionados, como por ejemplo, daunorubicina, idarubicina y mitoxantrona. Transcurridos varios meses, o incluso años, luego de producir la discontinuación de la terapia con doxorubici-na, pueden registrarse casos de cardiomiopatía y o trastomos congestivos cardíacos.

El riesgo de que se presente un trastorno congestivo cardíaco y otras manifestaciones agudas producto de la cardiotoxicidad por efecto de doxorubicina, en niños, puede ser mayor o menor que en adultos. Los niños parecen ofrecer una riesgo particular en lo referente al desarrollo de una demorada toxicidad cardíaca ya que la cardiomiopatía inducida por doxorubicina dificulta el crecimiento miocárdico así como el de la madurez de la criatura. Ello, posiblemente, conduce a un posterior desarrollo de un trastorno congestivo cardíaco durante los primeros años de la etapa adulta. Tanto como el 40% de los niños pueden presentar disfunción cardíaca subclínica y del 5 al 10% de las criaturas pueden desarrollar un trastorno congestivo cardíaco en un seguimiento a largo plazo. Esta tardía toxicidad cardíaca puede estar relacionada con la dosis de doxorubicina. Cuanto más dure la etapa de seguimiento, mayor será el incremento de la frecuencia por la cual se detectan estos trastornos.

El tratamiento de la insuficiencia congestiva cardíaca inducida por el consumo de doxorubicina incluye el uso de digitales, diuréticos, luego de la administración de los reductores de carga, tales como los inhibidores de la enzima convertidora angiotensina I (ACE), así como una dieta alimenticia con bajo contenido de sal y reposo absoluto. Un tratamiento de esta naturaleza puede aliviar los síntomas y mejorar la condición funcional del paciente.

**Monitoreo de la Función Cardíaca:**

En pacientes adultos, la severa toxicidad cardíaca puede producirse de manera precipitada sin que existiere ningún antecedente de cambios en los resultados del ECG. La cardiomiopatía inducida por el consumo de antraciclinas por lo general se encuentra asociada con cambios histopatológicos muy característicos en una biopsia endomiocárdica (biopsia EM) y con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), según los resultados obtenidos a partir de una angiografía y de un electrocardiograma, a partir de los valores de la línea de base registradoscon anterioridad al tratamiento adoptado.

No obstante, no se demostró que el monitoreo de la fracción de eyección sirva para llegar a predecir en qué momento un determinado paciente está acercándose a la dosis acumulativa máxima de doxorubicina tolerable.

En tal sentido, la función cardíaca debería ser cuidadosamente monitoreada durante el transcurso del tratamiento en cuestión a fin de minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca. Una evaluación cardíaca de la línea de base realizada con un ECG, la LVEF y/o un ecocardiograma (ECHO) es recomendable en especial en aquellos pacientes con factores de riesgo para la toxicidad cardíaca incrementada (ello implica la presencia de antecedentes de enfermedades cardíacas, irradiación mediastínica o una terapia concurrente con ciclofosfamida).

Deberían obtenerse evaluaciones posteriores en una dosis acumulativa de doxorubicina de, al menos, 400 mg/m² y, periódicamente, a partir de ese momento, durante el transcurso de la terapia en cuestión. Los niños se encuentran en un estado de riesgo incrementado ante la posibilidad de desarrollo de una cardiotoxicidad con posterioridad a la administración de doxorubicina y, por lo tanto, resulta recomendable una periódica evaluación cardíaca de seguimiento destinada a monitorear esta cardiotoxicidad demorada.

En adultos, una declinación del 10% en la LVEF, por debajo del límite inferior de una LVEF de valor normal o absoluto, en cualquier nivel, es indicativo de un deterioro de la función cardíaca.

En niños, el deterioro de la función cardíaca durante, o una vez completada, la terapia con doxorubicina aparece indicado con una caída registrada en el acortamiento fraccional - FS - por un valor absoluto de 10 unidades percentil, o debajo del 29%, y una declinación en la LVEF de 10 unidades percentil, o una LVEF situada por debajo del 55%. En general, si los mejores resultados indican un deterioro en la función cardíaca asociada con doxorubicina, el beneficio de la terapia continuada debería ser objeto de una exhaustiva evaluación contra el riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

Se han reportado casos de arritmias agudas, riesgosas para la vida del paciente. Estos trastornos ocurren durante o dentro de un par de horas, luego de haberse administrado doxorubicina.

