

DOXORUBICINA TEDEC
RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO
FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DOXORUBICINA TEDEC 50 mg
DOXORUBICINA TEDEC solución inyectable 2 mg/ml, 5 ml. (10 mg)
DOXORUBICINA TEDEC solución inyectable 2 mg/ml, 25 ml. (50 mg)

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de DOXORUBICINA TEDEC (polvo liofilizado) contiene:

	50 mg
Doxorubicina, clorhidrato	50 mg
Lactosa	250 mg
Hidróxido sódico	c.s.

DOXORUBICINA TEDEC solución inyectable 2 mg/ml contiene:

	5 ml	25 ml
Doxorubicina, clorhidrato	10 mg	50 mg
Cloruro sódico	45 mg	225 mg
Acido clorhídrico c.s.p	pH=3	pH=3
Agua para inyección c.s.p	5 ml	25 ml

3. FORMA FARMACEUTICA

DOXORUBICINA TEDEC 50 mg: Polvo liofilizado para inyección

DOXORUBICINA TEDEC 2 mg/ml: Solución inyectable

4. DATOS CLINICOS

4.1. INDICACIONES TERAPEUTICAS

En el prospecto de esta especialidad se ha omitido esta información.

DOXORUBICINA TEDEC en combinación con otros agentes neoplásicos se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, excepto en la leucemia linfática aguda de bajo riesgo en niños, en la leucemia mieloide aguda, linfomas de Hodgkin y linfomas de no Hodgkin, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de mama metastásico, carcinoma gástrico, carcinoma de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, tumor de Wilms y carcinoma de vejiga.

DOXORUBICINA TEDEC se utiliza como agente único para el tratamiento y profilaxis del carcinoma superficial de vejiga.

4.2. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La posología depende del tipo de tumor, de la función hepática y de otros tratamientos quimioterápicos.

La dosis recomendada es de 60-75 mg/m² de superficie corporal, como dosis única por vía intravenosa, a intervalos de 21 días. La dosis inferior (60 mg/m²) se recomienda a los pacientes con una reserva medular reducida debido a avanzada edad, a terapias anteriores o a infiltración neoplásica medular.

Un esquema de dosificación alternativo, 20 mg/m² administrado durante 3 días consecutivos y repetido cada 3 semanas, produce una menor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. La dosis acumulativa de doxorubicina, independientemente del esquema posológico, no debe superar 550 mg/m² de superficie corporal. La dosificación de doxorubicina debe ser reducida en aquellos pacientes que presentan alguna alteración de la función hepática con el fin de evitar un aumento de la toxicidad global. En líneas generales se recomienda la administración de la mitad de la dosis normal cuando los niveles hemáticos de bilirrubina giran en torno a 1,2-3 mg/dl y la retención de bromosulfonaftaleína (BSF) sea del 9 al 15%. Si los niveles de bilirrubinemia y la retención de BSF son todavía más elevados se recomienda la administración de una cuarta parte de la dosis normal.

Una alteración moderada de la función renal no parece ser motivo para modificar la dosis recomendada, dada la baja excreción renal de doxorubicina.

La administración se realiza por inyección intravenosa y, en el caso de tratamiento localizado de los tumores, por infusión endoarterial lenta. Es oportuno efectuar la administración endovenosa a través del tubo de flebotomía con solución fisiológica, después de haberse asegurado que la aguja esté perfectamente colocada en la vena. Esta técnica reduce el peligro de extravasación del fármaco y asegura el lavado de la vena al término de la administración.

No debe ser administrada por vía i.m. o intratecal.

En el carcinoma superficial de vejiga y carcinoma de vejiga in situ, la dosis recomendada es de 50 mg en un volumen de 50 ml de suero salino por vía intravesical (Ver apartado 6.6 sobre instrucciones de uso). Inicialmente, esta dosis se administra de forma semanal y posteriormente de forma mensual. La duración del tratamiento varía de 6 a 12 meses. Debido a que no existe prácticamente absorción de doxorubicina por esta vía de administración, no parece probable ninguna restricción en cuanto a la dosis máxima acumulada.

