



DOXORRUBICINA

Versión: 0

Fecha: 08/03/2021

GENERALIDADES

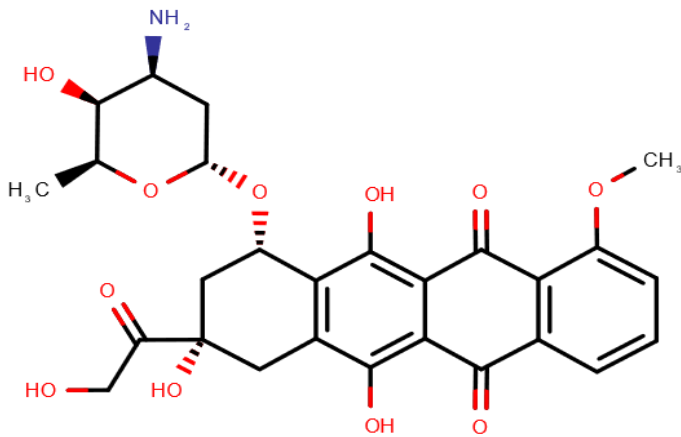
Denominación común internacional: Clorhidrato de doxorubicina

Sinonimias: Adriamicina, Adriblastina

Nomenclatura IUPAC:

(8S, 10S) -10 - {[(2R, 4S, 5S, 6S) -4-amino-5-hidroxi-6-metiloxan-2-il] oxi} -6, 8, 11-trihidroxi-8- (2-hidroxiacetil) -1-metoxi-5, 7, 8, 9, 10, 12-hexahidrotetraceno-5, 12-diona.

Estructura química:



FAMILIA: Antraciclina

MECANISMO DE ACCIÓN:

La doxorubicina inhibe la síntesis de ADN y ARN por intercalación entre pares de bases de ADN por inhibición de la topoisomerasa II y por obstrucción estérica. La doxorubicina se intercala en los puntos de

desenrollamiento local de la doble hélice. Aunque el mecanismo exacto no está claro, parece que la unión directa al ADN (intercalación) y la inhibición de la reparación del ADN (inhibición de la topoisomerasa II) dan como resultado el bloqueo de la síntesis de ADN y ARN y la fragmentación del ADN. La doxorubicina también es un poderoso quelante del hierro; el complejo hierro-doxorubicina puede unirse al ADN y las membranas celulares y producir radicales libres que escinden inmediatamente el ADN y las membranas celulares.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución: No atraviesa Barrera Hematoencefálica

Unión a proteínas plasmáticas: 75%

Metabolismo: hepático a doxorubicinol (activo), luego a agliconas inactivas, sulfatos conjugados y glucurónidos

Eliminación: Heces (40-50% como fármaco inalterado), orina (5-12% como fármaco inalterado y metabolitos)

Vida media: 20-48 hs

Presentación: Frasco ampolla 50 mg y 10 mg. Polvo liofilizado.

Clasificación Niosh: Grupo 1.

PREPARACIÓN

Reconstitución (en ampolla)

| Solvente | Presentación | Volumen MI | CC final mg/ml | Agitación | Generación de espuma | Aspecto final | Estabilidad | Conservación |
|-----------------|---------------------|-------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| SF | 50 mg | 25 | 2 | SI | NO | sc roja | 7 días ⁴ | T.AMB |
| | 10 mg | 5 | | | | | 15 días ⁴ | HEL/PL |
| AD/SF | 50 mg | 25 | | | | | 24 h ⁵ | T.AMB/PL |
| | 10 mg | 5 | | | | | 48 h ⁵ | HEL |

Reconstitución (en jeringa de polipropileno)

| Solvente | Presentación | Volumen MI | CC final mg/ml | Agitación | Generación de espuma | Aspecto final | Estabilidad | Conservación |
|----------|--------------|------------|----------------|-----------|----------------------|---------------|-----------------------|--------------|
| SF | 50 mg | 25 | 2 | SI | NO | sc roja | 124 DIAS ⁶ | TAMB |
| | 10 mg | 5 | | | | | | HEL/PL |
| AD | 50 mg | 25 | | | | | 43 DIAS ⁶ | HEL/PL |
| | 10 mg | 5 | | | | | | |

*El almacenamiento en heladera del fármaco reconstituido puede resultar en la formación de un producto gelificado. Si esto ocurre, se deben colocar los viales a temperatura ambiente durante 2 a 4 h para revertirlo.

