



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOXORUBICINA CLORHIDRATO Solución Inyectable 10 mg / 5 mL
DOXORUBICINA CLORHIDRATO Solución Inyectable 50 mg / 25 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxorubicina Clorhidrato Solucion Inyectable 10 mg/5mL
Doxorubicina Clorhidrato Solucion Inyectable 50 mg/25mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: clorhidrato de doxorubicina
El clorhidrato de doxorubicina está disponible como: solución para inyección que contiene 2 mg/mL de clorhidrato de doxorubicina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución estéril para para inyección

4. PARTICULARES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

La doxorubicina está indicada para el tratamiento de los siguientes cánceres:

- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Enfermedad de Hodgkin y linfoma no-Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Osteosarcoma
- Sarcoma de tejido blando
- Neuroblastoma
- Tumor de Wilms
- Cáncer de mama, incluyendolo como componente de la terapia adyuvante en mujeres con evidencia de implicación de nódulos linfáticos axilares luego de resección de cáncer de mama primario
- Cáncer de ovario
- Cáncer transitorio de células de vejiga
- Cáncer de pulmon
- Cáncer de estomago (gástrico)
- Cáncer de tiroides.



4.2 Posología y Método de Administración

La doxorubicina se administra usualmente por inyección intravenosa. La vía intravesical -se puede emplear como se indica.

No puede ser administrada via intramuscular o subcutánea.

Administración Intravenosa (IV)

La dosis total de doxorubicina por ciclo, puede diferir de acuerdo a como se use dentro de un régimen de tratamiento específico (por ejemplo, administrado como un agente único o en combinación con otras drogas citotóxicas) y de acuerdo con la indicación.

La doxorubicina debería ser administrada por infusión intravenosa de flujo libre (solución de cloruro de sodio 0,9% ó de glucosa 5%), durante no menos de 3 minutos y no más de 10 minutos, para minimizar el riesgo de trombosis o de extravasación perivenosa. No se recomienda una inyección directa, debido al riesgo de extravasación, la cual podría ocurrir aún en presencia de un retorno sanguíneo adecuado al aspirar con la aguja (Ver Sección 4.4).

Regímenes con Dosis Inicial Estándar. Como agente único, la dosis inicial recomendada en adultos es de 60-90 mg/m² de superficie corporal por ciclo. La dosis inicial total por ciclo, puede ser administrada como dosis única o se puede dividir para administrarla en tres días consecutivos o en los días 1 y 8. Si la recuperación de la toxicidad inducida por la doxorubicina es normal (particularmente la depresión de la médula ósea y la estomatitis), cada ciclo de tratamiento puede repetirse cada 3 ó 4 semanas. La administración de doxorubicina en un régimen de 10-20 mg/m² semanales, también ha demostrado ser eficaz. Si la doxorubicina se emplea en combinación con otras drogas citotóxicas con toxicidades potencialmente superponibles, el rango de dosis recomendado es de 30-60 mg/m² por ciclo.

Terapia Adyuvante. En un estudio aleatorizado grande, conducido por el Proyecto Nacional Adyuvante a la Cirugía de Seno y de Intestino (NSABP, por sus siglas en inglés) B-15de pacientes con cáncer de mama temprano involucrando nódulos linfáticos axilares, (véanse las Secciones 4.8 y 5.1), el régimen de dosificación de combinación AC (doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m²) fue administrado intravenosamente el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 21 días. Se administraron cuatro ciclos de tratamiento.

Modificaciones de la Dosis

Disfunción Hepática. Se recomiendan reducciones de la dosis en los pacientes que presenten los siguientes valores de química sérica:

- Bilirrubina 1,2 a 3 mg/dL: ½ de la dosis inicial recomendada
- Bilirrubina > 3 mg/dL: ¼ de la dosis inicial recomendada



La doxorubicina no debe ser administrada a pacientes con deterioro hepático severo (Ver Sección 4.3).

Otras Poblaciones Especiales. Es posible que se necesite considerar dosis iniciales menores o intervalos mayores entre los ciclos, para los pacientes pre-tratados fuertemente, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes obesos o pacientes con infiltración neoplásica de la médula ósea (Ver sección 4.4).

Administración Intravesical

La doxorubicina administrada intravesicalmente, puede emplearse en el tratamiento de tumores superficiales de vejiga o profilácticamente para reducir la recurrencia después de resección transuretral. La administración intravesical no es adecuada para el tratamiento de los tumores invasivos que han penetrado la capa muscular de la pared de la vejiga. Se recomiendan instilaciones de 30-50 mg en 25-50 mL de solución fisiológica. En el caso de toxicidad local (cistitis química), la dosis debe ser instilada en 50-100 mL de solución fisiológica. Los pacientes pueden seguir recibiendo instilaciones, con intervalos semanales o mensuales (Ver sección 4.4).

La doxorubicina debe ser instilada usando un catéter y retenida intravesicalmente durante 1 a 2 horas. Durante la instilación, el paciente debería ser rotado, para asegurar que la mucosa vesical de la pelvis tenga un contacto más prolongado con la solución. Para evitar una dilución indebida por la orina, el paciente debe recibir instrucciones de no tomar ningún líquido durante las 12 horas previas a la instilación. Asimismo, debe recibir instrucciones de evacuar al finalizar la instilación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la doxorubicina o a algún otro componente del producto, a otras antraciclinas o antracenodionas.

Pacientes con conteo basal de neutrófilos menor o igual a 1500 células/mm cúbico.

Uso intravenoso (IV):

- mielosupresión persistente
- insuficiencia hepática severa
- insuficiencia miocárdica severa
- infarto del miocardio reciente
- arritmias severas
- tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, y/u otras antraciclinas y antracenodionas (Ver sección 4.4).

Uso intravesical:

- Infecciones de tracto urinario
- Inflamación de la vejiga
- Hematuria¹¹⁷



4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para el Uso

Generales

La doxorubicina solo debe ser administrada bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de terapias citotóxicas.

Los pacientes deben haberse recuperado de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico anterior (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas), antes de empezar un tratamiento con doxorubicina.

La depuración sistémica de la doxorubicina está disminuida en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal) (Ver Sección 4.2).⁷³

Función Cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas, cuyos eventos se pueden manifestar temprano (es decir, aguda) o tarde (es decir, retardada).