4.3. CONTRAINDICACIONES

La terapia con DOXORUBICINA TEDEC está contraindicada en pacientes con depresión de la médula ósea (mielodepresión) como resultado de tratamientos anteriores quimioterápicos o radioterápicos; en pacientes con historia previa de cardiopatía; en pacientes ya tratados con dosis acumulativas de DOXORUBICINA TEDEC u otras antraciclinas.

DOXORUBICINA TEDEC no debe administrarse intravesicalmente para el tratamiento del carcinoma de vejiga en aquellos pacientes con estenosis uretral que no puedan ser cateterizados.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se ha descrito la aparición frecuente de náuseas, vómitos y mucositis que habrán de ser tratadas adecuadamente.

Debe prestarse especial atención a la cardiotoxicidad de DOXORUBICINA TEDEC. Se han presentado, aunque raramente, cuadros de insuficiencia cardíaca ventricular izquierda, especialmente cuando se supera la dosis límite recomendada de 550 mg/m².

Debe tenerse en cuenta también las terapias anteriores o concomitantes con fármacos antraciclínicos tales como daunorubicina. Puede aparecer una insuficiencia cardíaca congestiva y/o miocardiopatía varias semanas después de la última administración de DOXORUBICINA TEDEC.

Se recomienda efectuar el ECG antes y después de cada ciclo terapéutico. La aparición de alteraciones en el trazado del ECG, como aplanamiento o inversión de la onda T y depresión del segmento ST o la presencia de arritmias, no comporta necesariamente la suspensión del tratamiento; por el contrario, una reducción del voltaje del complejo QRS se considera actualmente como signo indicativo más específico de la cardiotoxicidad. En esta circunstancia la conveniencia de continuar el tratamiento debe ser valorada cuidadosamente frente al riesgo de un daño cardíaco irreversible. En cualquier caso, puede surgir una descompensación cardíaca después de una dosis acumulativa elevada, incluso sin haber estado precedida de alteraciones en el ECG.

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

Pueden aparecer arritmias graves durante o unas horas después de la administración de DOXORUBICINA TEDEC.

Dado que se observa una elevada incidencia de depresiones medulares, principalmente leucocitarias, es necesario un atento control hematológico. La leucopenia es normalmente transitoria, alcanza el valor mínimo del décimo al decimocuarto día desde el inicio del tratamiento y normalmente recupera los valores normales al cabo de 21 días.

Se recomienda controlar la funcionalidad hepática con los exámenes normales de laboratorio (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, bilirrubina) ya que el empeoramiento en los niveles hepáticos puede aumentar la toxicidad de DOXORUBICINA TEDEC a las dosis recomendadas (ver POSOLOGIA Y NORMAS DE ADMINISTRACION).

Si durante la administración vía intravenosa DOXORUBICINA TEDEC se extravasa, se pueden producir picores o sensaciones de quemazón incluso cuando la sangre retorne bien al extraer la aguja de inyección.

Al igual que otros fármacos citotóxicos, DOXORUBICINA TEDEC puede inducir hiperuricemia secundaria a lisis rápida de las células neoplásicas. Se deberá monitorizar el nivel de ácido úrico en sangre del paciente y estar preparado para tomar medidas de apoyo y farmacológicas, en caso de ser necesarias, para controlar este problema.

Se deberá informar a los pacientes que DOXORUBICINA TEDEC puede producir una coloración roja en la orina, hasta 1-2 días después de la administración.

4.5. INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

La cardiotoxicidad producida por DOXORUBICINA TEDEC, se incrementa por el uso previo o concomitante con otras antraciclinas, mitomicina C, dacarbacina, dactinomicina y posiblemente ciclofosfamida.

DOXORUBICINA TEDEC puede causar exacerbaciones de la cistitis hemorrágica originada por terapia previa con ciclofosfamida.

Los efectos de la radiación pueden ser aumentados incluso una vez terminada la radioterapia.