Estabilidad en mezclas

| Esquemas | Fármaco | Cantidad mg | Solvente | Estabilidad | Conservación |
|----------|--------------|-------------|-----------|-------------------|--------------|
| DAEPOCH | vincristina | 0,5-2 | 500 ml SF | 72 h ⁷ | T.AMB/PL |
| | doxorubicina | 12,5-25 | | | |
| | etopósido | 62,5-125 | | | |

Dilución

| Solvente | CC final mg/ml | Compatible con PVC | Filtro | Estabilidad | Conservación |
|-----------|----------------|--------------------|-------------|-------------|-------------------|
| DX 5%/ SF | 0,1-2 | SI | No requiere | 48 h | TAMB ⁴ |
| DX 5%/ SF | 0,2-2 | | | 5 días | TAMB ⁸ |
| | | | | 21 días | HEL ⁸ |

-Inestable en soluciones con pH <3 o >7

ADMINISTRACIÓN

Precaución durante preparación y administración: se produce oscurecimiento del color o precipitación en contacto con aluminio.

Vías de administración: IV, intravesical, intraarterial

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: Vesicante

Potencial emetógeno:

Alto con dosis mayores a 60 mg/m^2

Moderado con dosis menores a 60 mg/m^2

Premedicación /medicación concomitante recomendada:

1. Antieméticos según dosis

Tiempo de infusión: 3-10 minutos bolo, 15-30 minutos infusión intermitente, infusión continua solo a través de catéter central (24 h), intravesical retener durante 1-2 horas.

Orden de infusión según esquemas combinados: No presenta

POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- Esquema hiper-CVAD: 50 mg/m^2 en el día 4 (en combinación con ciclofosfamida, vincristina y dexametasona); ciclos alternos con metotrexato y citarabina en dosis altas.
- Esquema CALGB: 30 mg/m^2 días 1, 8 y 15 en combinación con vincristina, dexametasona, ciclofosfamida, tioguanina y citarabina.

CÁNCER DE VEJIGA, AVANZADO:

Enfermedad localmente avanzada o metastásica:

- Esquema MVAC de dosis densa: 30 mg/m^2 el día 2 cada 14 días (en combinación con metotrexato, vinblastina, cisplatino y factores) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
- Esquema MVAC: 30 mg/m^2 el día 2 cada 28 días (en combinación con metotrexato, vinblastina y cisplatino) hasta por 6 ciclos o 30 mg/m^2 el día 2 cada 28 días (en combinación con metotrexato,

vinblastina y cisplatino) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o 30 mg/m² el día 1 cada 28 días (en combinación con metotrexato, vinblastina, cisplatino y filgrastim) por hasta 6 ciclos o hasta la pérdida del beneficio clínico.

Tratamiento neoadyuvante:

- Esquema MVAC de dosis densa: 30 mg/m² el día 1 o el día 2 cada 14 días (en combinación con metotrexato, vinblastina, cisplatino y pegfilgrastim) durante 3 o 4 ciclos.
- Esquema MVAC: 30 mg/m² el día 2 cada 28 días (en combinación con metotrexato, vinblastina y cisplatino) durante 3 ciclos.

CÁNCER DE MAMA

- Esquema AC: 60 mg/m² el día 1 cada 21 días durante 4 ciclos (en combinación con ciclofosfamida).
- Esquema AC denso (ddAC): 60 mg/m² el día 1 cada 14 días durante 4 ciclos (en combinación con ciclofosfamida [y filgrastim], seguido de paclitaxel).
- Esquema FAC: 30 mg/m² días 1 y 8 cada 28 días durante 6 ciclos (en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo).
- Esquema TAC: 50 mg/m² el día 1 cada 21 días durante 6 ciclos (en combinación con docetaxel y ciclofosfamida).