Eventos Tempranos (es decir, Agudos)

La cardiotoxicidad temprana de la doxorubicina, consiste principalmente de taquicardia sinusal y/o anomalías electrocardiográficas (ECG), tales como cambios inespecíficos en la onda ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo atrioventricular y de haz de rama. Estos efectos no predicen generalmente el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad retardada, rara vez tienen relevancia clínica y generalmente no ameritan la discontinuación del tratamiento de doxorubicina.

Eventos Tardíos (es decir, Retardados)

La citotoxicidad retardada se desarrolla usualmente en forma tardía en el curso del tratamiento con doxorubicina, o dentro de los 2 a 3 meses subsiguientes al término del tratamiento, pero también se han reportado eventos tardíos varios meses o años después de haber completado el tratamiento. La cardiomiopatía retardada, se manifiesta por una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, secundario cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, efusión pleural y ritmo galopante. También se han reportado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC con riesgo vital constituye la forma más severa de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa limitante de la dosis de la droga.

La función cardíaca debe ser evaluada antes de comenzar el tratamiento y monitoreada durante el mismo, para minimizar el riesgo de incurrir en una insuficiencia cardíaca severa. Se puede disminuir el riesgo, mediante el monitoreo regular de la fracción de eyección ventricular durante el tratamiento, con interrupción inmediata del tratamiento con doxorubicina al aparecer el primer signo de función insuficiente. Los métodos de cuantificación más apropiados para evaluaciones repetidas de la función cardíaca



(evaluación de la FEVI), incluyen la angiografía con radionucleidos (MUGA) y el ecocardiograma (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal con un ECG y un escáner MUGA o un ECO, especialmente en los pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad aumentada. Estas determinaciones del FEVI, MUGA o ECO deben ser repetidas, particularmente si se alcanzan altas dosis acumulativas de doxorubicina. La técnica empleadas para la evaluación, deben ser consistentes durante todo el seguimiento.

La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca, se estima en 1-2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m²; esta probabilidad se incrementa lentamente hasta la dosis máxima acumulativa de 450-550 mg/m². A partir de ésta dosis, el riesgo de desarrollar la ICC aumenta rápidamente, por lo que se recomienda no exceder la dosis total acumulativa de 550 mg/m².⁷⁴⁻⁷⁶

Los factores de riesgo para toxicidad cardíaca, incluyen enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/ pericardio, terapia previa con antraciclinas/antracenedionas y uso concomitante de drogas capaces de suprimir la contractilidad del miocardio o drogas cardiotoxícas (ej.: Trastuzumab). Las antraciclinas que incluyen doxorubicina no deben administrarse en combinación con otros agentes cardiotoxícos a menos que la función cardíaca del paciente se controle de cerca (Ver Sección 4.5). Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender el tratamiento con otros agentes cardiotoxícos, especialmente aquellos con vidas medias largas, tales como trastuzumab, también pueden tener un riesgo mayor de desarrollar cardiotoxicidad. La vida media informada de trastuzumab es de aproximadamente 28 - 38 días y puede persistir en la circulación durante un máximo de 27 semanas. Por lo tanto, siempre que sea posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de discontinuar trastuzumab. Si las antraciclinas se utilizan antes de este tiempo, se recomienda el control cuidadoso de la función cardíaca.^{120,125}

La función cardíaca debe ser monitoreada cuidadosamente, en pacientes que estén recibiendo dosis acumulativas altas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la toxicidad cardíaca de la doxorubicina podría manifestarse con dosis acumulativas menores, estando o no presentes los factores de riesgo.^{77,78}

Los niños y adolescentes tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad retardada, después de la administración de la doxorubicina. Las mujeres podrían estar en mayor riesgo, que los varones. Para monitorear estos efectos, se recomienda un seguimiento con evaluaciones cardiológicas en el seguimiento.¹⁰⁵⁻¹¹⁰

Es probable que la toxicidad de la doxorubicina y otras antraciclinas o antracenedionas, sea aditiva.⁷⁹

Toxicidad Hematológica

Al igual que otros agentes citotóxicos, la doxorubicina puede producir mielosupresión. El perfil hematológico debe ser evaluado antes y durante cada ciclo de terapia con Doxorubicina, y debe incluir un recuento diferencial de leucocitos. Una leucopenia y/o



granulocitopenia dependiente de la dosis y reversible, es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitativa de la dosis más común de este fármaco. La leucopenia y neutropenia generalmente alcanzan su nadir entre los días 10 y 14 subsiguientes a la administración de la droga; los recuentos de leucocitos/ neutrófilos retornan a valores normales, en la mayoría de los casos, alrededor del día 21. Pueden ocurrir también trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa, incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia Secundaria

Se ha reportado leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas. La leucemia secundaria es más común, cuando estas drogas se administran combinadas con agentes antineoplásicos que dañan el ADN o en combinación con radioterapia, cuando los pacientes han recibido previamente un tratamiento intenso con drogas citotóxicas o cuando se han escalado las dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.^{27,80}

Gastrointestinales

La doxorubicina es emetogénica. La mucositis/estomatitis generalmente aparece tempranamente después de administrar la droga y, si es severa, puede progresar en pocos días a ulceraciones mucosas. La mayoría de los pacientes se recuperan de éste efecto adverso en la tercera semana de tratamiento.

Función Hepática

La mayor vía de eliminación de la doxorubicina es el sistema hepatobiliar. La bilirrubina sérica total debe ser evaluada antes y durante el tratamiento con doxorubicina. Los pacientes que presenten valores de bilirrubina elevados, podrían experimentar lentitud en la eliminación de la droga e incremento de la toxicidad general. Para estos pacientes se recomiendan dosis menores (Ver Sección 4.2). Los pacientes con deterioro hepático severo, no deben ser tratados con doxorubicina (Ver Sección 4.3).

Efectos en el Sitio de Inyección

La fleboesclerosis puede resultar de la inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de inyecciones repetidas en la misma vena. El cumplimiento de las normas recomendadas, minimizaría el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de inyección (Ver Sección 4.2).

Extravasación

La extravasación de la doxorubicina durante la inyección intravenosa, puede producir dolor, lesiones tisulares severas (vesiculación, celulitis) y necrosis. Si se producen dichos signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de doxorubicina, se debe interrumpir inmediatamente la infusión del fármaco.