Existe una elevada incidencia de depresión de la médula ósea, fundamentalmente de leucocitos, la cual requiere un cuidadoso monitoreo hematológico.

Siguiendo el cronograma de dosis recomendado, la leucopenia por lo general resulta transitoria, alcanzando su nadir transcurridos de 10 a 14 días luego del tratamiento, registrándose la recuperación habitualmente hacia el día 21. Por lo general, durante el desarrollo del tratamiento, al administrarse las dosis habituales de doxorubicina, se aguarda un recuento de leucocitos tan bajo como el de 1000/mm³. Asimismo, deberían monitorearse los recuentos de eritrocitos y de plaquetas ya que también pueden presentar valores reducidos.

En tal sentido, la toxicidad hematológica puede llegar a exigir una disminución o suspensión de la dosis o bien una demora en el desarrollo de la terapia con doxorubicina. La mielosupresión severa persistente puede resultar en una superinfección o hemorragia. Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerígenas. Así, se reportaron exacerbación de cistitis, hemorrágica inducida por efecto de la ciclofosfamida y un aumento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina. Del mismo modo, se reportó una incrementada toxicidad inducida por radiación que afecta el miocardio, mucosa, piel e hígado, por efecto de la administración de doxorubicina.

Debido a que el metabolismo y la excreción de doxorubicina se producen predominantemente a través de la ruta hepatobiliar, esta toxicidad ante las dosis de doxorubicina puede verse incrementada por la existencia de dificultades hepáticas. Por lo tanto, antes de proceder a aplicar una dosis determinada, se recomienda evaluar la función hepática a través de tests convenciona-les de laboratorio, tales como SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina (Ver **“DOSIS Y ADMINISTRACIÓN”**).

Casos de colitis necrotizante manifestada por filititis (inflamación cecal), materia fecal con sangre e infecciones severas, y hasta fatales, se han visto asociados con una combinación de doxorubici-na, administrada por vía intravenosa, diariamente durante 3 días, y citarabina, administrada por una infusión continua diaria durante el transcurso de 7 o más días.

Si hay extravasación aplicar hielo intermitentemente en el sitio afectado 15 minutos 4 veces por día por tres días.

**Embarazo**

No se ha establecido el grado de seguridad que brinda doxorubicina administrada a embaraza-das.

Se ha comprobado que doxorubicina es embriotóxica y teratogénica en ratas, y embriotóxica y provocadora de abortos en conejos.

No se llevaron a cabo estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas.

En caso de que debiera administrarse doxorubicina durante el embarazo, o si la paciente cree que está embarazada durante el desarrollo de la terapia, debería evaluarse el estado en que se encuentra esa paciente en lo referente al riesgo potencial al que está expuesto el feto.

Debería aconsejarse a las mujeres proclives a quedar embarazadas que tomen sus precauciones mientras están bajo tratamiento con doxorubicina.

**Mujeres en Etapa de Lactancia:**

Debido al potencial de que se produzcan diversas reacciones adversas en los lactantes, como consecuencia de la administración de doxorubicina, debería informarse a las madres que discontinúen la lactancia mientras están bajo tratamiento con doxorubicina.

**PRECAUCIONES**

**Generalidades:**

Doxorubicina no es un agente antimicrobiano.

**Información para Pacientes:**

DOXORUBICINA KEMEX se caracteriza por impartir una coloración roja a la orina, durante 1 o 2 días de iniciada la administración del medicamento. Debería informarse a los pacientes que ello se produzca durante el transcurso la terapia activa.

**Interacciones con otras Drogas:**

Según la literatura médica, en humanos, se han observado interacciones entre doxorubicina y las siguientes drogas: ciclosporina puede inducir un estado de coma o ataque severo; fenobarbital aumenta la eliminación de doxorubicina; los niveles de fenitoina pueden verse disminuidos por efecto de doxorubicina; estreptozocina puede inhibir el metabolismo hepático, mientras que la administración de vacunas viva a pacientes inmunosupresivos, incluyendo aquéllos que padecen una quimioterapia citotóxica, puede ser riesgosa. Asimismo, en la literatura médica puede hallarse información sobre interacciones potenciales vinculadas con otras drogas.