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

60 mg/m² el día 1 cada 21 días durante 8 ciclos; dosis acumulativa máxima: 420 mg/m² (en combinación con cisplatino)

SARCOMA DE EWING

- Esquema VAC/IE: Adultos ≤30 años: 75 mg/m² el día 1 cada 21 días durante 5 ciclos (en combinación con vincristina y ciclofosfamida; después de 5 ciclos, dactinomicina reemplaza a doxorubicina), ciclos alternos con ifosfamida y etopósido para un total de 17 ciclos.
- Esquema VAIA: Adultos <35 años: 30 mg/m²/día los días 1 y 2 cada 21 días (la doxorubicina se alterna con dactinomicina; en combinación con vincristina e ifosfamida) durante 14
- Esquema VIDE: 20 mg/m²/día durante 4 horas en los días 1 a 3 cada 21 días durante 6 ciclos (en combinación con vincristina, ifosfamida y etopósido)

CÁNCER HEPATOCELULAR

Etapa intermedia, quimioembolización Intra-arterial:

- Quimioembolización arterial transcatéter convencional (cTACE): 50 a 75 mg/m² (máximo: 150 mg) como dosis única vía inyección intraarterial cada 2 meses hasta un máximo de 3 dosis; la dosis puede requerir un ajuste según el nivel de bilirrubina.
- Quimioembolización arterial transcatéter con perlas liberadoras de fármacos (DEB-TACE): 150 mg administrados mediante perlas liberadoras de fármacos cargadas cada 2 meses durante un máximo de 3 dosis. Se ha demostrado que las perlas liberadoras de fármacos cargadas con dosis que varían de 25 a 150 mg son seguras y eficaces.

Cáncer hepatocelular metastásico:

60 mg/m² el día 1 cada 28 días (en combinación con cisplatino) hasta por 6 ciclos (o 60 mg/m² el día 1 cada 21 días (en combinación con cisplatino y capecitabina) durante hasta 6 ciclos.

LINFOMA DE HODGKIN: IV

- Esquema ABVD: 25 mg / m² los días 1 y 15 cada 28 días (en combinación con bleomicina, vinblastina y dacarbazina) durante 2 a 4 ciclos.
- Esquema A-AVD: 25 mg / m² los días 1 y 15 cada 4 semanas (en combinación con brentuximab vedotin, vinblastina y dacarbazina) hasta por 6 ciclos Administrar profilaxis primaria con G-CSF (filgrastim) comenzando con el ciclo 1.

MIELOMA MÚLTIPLE

- Esquema PAD: Inducción: 9 mg/m²/día los días 1 a 4 durante 3 ciclos (en combinación con bortezomib y dexametasona).
- Esquema VDT-PACE: 10 mg/m²/día administrado como infusión continua los días 1 a 4 de cada ciclo (en combinación con bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, ciclofosfamida y etopósido).

LINFOMA NO HODGKIN

- Esquema CHOP o RCHOP (linfoma difuso de células B grandes [DLBCL]): 50 mg/m² el día 1 cada 21 días (en combinación con ciclofosfamida, vincristina y prednisona +/- rituximab).
- Esquema hiper-CVAD + rituximab (linfoma de Burkitt): 50 mg/m² administrados como infusión continua durante 24 horas en el día 4 de los Ciclos 1, 3, 5 y 7 (ciclos de tratamiento de 21 días;

en combinación con ciclofosfamida, vincristina , dexametasona y rituximab); ciclos alternos con metotrexato y citarabina en dosis altas.

- Esquema de dosis ajustada de EPOCH o REPOCH o DAEPOCH (DLBCL y de Burkitt): 10 mg/m²/día administrado como infusión continua los días 1 a 4 cada 21 días (en combinación con etopósido, vincristina, ciclofosfamida y prednisona +/- rituximab).
- Esquema nórdico (Maxi-CHOP) (linfoma de células del manto): 75 mg/m² el día 1 cada 21 días (en combinación con ciclofosfamida, vincristina, prednisona y rituximab), ciclos alternos con citarabina en dosis altas.
- Esquema RCHOP / RDHAP (linfoma de células del manto): 50 mg/m² el día 1 de un ciclo de tratamiento de 21 días (en combinación con rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona), alternando o secuencialmente con RDHAP (rituximab, dexametasona, citarabina, y cisplatino) durante un total de 6 ciclos (3 ciclos de cada uno) seguidos de trasplante autólogo de células madre.
- Esquema R-CODOX-M / IVAC (linfoma de células B de alto grado y de Burkitt): Ciclos 1 y 3 (CODOX-M): 50 mg/m² el día 1 o 40 mg/m² el día 1, en combinación con ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y profilaxis del SNC; CODOX-M se alterna con IVAC (ifosfamida, mesna, etopósido, citarabina y profilaxis del SNC) ± rituximab por un total de 4 ciclos.