Síndrome de lisis tumoral

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de las purinas que acompaña a la rápida lisis farmacológica de las células neoplásicas



(síndrome de lisis tumoral). Se deben evaluar los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas con virus vivo o atenuado en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluida doxorubicina, puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con una vacuna con virus vivo en pacientes que reciben doxorubicina. Pueden inyectarse vacunas con virus muertos o inactivos; sin embargo, se puede reducir la respuesta a dichas vacunas.¹²¹

Otras

La doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos anticancerosos. Se ha reportado exacerbación de la cistitis hemorrágica por ciclofosfamida e incremento de la toxicidad hepática por la 6-mercaptopurina. También se ha reportado una potenciación de toxicidad por las radiaciones (miocardio, mucosas, piel e hígado).

Al igual que con otros agentes citotóxicos, se han reportado coincidentemente con el uso de la doxorubicina tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (a veces fatal).⁸⁷

Advertencias Adicionales y Precauciones para Otras Vías de Administración

Vía Intravesical. La administración de doxorubicina por la vía intravesical, puede producir síntomas de cistitis química (tales como disuria, poliuria, nicturia, estranguria, hematuria, malestar en la vejiga, necrosis de las paredes de la vejiga) y constricción de la vejiga. Se requiere especial atención en los problemas de cateterización (por ejemplo, obstrucción uretral debido a tumores intravesicales masivos).

4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Doxorubicina es el principal sustrato del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, y de la Glicoproteína P (P-gp). Se han informado interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6 o P-gp (por ejemplo, verapamilo), lo que dio lugar a una mayor concentración y efecto clínico de doxorubicina. Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan) y los inductores P-gp pueden disminuir la concentración de doxorubicina.¹²³

La adición de ciclosporina a doxorubicina puede generar un aumento en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC), tanto para doxorubicina y doxorubicinol, posiblemente debido a una disminución en el aclaramiento del fármaco original y una disminución en el metabolismo de doxorubicinol. Los informes bibliográficos sugieren que la adición de ciclosporina a doxorubicina deriva en una toxicidad hematológica más profunda y prolongada que la observada con doxorubicina sola. También se han descrito



coma y convulsiones con la administración concomitante de ciclosporina y doxorubicina.¹²³

La doxorubicina se utiliza principalmente en combinación con otras drogas citotóxicas. Puede ocurrir toxicidad aditiva, especialmente en lo que respecta a los efectos sobre la médula ósea/hematológicos y gastrointestinal (Ver Sección 4.4). El uso de la doxorubicina en quimioterapia de combinación con otras drogas potencialmente citotóxicas, así como el uso concomitante con otros compuestos cardioactivos (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio), requiere el monitoreo de la función cardíaca durante todo el tratamiento. Cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes, podrían afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de la doxorubicina.

Paclitaxel puede provocar un aumento en la cardiotoxicidad y en las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y/o sus metabolitos cuando se administra antes de doxorubicina. Algunos datos indican que este efecto es menor cuando la atraciclina es administrada antes que paclitaxel.¹¹⁸

Se observaron ambos incrementos (21% - 47%) y ningún cambio en el AUC de doxorubicina con el tratamiento concomitante con 400 mg de sorafenib dos veces al día. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.¹²²

Progesterona: se observó aumento de neutropenia y trombocitopenia.

Verapamil: Puede encontrarse mayor concentración de Doxorubicina en el corazón con mayor incidencia y severidad de cambios degenerativos en tejido cardíaco resultante en una menor sobrevida.

Ciclofosfamida: Los efectos cardiotóxicos de doxorubicina pueden ser incrementados. La doxorubicina puede exacerbar la cistitis inducida por ciclofosfamida.

Propranolol: Puede producirse un efecto cardiotóxico aditivo debido a la interacción entre ambos fármacos sobre la coenzima mitocondrial cardíaca Q 10.

4.6 Fertilidad Embarazo y Lactancia

(Ver también sección 5.3)

Deterioro de la Fertilidad

En las mujeres, la doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo de la administración de la droga. La doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y la menstruación aparentemente retornan después de terminar la terapia, aunque podría ocurrir una menopausia prematura.^{83,84}

En los hombres, la doxorubicina es mutagénica y puede inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos. La oligospermia o azoospermia pueden ser permanentes; sin embargo, se ha reportado que los recuentos del semen retornan a niveles normales en algunos casos. Esto puede ocurrir varios años después de finalizada la terapia. Los hombres



sometidos a tratamiento con doxorubicina deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.^{85,86}

Embarazo

El potencial teratogénico y embriotóxico de la doxorubicina fue confirmado *in vitro* e *in vivo*. Cuando se administró a ratas hembras antes y después del apareamiento, el embarazo y la lactancia, la doxorubicina fue tóxica para ambos, madres y fetos.⁸⁸⁻⁹³

La doxorubicina estuvo implicada en ocasionar daño fetal, cuando se administró a una mujer embarazada.⁹⁴ Si una mujer recibe doxorubicina durante el embarazo o queda embarazada mientras recibe la droga, debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Lactancia

La doxorubicina se excreta en la leche materna (Ver Sección 5.2). Las mujeres no deben amamantar, mientras estén bajo tratamiento con doxorubicina.^{95,96}

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

El efecto de la doxorubicina sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas, no ha sido evaluado sistemáticamente.

4.8 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas reportadas en terapias con doxorubicina se resumen a continuación según la clasificación de Sistema-Órgano MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias son definidas como: Muy común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$, $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), Raro ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$), Muy raro ($< 0.01\%$), y Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)¹²⁴.