Se ha descrito interacción con inductores del citocromo P-450 (p.ej.: rifampicina y barbitúricos), pudiéndose aumentar el metabolismo de doxorubicina con una posible disminución de su eficacia. Inductores del citocromo P-450 (p.ej.: cimetidina) pueden disminuir el metabolismo de doxorubicina, con un posible aumento de sus efectos tóxicos.

4.6. EMBARAZO Y LACTANCIA

DOXORUBICINA TEDEC es un agente teratogénico potencial que puede producir toxicidad en el embrión, por ello las ventajas del tratamiento deberán ser evaluadas cuidadosamente. El uso de este medicamento durante el embarazo deberá evitarse tanto como sea posible. Se deberán tomar medidas contraceptivas eficaces durante el tratamiento y al menos tres meses tras la finalización del mismo. DOXORUBICINA TEDEC se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se recomienda por tanto su uso durante el período de lactancia.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHICULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse afectada.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Las toxicidades que limitan la dosis aplicable de DOXORUBICINA TEDEC son la mielodepresión y la cardiotoxicidad (ver ADVERTENCIAS).

Otros efectos secundarios observados son:

Cutáneos

En la mayoría de los casos, se presenta alopecia total reversible. En algunos casos, hiperpigmentación en el lecho de la uña y pliegues de la piel, principalmente en niños, y onicoclasia. Pueden reaparecer reacciones en la piel producidas por tratamientos anteriores con radioterapia.

Gastrointestinales

Con frecuencia vómitos y náuseas, que pueden ser agudos; en caso de presentarse aplicar una terapia antiemética. Puede manifestarse mucositis (estomatitis y esofagitis) 5-10 días después del comienzo del tratamiento. Úlcera o necrosis del colon, especialmente en el ciego, con hemorragia e infecciones agudas que pueden ser fatales. Ocasionalmente: anorexia y diarrea.

Vasculares

Flebosclerosis especialmente cuando se utilizan pequeños vasos o la misma vena para administraciones repetidas; rubor facial sobre todo cuando la administración por inyección se produce de forma muy rápida.

Locales

Si durante la administración DOXORUBICINA TEDEC se extravasa, se puede producir celulitis severa, vesicación y necrosis tisular. Se han observado reacciones eritematosas en el punto de inyección.

Hipersensibilidad

Ocasionalmente: fiebre, escalofríos y urticaria. Se puede presentar anafilaxis. Se ha notificado un caso de sensibilidad cruzada con lincomicina.

Otros efectos secundarios: conjuntivitis y lacrimación.

4.9. SOBREDOSIFICACION

Las estrictas normas seguidas en la administración de este medicamento hacen improbable una sobredosificación. No obstante, si por error se administrase una dosis demasiado alta, se someterá al paciente a una vigilancia constante aplicándole el tratamiento adecuado para prevenir los síntomas derivados de la mielod depresión y prestando especial atención a la posible alteración cardíaca.

La sobredosificación en el caso de la administración intravesical puede originar cistitis severa.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

La doxorubicina tiene ciertas características estructurales comunes a todos los antibióticos antraciclínicos y aparentemente necesarias para su actividad farmacológica que incluyen: 1) el sistema tetracíclico con 3 anillos planares y el cuarto anillo saturado y no planar; 2) el sistema quinona-hidroquinona; 3) el residuo glicosídico o aminoglicosídico.

Aunque en numerosos experimentos in vitro se ha relacionado la destrucción de la célula con las concentraciones celulares de doxorubicina, todavía no se ha aclarado qué factor o qué combinación de factores destruye, en realidad, a la célula.

La correlación entre la destrucción de la célula y las concentraciones celulares de doxorubicina no apuntan necesariamente hacia una relación causal, sino que probablemente sólo refleja un sistema complejo de múltiples mecanismos de acción relacionados con: a) la formación de radicales libres debida a la activación metabólica de la doxorubicina por reducción electrónica; b) a la intercalación de la doxorubicina en el DNA; c) a la inducción de roturas del DNA y de aberraciones cromosómicas, y d) alteraciones inducidas por doxorubicina en las membranas celulares.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Los estudios farmacocinéticos demuestran que la administración intravenosa de doxorubicina va seguida de un rápido aclaramiento plasmático y de una significativa unión a los tejidos cardíaco, renal, pulmonar, hepático. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Sufre un rápido metabolismo hepático a metabolitos, principalmente el metabolito activo doxorubicinol.