OSTEOSARCOMA: IV

- Esquema cisplatino/doxorubicina: Adultos ≤40 años: 25 mg/m² (infusión en bolo) los días 1 a 3 cada 21 días (en combinación con cisplatino).
- Esquema MAP: Adultos ≤40 años:
 - Preoperatorio: 37,5 mg/m²/día administrados como una infusión continua (durante 48 horas) los días 1 y 2 de las semanas 1 y 6 (en combinación con cisplatino, metotrexato en dosis altas y rescate de leucovorina).
 - Posoperatorio: 37,5 mg/m²/día administrados como infusión continua (durante 48 horas) los días 1 y 2 de las semanas 12, 17, 22 y 26 (en combinación con cisplatino, metotrexato en dosis altas y rescate con leucovorina).
- Esquema PIA: 25 mg/m² días 1 a 3 (en combinación con cisplatino e ifosfamida [rescate de mesna 100%]) cada 21 días.

CARCINOMA RENAL AVANZADO

50 mg/m² el día 1 cada 14 días (en combinación con gemcitabina y filgrastim) durante 6 a 9 ciclos.

CÁNCER DE GLANDULAS SALIVALES, AVANZADO

50 mg/m² el día 1 cada 21 días (en combinación con cisplatino y ciclofosfamida); continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o 50 mg / m² el día 1 cada 21 días (en combinación con cisplatino y ciclofosfamida) durante 6 a 8 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

CÁNCER DE PULMÓN DE CELULAS PEQUEÑAS, RECURRENTE

- Esquema CAV: 45 mg/m² (dosis máxima: 100 mg) el día 1 cada 21 días (en combinación con ciclofosfamida y vincristina) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante al menos 4 o 6 ciclos después de la respuesta máxima.

SARCOMA DE TEJIDO BLANDO

- Esquema AIM (dosificación no indicada en la etiqueta): 30 mg/m² los días 1 y 2 cada 21 días (en combinación con ifosfamida y mesna).
- Esquema de agente único: 75 mg/m² el día 1 cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

RABDOMIOSARCOMA

- Esquema VAC / IE: Adultos <21 años: 37,5 mg/m² los días 1 y 2 (administrados durante 18 horas cada día) cada 6 semanas (en combinación con vincristina y ciclofosfamida), ciclos alternados con ifosfamida y etopósido.
- Esquema VAI (basado en un número limitado de pacientes): Adultos: 25 mg/m²/día los días 1 a 3 cada 21 días (en combinación con vincristina e ifosfamida).

TIMOMAS Y NEOPLASIAS TÍMICAS

- Esquema CAP: 50 mg/m² el día 1 cada 21 días durante hasta 8 ciclos (en combinación con cisplatino y ciclofosfamida).

SARCOMA UTERINO

60 mg/m² el día 1 cada 21 días; dosis máxima acumulada: 480 mg/m² o 50 mg/m² (más de 15 minutos) el día 1 cada 21 días; dosis máxima acumulada: 450 mg/m² (en combinación con ifosfamida/mesna).

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

- Esquema R-CHOP: 50 mg/m² el día 1 cada 21 días durante 4 a 8 ciclos (en combinación con ciclofosfamida, vincristina, prednisona y rituximab).

TOXICIDAD

AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción renal: No hay recomendaciones de ajustes

- Hemodiálisis: No se necesita dosis suplementaria.

Ajuste de dosis por disfunción hepática: Adultos

- Bilirrubina sérica de 1,2 a 3 mg/dL: Administrar 50% de la dosis.
- Bilirrubina sérica 3,1 a 5 mg/dL: Administrar 25% de la dosis.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh o bilirrubina > 5 mg / dL): Su uso está contraindicado.

También se han recomendado los siguientes ajustes:

- Transaminasas 2 a 3 veces el límite superior normal: Administrar 75% de la dosis.
- Transaminasas > 3 veces el límite superior normal: Administrar 50% de la dosis.

Otros ajustes:

-Enfermedad metastásica, leucemia o linfomas: Considerar reducción de dosis o intervalos más prolongados entre ciclos en pacientes altamente tratados, ancianos u obesos.

-Cardiotoxicidad: Discontinuar en pacientes con signos/síntomas de cardiomiopatía.