Tabla de Reacciones Adversas

| | |
|---|---|
| Infecciones e Infestaciones | |
| Muy común | Infección |
| Común | Sepsis |
| Neoplasma Benigno, Maligno e Inespecífico (incluyendo quistes y pólipos) | |
| Desconocido | Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | |
| Muy común | Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmune | |
| Desconocido | Reacción Anafiláctica |



| | |
|---|--|
| Trastornos del metabolismo y nutrición | |
| Muy común | Disminución del apetito |
| Desconocido | Deshidratación, hiperuricemia |
| Trastornos de la visión | |
| Común | Conjuntivitis |
| Desconocido | Queratitis, aumento de lagrimeo |
| Trastornos cardíacos | |
| Común | Falla cardíaca congestiva, taquicardia sinusal |
| Desconocido | Bloqueo atrioventricular, taquiarritmia, bloqueo de la rama derecha |
| Trastornos Vasculares | |
| Poco común | Embolia |
| Desconocido | Shock, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, sofocos |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy común | Inflamación de las mucosas/Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas |
| Común | Esofagitis, dolor abdominal |
| Desconocido | Hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, decoloración de las mucosas |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | |
| Muy común | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ¹¹³ , alopecia |
| Común | Urticaria, rash, hiperpigmentación de piel, hiperpigmentación de las uñas |
| Desconocido | Reacción de fotosensibilidad, fenómeno de retirada, prurito, trastorno de la piel |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Desconocido | Cromaturia ^a |
| Trastornos de las mamas y sistema reproductor | |
| Desconocido | Amenorrea, azoospermia, oligospermia |
| Trastornos generales y del sitio de administración | |
| Muy común | Fiebre, astenia, escalofríos |
| Común | Reacción en el lugar de administración |
| Desconocido | Malestar |
| Investigaciones | |
| Muy común | Fracción de eyección disminuida, electrocardiograma anormal, |



| | |
|---|---|
| | transaminasas anormal, aumento de peso ^b Error! Reference source not found. |
| ^a Para uno o dos días luego de la administración. | |
| ^b Reportados en pacientes con cancer de mama temprano recibiendo doxorubicina como terapia adyuvante (ensayo NSABP B-15) Error! Reference source not found. | |

4.9 Sobredosificación

La sobredosificación aguda con doxorubicina, resultaría en una mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis) y alteraciones cardiacas agudas.¹¹⁹

El uso de factor de crecimiento hematopoyético puede considerarse.

La dosis acumulativa de doxorubicina aumenta el riesgo de cardiomiopatía y falla congestiva cardiaca; el tratamiento consiste en el manejo de preparaciones digitálicas, diuréticos e inhibidores ECA.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La doxorubicina es un antibiótico antraciclina citotóxico, aislado de cultivos del *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Se piensa que el efecto citotóxico de la doxorubicina sobre las células malignas y sus efectos tóxicos sobre varios órganos, están relacionados con las actividades de intercalación en las bases de los nucleótidos y de enlazamiento a la membrana celular, de la doxorubicina. La intercalación inhibe la replicación de los nucleótidos y la acción de las polimerasas del ADN y ARN. La interacción de la doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos ADN-hendido, parece ser un mecanismo aparentemente importante para la actividad citotóxica de la doxorubicina.

Estudios Clínicos

La eficacia de los regímenes contentivos de doxorubicina en la terapia adyuvante del cáncer de mama precoz, se estableció principalmente con base en la información recolectada en un meta-análisis publicado en 1998, por el Grupo Colaborador de Autores de Ensayos sobre Cáncer de Mama Precoz (EBCTCG). El EBCTCG obtuvo sus datos primarios de todos los estudios relevantes realizados, publicados e inéditos, de cáncer de mama precoz y las actualizaciones regulatorias de esos análisis. Los puntos finales principales de los estudios de quimioterapia adyuvante, fueron sobrevida libre de enfermedad (DFS) y sobrevida total (OS). El meta-análisis permitió realizar comparaciones de la quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF) con sin-quimioterapia (19 estudios incluyendo 7.523 pacientes) y comparaciones de regímenes conteniendo doxorubicina con CMF como un control activo (6 estudios incluyendo 3.510



pacientes). Los estimados combinados de DFS y OS de esos estudios, se usaron para calcular la eficacia del CMF con relación a sin-tratamiento. El índice de riesgo de DFS para el CMF, comparado con sin-quimioterapia, fue 0,76 (IC 95% 0,71-0,82) y para OS fue 0,86 (IC 95% 0,80-0,93). Con base en un estimado conservador de la eficacia del CMF (límite de confianza inferior bilateral del índice de riesgo) y 75% de retención de la eficacia del CMF sobre el DFS, se determinó que los regímenes contentivos de doxorubicina se podrían considerar como no-inferiores al CMF, si el límite superior de confianza 95% bilateral del índice de riesgo, era menor que 1,06, es decir, no más que 6% peor que el CMF. Un cálculo similar para el OS, requería un margen de no-inferioridad de 1,02.¹⁰³

Seis estudios aleatorizados de meta-análisis EBCTCG, compararon los regímenes contentivos de doxorubicina con el CMF. Se evaluó un total de 3.510 mujeres con cáncer de mama precoz involucrando ganglios linfáticos; aproximadamente el 70% de ellas eran premenopáusicas y el 30% eran posmenopáusicas. Para el momento del meta-análisis habían ocurrido 1.745 primeras recurrencias y 1.348 muertes. Los análisis demostraron que los regímenes contentivos de doxorubicina, retuvieron por lo menos un 75% del efecto adyuvante histórico sobre el DFS y eran eficaces. El índice de riesgo para el DFS (dox: CMF) fue 0,91 (IC 95% 0,82-1,01) y para el OS fue 0,91 (IC 95% 0,81-1,03).¹⁰³

El más grande de los 6 estudios del meta-análisis EBCTCG, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto (NSABP B-15), se efectuó en aproximadamente 2.300 mujeres (80% premenopáusicas; 20% posmenopáusicas) con cáncer de mama precoz involucrando ganglios linfáticos. En este estudio, se comparó 6 ciclos del CMF convencional, con 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) y 4 ciclos de AC seguidos por 3 ciclos de CMF. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, en términos de DFS u OS.¹⁰⁴

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Distribución. La vida media de la distribución inicial, es de aproximadamente 5 minutos, lo que sugiere una captación tisular rápida de la doxorubicina, siendo su eliminación desde los tejidos lenta, como lo refleja su vida media terminal de 20 a 48 horas. El volumen de distribución en el estado estacionario varía desde 809 hasta 1.214 L/m², indicando una extensa captación de la droga por los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas de la doxorubicina y su metabolito principal, el doxorubicinol, es de aproximadamente 74 a 76% y es independiente de la concentración plasmática de doxorubicina hasta 1,1 µg/mL.