**Tests de Laboratorio:**

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere una observación del paciente y un periódico monitoreo del recuento de células sanguíneas, tests de función hepática y una LVEF (Ver **“ADVERTENCIAS”**).

Tal como ocurre con otras drogas de naturaleza citotóxica, doxorubicina puede inducir el “síndrome de lisis tumoral” e hiperuricemia en pacientes que evidencian tumores de rápido crecimiento. Las medidas de apoyo y farmacológicas adecuadas para el caso pueden impedir o aliviar esta complicación.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Dificultades de Fertilidad:**

No se han realizado estudios formales de carcinogenedacia a largo plazo con doxorubicina. Tanto doxorubicina como los compuestos relacionados lograron demostrar propiedades mutagénicas y carcinogénicas, cuando se testearon sistemas de modelos experimentales (incluyendo bacterias), células mamarias en cultivos y en ratas macho raza Sprague-Dawley.

Los posibles efectos adversos sobre la fertilidad en machos y hembras, en humanos, o en animales experimentales no fueron objeto de una evaluación apropiada. En ratas y perros se observó atrofia testicular.

Se ha reportado la infrecuente ocurrencia de una variante de leucemia no-infocítica aguda relacionada con quimioterapia, una vez transcurridos un par de años luego del tratamiento con múltiples drogas sobre algunos neoplasmas. Entre tales drogas, en algunas oportunidades, se encontraba doxorubicina. No se ha determinado cuál es el verdadero papel desempeñado por doxorubicina.

**REACCIONES ADVERSAS**

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

**Cardiotoxicidad:** (Ver **“ADVERTENCIAS”**).

**Cutáneas:**

En la mayoría de los casos, se observa una alopecia completa reversible.

La hiperpigmentación en las matrices de las uñas y arrugas o pliegues dérmicos, fundamen-talmente en niños, y onicólisis, han sido objeto de informes en un par de casos. Con la administra-

ción de doxorubicina, asimismo, se registra una reincidencia de reacciones cutáneas como producto de una radioterapia previa.

**Gastrointestinales:**

Náusea y vómitos agudos se han observado con frecuencia y pueden ser severos. Estos trastornos pueden ser aliviados mediante terapia antiemética. Mucositis (istomatitis y esofagitis) puede ocurrir de 5 a 10 días luego de iniciada la administración del medicamento. El efecto puede ser severo, el cual conduce a la ulceración y, así, representa un sitio de origen para infecciones severas. El régimen de dosis consistente en la administración de doxorubicina, durante el transcurso de 3 días consecutivos, resulta en una mayor incidencia y severidad de mucositis. (Ulceración y necrosis del colon, especialmente el ciego, puede ocurrir, lo cual conduce a hemorragia o infecciones posiblemente fatales). Esta reacción ha sido reportada en pacientes con leucemia no linfocítica aguda tratados con un curso de 3 días de duración a base de doxorubicina, combinada con citarabina. En ocasiones, se reportaron casos de anorexia y diarrea.

**Vasculares:**

Se reportó fleboesclerosis, 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 demasiada rapidez.

**Locales:**

Si, durante la administración del medicamento, se produjere extravasación de doxorubicina, ocurrián celulitis severa y vesicación. 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 ADMINISTRA-CIÓN”**).

**Hematológicas:**

En muy pocos pacientes, concurrentemente tratados con doxorubicina en asociación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, se observó leucemia mioeloida secundaria aguda, 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 reportaron fiebre, escalofríos y urticaria. También, puede ocurrir anafilaxis. Se reportó un caso de aparente sensibilidad de cruzamiento con lincomicina.

**Otras Reacciones Adversas Reportadas:**

Raramente, conjuntivitis y lagrimeo.

**SOBREDOSIS**

La sobredosis aguda con doxorubicina incrementa el efecto tóxico de mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento del paciente severamente mielosuprimido con internación y administración de antimicrobicos, transfusiones de plaquetas y tratamiento sintomático de mucositis. Puede considerarse el uso del factor de crecimiento hemopoeyético.

La dosis acumulativa de doxorubicina incrementa el riesgo de cardiomiopatía y del trastorno congestivo cardíaco resultante (Ver **“ADVERTENCIAS**