Dosis máxima acumulada: entre 300-500 mg/m². El riesgo aumenta en pacientes tratados con otras drogas cardiotóxicas.¹⁴

Monitorear la dosis acumulada de antraciclina (combinada): el riesgo de miocardiopatía aumenta a medida que aumenta la dosis acumulada (>250 mg/m² en pacientes pediátricos <18 años y 550 mg/m² en pacientes > 18 años). También depende de otros factores de riesgo adicionales y existe variabilidad entre pacientes (por ejemplo, algunos pacientes pueden experimentar disfunción ventricular izquierda con dosis más bajas).⁴

EFFECTOS ADVERSOS

| | Efectos adversos sin frecuencia definida |
|---------------------------------------|--|
| Cardiovascular | <ul style="list-style-type: none">• Cardiotoxicidad aguda: bloqueo auriculoventricular, bradicardia, bloqueo de rama, anomalía del ECG, extrasístoles (auricular o ventricular), cambios inespecíficos de la onda ST o T en el ECG, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquiarritmia, taquicardia ventricular• Cardiotoxicidad retardada: insuficiencia cardíaca (las manifestaciones incluyen ascitis, cardiomegalia, disnea, edema, ritmo de galope, hepatomegalia, oliguria, derrame pleural, edema pulmonar, taquicardia), fracción de eyección ventricular izquierda disminuida, miocarditis, pericarditis |
| Sistema endocrino y metabólico | Amenorrea, deshidratación, hiperuricemia |
| Locales | Sensación de quemazón |
| Dermatológico | Alopecia (92 %), prurito, fotosensibilidad cutánea, erupción cutánea; urticaria, cambio de coloración del sudor, hiperpigmentación, descamación y dolor en zonas de la piel previamente expuestas a radiación. |

| | |
|------------------------------|--|
| Gastrointestinal | Dolor abdominal, anorexia, diarrea, cambio de color de la saliva, úlcera gastrointestinal, mucositis, vómitos (34-37 %), náuseas (>10 %) |
| Genitourinario | Coloración roja de la orina, infertilidad (puede ser temporal) |
| Hematológico | Leucopenia ($\leq 75\%$; nadir: 10 a 14 días; recuperación: el día 21), neutropenia ($\leq 75\%$; nadir: 10 a 14 días; recuperación: el día 21), anemia, trombocitopenia |
| Oftálmico | Cambio de color en las lágrimas |
| Hepático | Hepatitis, enfermedad veno-oclusiva |
| SNC | Malestar |
| Sistema inmunológico | Reacción de hipersensibilidad, shock |
| Sistema Neuromuscular | Fatiga, debilidad |

BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01177> Último acceso 3/10/2020
2. UpToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com> Último acceso 03/10/2020
3. Micromedex. Disponible en <https://www.micromedexsolutions.com/> Último acceso 03/10/2020
4. Lexicomp. Disponible en <https://online.lexi.com/lco/action/home>. Último acceso 08/03/2021
5. Prospecto COLHIDROL <http://web.tuteur.com.ar/archivos/productos/prospecto-colhidrol-doxorubicina-1.pdf> Último acceso 08/03/2021
6. Stabilis. Disponible en <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=73> Último acceso 08/03/2021
7. Wolfe, J; Thoma, L; et al. Compatibility and stability of vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride, and etoposide in 0.9% sodium chloride injection. Am J Health-Syst Pharm. 1999; 56:985-9
8. Matoses Chirivella, M; Leon Villar, J; et al. Revisión bibliográfica de la estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos. Farm Hosp (Madrid) 2003. Vol. 27. N.º 4, pp. 240-257.
9. Conde-Estévez, D; Mateu-de Antonio, J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. Farm Hosp. 2012; 36(1):34-42

10. NCCN Guidelines Antiemesis Versión 2020. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Último 3/10/2020
11. Mancini R, Modlin, J. Chemotherapy Administration Sequence. A review of literature and creation of a sequencing chart. J Hematol Oncol Pharm. 2011;1(1):17-25.
12. Guía de la Sociedad Argentina de Hematología. Disponible en <http://www.sah.org.ar/> . Último acceso 03/10/2020
13. Esquema Gatla LMA disponible en: https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LMAP_18/LMA_07/1-LMAP07.pdf. Último acceso 03/10/2020
14. Armenian, S; Lacchetti, C; et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology. Asco special article. 2017; 35:894-913

| Revisión | Fecha | Descripción | Responsables |
|----------|------------|------------------|--|
| 0 | 10/08/2020 | Versión original | Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia |
| | | | |
| | | | |