La doxorubicina fue excretada en la leche de una paciente amamantando, con una concentración máxima alcanzada en la leche a las 24 horas después del tratamiento, siendo 4,4 veces mayor que la concentración plasmática correspondiente. La doxorubicina fue detectable en la leche hasta 72 horas después de la terapia con 70 mg/m² de doxorubicina, administrada como una infusión intravenosa y 100 mg/m² de cisplatino como una infusión de 26-horas. La concentración máxima de doxorubicinol en la leche a las 24 horas, fue 0,11 µg/mL y el área bajo la curva (ABC) hasta las 24 horas, fue de 9,0 µg.h/mL, siendo el ABC de la doxorubicina 5,4 µg.h/mL.



La doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo. La reducción enzimática en la posición 7 y la ruptura del azúcar daunosamina, produce agliconas que se acompañan de la formación de radicales libres, cuya producción local contribuye a la actividad cardiotóxica de la doxorubicina. La disposición del doxorubicinol (DOX-OL) en los pacientes, está limitada por la velocidad de formación, siendo la vida media terminal del DOX-OL similar a la de la doxorubicina. La exposición relativa al DOX-OL, es decir, la relación entre el ABC del DOX-OL y el ABC de la doxorubicina, comparada con los valores del rango de la doxorubicina, varía entre 0,4 y 0,6.

Excreción. La depuración plasmática está en el rango de 324 a 809 mL/min/m² y ocurre principalmente por metabolismo y excreción biliar. Aproximadamente el 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que solamente del 5 al 12% de la droga y sus metabolitos, aparecen en la orina durante el mismo período de tiempo. En la orina, <3% de la dosis se recuperó como DOX-OL durante 7 días.

La depuración sistémica de la doxorubicina está disminuida significativamente en las mujeres obesas, es decir, con un peso mayor que el 130% de su peso ideal. En los pacientes obesos, hubo una disminución significativa en la depuración, sin ningún cambio en el volumen de distribución, en comparación con los pacientes normales cuyo peso era menor que el 115% de su peso ideal. (Ver Sección 4.2).

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Pediátrica. Después de la administración de dosis de 10 a 75-mg/m² de doxorubicina a 60 niños y adolescentes, cuyas edades variaban desde 2 meses hasta 20 años, la depuración de la doxorubicina promedió 1.443 ± 114 mL/min/m². Un análisis adicional demostró que la depuración en 52 niños mayores de 2 años (1540 mL/min/m²), estaba aumentada en comparación con la de los adultos. Sin embargo, la depuración en los infantes menores de 2 años (813 mL/min/m²), estaba disminuida en comparación con la de los otros niños mayores y se aproximó al rango de los valores de depuración determinados en los adultos. (Ver Sección 4.2 y la Sección 4.4).

Geriátrica. Por lo que se ha evaluado de la farmacocinética en la edad avanzada (≥ 65 años de edad), no se requerirían ajustes de dosis con base en la edad.

Género. Un estudio clínico publicado, involucrando 6 hombres y 21 mujeres sin tratamiento previo con antraciclina, reportó una mediana de depuración significativamente más alta en los hombres, en comparación con las mujeres (1.088 mL/min/m² versus 433 mL/min/m²). Sin embargo, la vida media de eliminación terminal, era más prolongada en los hombres, que en las mujeres (54 versus 35 horas).¹¹⁴



Raza. La influencia de la raza sobre la farmacocinética de la doxorubicina, no ha sido evaluada.

Insuficiencia Hepática. La depuración de la doxorubicina y el doxorubicinol, se vio disminuida en pacientes con función hepática insuficiente (Ver Sección 4.2).

Insuficiencia Renal. La influencia de la función renal sobre la farmacocinética de la doxorubicina, no ha sido evaluada.

5.3 Información de Seguridad Preclínica

Carcinogénesis y Mutagénesis

La doxorubicina fue genotóxica, en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*. En ratas se reportó un aumento de la incidencia de tumores mamarios y en perras una tendencia de retraso o interrupción de la maduración folicular.^{81,82}

Deterioro de la Fertilidad

La doxorubicina fue tóxica para los órganos reproductivos masculinos en estudios animales, produciendo atrofia testicular, degeneración difusa de los túbulos seminíferos e hipospermia.^{81,82}

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Cloruro de Sodio, Acido clorhídrico, Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

La doxorubicina no se debe mezclar con otros fármacos¹⁰⁰. Se debe evitar el contacto con soluciones alcalinas, ya que podría resultar en la hidrólisis de la doxorubicina. La doxorubicina no se debe mezclar con heparina, ya que ocurriría una incompatibilidad química que resulta en precipitación.

Doxorubicina no debe mezclarse con fluorouracilo (por ejemplo, en la misma bolsa de infusión IV o en el conector en Y de una línea de infusión IV) ya que se informó que estos fármacos son incompatibles en la medida en que podría formar un precipitado. Si se requiere terapia concomitante con doxorubicina y fluorouracilo, se recomienda que la línea IV se enjuague entre la administración de estos fármacos.¹²³

6.3 Período de Eficacia



24 Meses.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje

Mantener refrigerado entre 2-8°C, protegido de la luz

Precauciones especiales para el desecho y otras manipulaciones del producto

Medidas de Protección

Se recomienda la implementación de las siguientes recomendaciones de protección, debido a la naturaleza tóxica de esta sustancia:

- El personal debe ser entrenado en una buena técnica de reconstitución y manipulación.
- El personal en estado de gravidez, debe ser excluido del trabajo con esta droga.
- El personal que manipule la doxorubicina, debe usar implementos de protección: anteojos, vestidos y guantes y mascarillas desechables.
- Se debe asignar un área para la reconstitución (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo debe ser protegida con papel desechable absorbente, forrado en plástico por la parte de abajo.
- Todos los implementos usados para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deben ser colocados en bolsas para disposición de desechos de alto riesgo, para su incineración a temperaturas elevadas.
- El derramamiento o fuga se debe tratar con una solución de hipoclorito de sodio diluido (con 1% de cloro disponible), preferiblemente remojándolo y luego con agua.
- Todos los materiales usados en la limpieza, deben ser dispuestos como se indicó previamente.
- En el caso de que ocurra contacto con la piel, lave el área afectada con suficiente jabón y agua o con solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo, no provoque abrasión de la piel, restregándola con un cepillo.
- En caso de que ocurra contacto con el/los ojo/s, mantenga volteado/s el/los párpado/s del/los ojo/s afectado/s y deje correr sobre el/ellos cantidades copiosas de agua durante 15 minutos, por lo menos. Luego, solicite una evaluación realizada por un médico.
- Lávese las manos siempre, después de quitarse los guantes.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 9.0