La curva de concentración en plasma sigue un modelo multifásico, con los siguientes tiempos de semivida:

DOXORUBICINA -	fase alfa: 0,6 horas
	fase beta: 16,7 horas
METABOLITOS -	fase alfa: 3,3 horas
	fase beta: 31,7 horas

La doxorubicina plasmática está unida a proteínas en un 50-85%.

No se ha observado acumulación en el plasma tras inyecciones repetidas.

El volumen de distribución aparente oscila entre 20 y 30 l/kg.

Su principal vía de excreción es la biliar, por la que se elimina el 40-50% de la dosis en 7 días, estando la mitad como doxorubicina inalterada y un 23% como doxorubicinol.

Unicamente, alrededor de un 5% es eliminado con la orina, estando la mitad como metabolitos. Una función hepática disminuida determina una excreción más lenta del fármaco y por tanto se produce una acumulación del mismo en el plasma y los tejidos.

5.3. DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

La DL₅₀ por vía intravenosa en el ratón es de 21,1 mg/kg.

El efecto tóxico más importante de la doxorubicina, al igual que en los restantes antibióticos antraciclínicos, es la cardiotoxicidad.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

DOXORUBICINA TEDEC 50 mg:

Lactosa, hidróxido sódico.

DOXORUBICINA TEDEC 2 mg/ml, solución inyectable:

Cloruro sódico, ácido clorhídrico y agua para inyección.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Doxorubicina no debe mezclarse con 5-fluorouracilo o heparina. Para evitar otras posibles incompatibilidades se recomienda no mezclar DOXORUBICINA TEDEC con otros fármacos en la misma jeringa.

6.3. PERIODO DE VALIDEZ

Período de validez: 3 años.

DOXORUBICINA TEDEC 50 mg, una vez reconstituida la solución es estable 24 horas a temperatura ambiente y durante 48 horas entre 4 y 8°C evitando su exposición a la luz.

DOXORUBICINA TEDEC 2 mg/ml solución inyectable, debe conservarse al abrigo de la luz y en frigorífico a una temperatura entre 2-8°C.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

DOXORUBICINA TEDEC 50 mg:

Guardar a temperatura ambiente entre 15 y 25°C. Evitar la exposición a la luz solar. Mantener en el envase de cartón hasta su uso.

DOXORUBICINA TEDEC 2 mg/ml, solución inyectable:

Guardar en frigorífico entre 2-8°C. Evitar la exposición a la luz solar. Mantener en el envase de cartón hasta su uso.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

DOXORUBICINA TEDEC 50 mg: Estuche conteniendo 1 vial.

DOXORUBICINA TEDEC 2 mg/ml, solución inyectable: Estuche conteniendo 1 vial de 5 ml, ó 25 ml.

6.6. INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACION

Los viales de DOXORUBICINA TEDEC 50 mg se reconstituyen con 25 ml de agua para inyección. La solución reconstituida debe hacerse isotónica añadiéndole 2 ó 3 veces su volumen de solución fisiológica estéril.

Doxorubicina es irritante por lo que debe evitarse el contacto con la piel y las mucosas utilizando para su manipulación guantes, mascarilla y otras medidas de seguridad.

Si el polvo o la solución de DOXORUBICINA TEDEC se pone en contacto con la piel o las mucosas, se aconseja efectuar un cuidadoso lavado.

6.7. NOMBRE O RAZON SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACION

TEDEC-MEIJII FARMA, S.A. Carretera M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid.

7. NUMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

59.772: DOXORUBICINA TEDEC 50 mg

61.084: DOXORUBICINA TEDEC solución inyectable 2 mg/ml, 5 ml. (10 mg)

61.085: DOXORUBICINA TEDEC solución inyectable 2 mg/ml, 25 ml. (50 mg)

8. FECHA DE APROBACION/REVISION DEL RCP

Octubre 1998.