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035



7 REFERENCIAS

Referencias 1 a 102: Fecha de la ficha técnica 2 de marzo de 2001

1. Tanimoto M, Miyawaki S, Ino T, et al. Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: the ALL-87 study of the Japan Adult Acute Leukemia Study Group (JALSG). *Intl J. Hematol.* 1998; 68:421-429.
2. Bassan R, Lerede T, Rambaldi A, Barbui T. Role of anthracyclines in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol* 1996;95(3-4):188-192.
3. Sallan SE, Gelber RD, Kimball V, Donnelly M, Cohen HJ. More is better: update of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital childhood acute lymphoblastic leukemia trials. *Haematol. Bluttransf.* 1990;33: 459-466.
4. Bessho F, Kigasawa H, Tsuchida M, et al. Improved prognosis of acute nonlymphocytic leukemia in children: results of the 12th ANLL protocol of Tokyo Children's Cancer Study Group. *Acta Paediatr.Jap.* 1991; 33: 533-9.
5. Krischer JP, Steuber CP, Vietti TJ, et al. Long-term results in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 1989; 7:401-408.
6. Van der Does-van der Berg A, Hhlen K, Colly LP, Vossen J.M. Treatment of childhood acute nonlymphocytic leukemia with high-dose cytosine arabinoside, 6-thioguanine, and doxorubicin without maintenance therapy: pilot study ANLL-80 of the Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG). *Pediatr Hematol Oncol* 1988; 5:93-102.
7. Bonadonna G. Present Role of Doxorubicin (Adriamycin) in the treatment of neoplastic disease. *Clin Trials J* 1987;24(1), 3-10.
8. Foon KA, Gale RP. Staging and therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 1987;24:264-274.
9. Walters RS, Kantarjian HM, Keating MJ, et al. Therapy of lymphoid and undifferentiated chronic myelogenous leukemia in blast crisis with continuous vincristine and adriamycin infusion plus high-dose decadron. *Cancer* 1987; 60: 1708-1712.
10. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. Effectiveness of "CHOP" regimen in advanced untreated chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1986; 1(No. 8494):1346-1349.
11. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 1999;93(3):761-779.



12. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. ABVD in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1992;19(S5):38-44.
13. Martelli M, DeSanctis V, Avvisati G, Mandelli F. Current guidelines for the management of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs* 1997;53(6):957-972.
14. Fisher RI. Treatment of aggressive non-Hodgkin lymphomas. Lessons from the past 10 years. *Cancer* 1994;74(s9):2657-2561.
15. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999;105(1):127-130.
16. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330(7):484-489.
17. MacLennan IC, Drayson M, Dunn J. Multiple myeloma. *BMJ* 1994;308:1033-1036.
18. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984;310:1353-1356.
19. Sæter G, Alvegå TA, Elomaa I, et.al. Chemotherapy for osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Acta Orthop Scand* 1997;68(273):120-125.
20. Womer RB. Problems and controversies in the management of childhood sarcomas. *Br. Med. Bull.* 1996;52:826-843.
21. Jaffe N, Patel SR, Benjamin RS. Chemotherapy in osteosarcama. Basis for application and antagonism to implementation; early controversies surrounding its implementation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(4):825-840.
22. Blaney SM, Smith MA, Grem JL. Doxorubicin: role in the treatment of osteosarcoma. In *'Osteosarcoma in adolescents and young adults: new developments and controversies*. Eds. Humphrey GB, Koops HS, Molenaar WM, Postma A. Kluwer Academic Publishers 1993; Chapter 10;55-73.
23. Antman KH. Chemotherapy of advanced sarcomas of bone and soft tissue. *Semin Oncol* 1992;19(S6):13-20.
24. Rouesse J, Spielmann M, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy of soft tissue sarcoma in adults. *Bull Acad Natl Med* 1991;175(8):1251-1260. [English Abstract]
25. Sawyer M, Bramwell V. The treatment of distant metastases in soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999;9(4):389-400.
26. Zalupski MM, Baker LH. Systemic adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(4):787-800.



27. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, et al. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 1998;16(12).
28. Cheung NV, Heller G. Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival, and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991;9(6):1050-1058.
29. Hays DM. Rhabdomyosarcoma. *Clin Orthop Rel Res* 1993;(289):36-49.
30. Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor Overview of National Wilms' Tumor Study Group results. *Urologic Clin North Am* 2000;27(3):435-442.
31. Mehta MP, Bastin KT, Wiersma SR. Treatment of Wilms' tumour. Current recommendations. *Drugs* 1991;42(5):766-780.
32. National Wilms' Tumor Study Committee. Wilms' tumor: status report, 1990. *J Clin Oncol* 1991;9:877-887.
33. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *Can Med Assoc J* 1998;158(3):S52-S64.
34. Hudis CA, Norton L. Adjuvant drug therapy for operable breast cancer. *Seminars in Oncology* 1996;23(4):475-493.
35. Wiseman CL. Inflammatory breast cancer: 10-year follow-up of a trial of surgery, chemotherapy, and allogeneic tumor cell/BCG immunotherapy. *Cancer Invest.* 1995;13: 267-271.
36. Clavel M, Catimel G, Breast cancer: chemotherapy in the treatment of advanced disease. *Eur J Cancer* 1993;29a(4):598-604.
37. Namer M. Anthracyclines in the adjuvant treatment of breast cancer. *Drugs* 1993;45(2):4-9.
38. Pustilnic T, Burke TW. Adjuvant chemotherapy for high-risk endometrial cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000;10(1):23-28.
39. Chen LM, McGonigle KF, Berek JS. Endometrial cancer: recent developments in evaluation and treatment. *Oncology* 1999;13(12):1665-1670.
40. Fehr MK, Wight E, Haller U. Chemotherapy of endometrial cancer revisited. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 1999;39:110-120. [English Abstract]
41. Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR, Cheson BD. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions. *J Clin Oncol* 1991;9(6):1071-1088



42. A'Hern RP, Gore ME. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995;13: 726-32.
43. Vermorken JB, Harper PG, Buyse M. The role of anthracyclines in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999;10(1):43-50.
44. Lederman GS, Garnick MB. Possible benefit of doxorubicin treatment in patients with refractory germ cell cancer. *Cancer* 1986;58(11):2393-2398.
45. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, et al. Cyclic chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin plus vinblastine and bleomycin in advanced germinal tumors. Results with 100 patients. *Am J Med* 1986;81(2):219-28.
46. Beedassy A, Cardi G. Chemotherapy in advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 1999;26(4):428-438.
47. Ellerhorst JA, Tu SM, Amato RJ, et al. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2371-2376.
48. Duque JLF, Loughlin KR. Superficial bladder cancer: new strategies in diagnosis and treatment. *Urol Clin North Am* 2000;27(1):125-135.
49. Antoine ED, Khayat D. The role of new drugs in the treatment of locally advanced urothelial tumors of the bladder. *Cancer Radiother* 1998;2(S1):97s-102s. [English abstract]
50. Kurth K, Tunn U, Ay R, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997;158(2):378-384.
51. DeReijke TM, Kurth K. Doxorubicin and epirubicin. In: *Superficial Bladder Cancer*. eds. Pagano F, Fair WR. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd. 1997:97-106.
52. Roth BJ, Bajorin DF. Advanced bladder cancer: the need to identify new agents in the post-M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) world. *J Urol* 1995;153(3s):894-900.
53. Bitran JD, Vokes EE. Chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin NA* 1990; 4:1159-1168.
54. Saijo N. Combined modality therapy for small cell lung cancer. *Oncology* 1992;49(s1):2-10.
55. Sandler AB, Buzaid AC. Lung cancer: a review of current therapeutic modalities. *Lung* 1992;170(5):249-265.
56. Klein HO. Neo-adjuvants, adjuvants and palliative therapy for gastric carcinoma. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998;87(13):451-454. [English abstract].



57. Hendlisz A, Bleiberg H. Diagnosis and treatment of gastric cancer. *Drugs* 1995;49(5):711-720.
58. Roth AD, Herrmann R, Morant R, et al. Cisplatin, doxorubicin and etoposide (PAV) in advanced gastric carcinoma: the SAKK experience. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Eur J Cancer* 1998;34(13):2126-2128.
59. Schipper DL, Wagener DJ. Chemotherapy of gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 1996;7(2):137-149.
60. Acunaş B, Rozanes I. Hepatocellular carcinoma: treatment with transcatheter arterial chemoembolization. *Eur J Radiol* 1999;32(1):86-89.
61. Leung TWT, Patt YZ, Lay WY, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:1676-1681.
62. Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intraarterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology*, 1999;46(26):1122-1125.
63. Ku Y, Iwasaki T, Fukumoto T, et al. Induction of long-term remission in advanced hepatocellular carcinoma with percutaneous isolated liver chemoperfusion. *Ann Surg* 1998;227(4):519-526.
64. Johnson PJ, Dobbs N, Kalayci C. Clinical efficacy and toxicity of standard dose adriamycin in hyperbilirubinemic patients with hepatocellular carcinoma: relation to liver tests and pharmacokinetic parameters. *Br J Cancer* 1992; 65:751-5.
65. Nonami T, Isshiki K, Katoh H, Kishimoto W, Harada A, Nakao A, et al. The potential role of postoperative hepatic artery chemotherapy in patients with high-risk hepatomas. *Ann Surg* 1991;213(3):222-6.
66. Doci R, Bignami P, Bozzetti F, et al. Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1983-1987.
67. Nerenstone S, Friedman M. Medical treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16(4):603-612.
68. Yamakado K, et al. Long-term follow-up arterial chemobolization combined with transportal ethanol injection used to treat hepatocellular carcinoma. *JVIR* 1999;10(5):641-647.
69. Cobleigh MA, Hill JH, Gallagher PA, et al. A phase II study of Adriamycin in previously untreated squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1985;56(11):2573-2575.
70. Creagan ET, O'Fallon JR, Schutt AJ, et al. Cyclophosphamide, Adriamycin, and 24-hour infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in the management of patients with advanced head and neck neoplasms. *Head & Neck Surg* 1984;6:738-43.



71. Austin JR, el-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers. II Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcoma, squamous cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(4):611-627.
72. Ekman ET, Lundell G, Tennvall J, Wallin G. Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23(3):523-527.
73. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1321-1327.
74. Wang SQ. Electrocardiogram analysis of Adriamycin cardiotoxicity in 160 cases. *Chin J Oncol* 1991;13:71-73.
75. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J. Nucl. Cardiol.* 2000; 7: 53-62.
76. Bielack SS, Erttmann R, Kempf-Bielack B, Winkler K. Impact of scheduling on toxicity and clinical efficacy of doxorubicin: what do we know in the mid-nineties? *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1652-1660.
77. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-1677.
78. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin. Oncol.* 1998; 25 (Suppl. 10): 72-85.
79. Lebwohl DE, Canetta R. New developments in chemotherapy of advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (Suppl. 6): 139-46.
80. Downing JR, Look AT. MLL fusion genes in the 11q23 acute leukemias. In: *Molecular Genetics and Therapy of Leukemia*, eds. EJ Freireich & H Kantarjian. Kluwer Acad., Norwell, Mass., 1996, pp. 73-92.
81. Mazué G, Williams GM, Iatropoulos MJ, et al. Anthracyclines: Review of genotoxicity and carcinogenicity studies. *Int J Oncol* 1996;8:525-536.
82. Mazué G, Iatropoulos M, Imondi A, et al. Anthracyclines: A review of general and special toxicity studies. *Int J Oncol* 1995;7:713-726.
83. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GNB. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847-50.
84. Falkson G, Gelman RS, Torney DC, et al. The ECOG experience with cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 1985;56(2):219-24.
85. Da Cunha MF, Meistrich ML, Ried HL, et al. Active sperm production after cancer chemotherapy with doxorubicin. *J Urol* 1983;130(5):927-930.



86. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, et al. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1993;11(2):239-247.
87. Bauer KA, Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. In: *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Educational Book*. 223-233, 1999.
88. Bertazzoli C, Rallo F. Adriamycin – Effect on fertility and reproduction in female rats treated intravenously. Farmitalia Carlo Erba; 1977 Jun. Report No. DOXO/445i.
89. Bertazzoli C. Adriamycin – Teratological study in rats (intravenous administration). Farmitalia Carlo Erba; 1977 Sept. Report No. DOXO/446i.
90. Merei J, Hastorpe S, Farmer P, Hutson J.M. Visceral anomalies in prenatally adriamycin-exposed rat fetuses: A model for the VATER association. *Pediatr Surg Int* 1999;15:11-16.
91. Kotsios C, Merei J, Hutson JM, Graham HK. Skeletal anomalies in the adriamycin-exposed prenatal rat: A model for VATER association. *J Orthop Res* 1998;16(1):50-53.
92. Menegola E, Broccia ML, Prati M, et al. Comparative embryotoxicity of four anthracyclines: In vitro study on their effects on glutathione status. *Toxicol In vitro* 1997;11(1-2):33-41.
93. Bertazzoli C. Adriamycin—Teratological study in rabbits (i.v. administration). Farmitalia Carlo Erba; 1977 Sept: Report No. DOXO/447i.
94. Artlich A, Moller J, Tschakaloff A, et al. Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukemia-- neonatal and infantile course. *Eur.J.Pediatr* 1994;153:488-91.
95. Egan PC, Costanza ME, Dodion P, et al. Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. *Cancer Treat Rep* 1985;69(12):1387-1389.
96. Riggs CE, Bachur NR. Clinical pharmacokinetics of anthracycline antibiotics. In: *Pharmacokinetics of Anticancer Agents in Humans*, eds. Ames MM, Powis G, Kovach JS. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, Netherlands. pp 229-278, 1983.
97. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule: assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99:745.
98. Mattsson W, Borgstrom S, Landberg T. A weekly schedule of low-dose doxorubicin in treatment of advanced breast cancer. *Clin Ther* 1982;5(2):193-203.
99. Weiss AJ, Metter GE, Fletcher WS, et al. Studies on Adriamycin using a weekly regimen demonstrating its clinical effectiveness and lack of cardiac toxicity. *Cancer Treat Rep* 1976;60(7):813-822.



100. Galassi A, Hubbard SM, Alexander HR, Steinhaus E. Chemotherapy administration: practical guidelines. In: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, 2nd Edition, eds. Chabner BA and Longo DL. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa. pp. 529-51, 1996.
 101. AHFS Drug Information. Antineoplastic agents - doxorubicin hydrochloride. 2000, pp 913.
 102. Dorr RT, Alberts DS. Pharmacology of doxorubicin. In *Current Concepts in the Use of Doxorubicin Chemotherapy*. ed SE Jones, 1982.
-

Referencias 103 a 115: Fecha de revisión de la ficha técnica: 1 de abril de 2005

103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930-42.
104. Fisher B, Brown AM, Nikolay V, et al: Two Months of Doxorubicin-Cyclophosphamide With and Without Interval Reinduction Therapy Compared with 6 Months of Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Positive-Node Breast Cancer Patients with Tamoxifen-Nonresponsive Tumors: Results From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8:1483-96.
105. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al: Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Brit J of Cancer* 2004; 91: 37-44.
106. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa J, et al: Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 191-96.
107. Kesavan S, Lincoff MA, Young, JB: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann of Inter Med* 1996; 125(1): 47-58.
108. Green DM, Yevgeny A, Grigoriev, BN, et al: Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From The National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1926-34.
109. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al: Female sex and higher drug dose risk for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Eng J Med* 1995; 332: 1738-43.
110. Silber JH, Jakacki RI, Larse RL, et al: Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:477-79.
111. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al: Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Doxorubicin-Cyclophosphamide Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer:



The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. J Clin Oncol 2003; 21(7): 1195-1204.

112. Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, et al: Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 1996; 14(10): 2722-30.
113. Rogers D. Clinical Expert Statement for Doxorubicin and the Adverse Event Palmar Plantar Erythrodysesthesia, 26 November 2003.
114. Dobbs NA, Twelves CJ, Gillies H, et al: Gender affects doxorubicin pharmacokinetics in patients with normal liver biochemistry. Cancer Chemother Pharmacol 1995 36: 473-76.
115. Colombo G. Viscosity change with temperature of Doxorubicin Hydrochloride Injection. November 2003 - In-house study (PNU-108112A) d0624092.

References 116-119 : Fecha de revisión de la ficha técnica: 30 de marzo de 2006

116. *Marini, G. and Prescott, H. Clinical Expert Statement on Intravesical Administration for Invasive Bladder Tumors, dated 10 March 2006 Pfizer Inc.*
117. *Marini, G. Clinical Expert Statement on Contraindicaciones for Doxorubicin Intravesical Administration in Patients with Superficial Bladder Tumours and Hematuria, dated 22 March 2006 Pfizer Inc.*
118. *Dychter, S. and Racanelli, T. Clinical Expert Report Evaluation of Pharmacokinetic Interaction between Doxorubicin and Paclitaxel, dated 23 March 2006 Pfizer Inc.*
119. *Marini G. Clinical Expert Statement on Doxorubicin Overdose, dated 14 November 2005, Pfizer Inc.*

Referencias 120-121 Fecha de revisión de la ficha técnica: 3 de noviembre de 2008

120. Lincoff A, Puccio D. A Clinical Expert Report to support revisions to the Core Data Sheet for Anthracyclines. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. October 2008.
121. Lincoff A, Racanelli T. A Clinical Expert Report to support revisions to the doxorubicin Core Data Sheet. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. October 2008.

Referencia 122 Fecha de revisión de la ficha técnica: 17 de agosto de 2009

122. Lincoff A, Vo T. Clinical Overview to support revisions to the doxorubicin Core Data Sheet. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. August 2009



Referencia 123 Fecha de revisión de la ficha técnica: 1 de septiembre de 2011

123. 2.5. Clinical Overview to support revisions to the doxorubicin Core Data Sheet, AUG-2011.
124. Module 2.5 ADR Frequency and Category Clinical Overview. September 2013.
125. 2.5. Clinical Overview to support revisions to the doxorubicin Core Data Sheet, February 2014.