

**Libende®**  
**Doxorubicina**  
**Liposomal**  
**Pegilada**

2 mg/ml

Suspensión Liposomal Pegilada  
Inyectable Endovenosa

venta bajo receta archivada INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Doxorubicina Liposomal Pegilada: Cada ml contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	2,00 mg
Fosfoetanolamina (MPEG-D5 PE)	3,19 mg
Fosfatidil Colina de Soja Hidrogenada	9,58 mg
Colesterol	3,19 mg
Sulfato de Amonio	2,00 mg
Histidina	1,50 mg
Sacarosa	100,00 mg
Hidróxido de sodio para ajuste de pH	
Agua para inyectable c.s.p.	1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

Clasificación ATC: L01DB01

INDICACIONES

- Tratamiento del carcinoma metastásico de ovario, en pacientes con enfermedad que es refractaria a regímenes quimioterapéuticos con base de paclitaxel y platino.
- Tratamiento de sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA en pacientes con enfermedad que ha progresado (recuentos bajos de CD4, < 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral) que hayan recibido quimioterapia combinada previa (que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar u otra antraciclinida) o en pacientes que no toleran dicha terapia.
- Tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de mama para los cuales una monoterapia de antraciclinas está indicada, e inclusivo en aquellos en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Acción farmacológica

La Doxorubicina es una antraciclinida, un antibiótico citostático activo contra una gran variedad de neoplasias que incluyen al Sarcoma de Kaposi, mama, linfomas, gástrico, células transicionales, de vejiga, ovario, etc. La Doxorubicina liposomal pegilada ha demostrado que puede inhibir el crecimiento de las células del Sarcoma de Kaposi tanto *in vitro* como *in vivo*.

El uso de los cultivos de células del Sarcoma de Kaposi es más sensible a Doxorubicina liposomal pegilada que el de los cultivos de monocitos normales o células endoteliales del músculo liso. Se cree que el mecanismo de acción de la Doxorubicina está relacionado con su capacidad de ligar el DNA e inhibir la síntesis del ácido nucleico. Los estudios de estructura celular han demostrado su rápida penetración celular y combinación con la cromatina peri nuclear, una rápida inhibición de la actividad mitótica y síntesis del ácido nucleico, y una inducción de la mutagénesis y alteraciones cromosómicas. La Doxorubicina liposomal pegilada está encapsulada en liposomas de larga duración. Los liposomas son vesículas microscópicas compuestas de una doble capa de fosfolípidos capaces de encapsular drogas activas. Estos liposomas contienen un derivado polietilenoglicol metilado, que los protege contra la detección del sistema de fagocitosis mono nuclear (SMF) y aumenta su tiempo de circulación en la sangre.

Los liposomas tienen una vida media aproximada de 55 horas en humanos. Son estables en sangre, y la medición directa de Doxorubicina liposomal pegilada evidencia que por lo menos un 90% de la droga continúa encapsulada en liposomas durante la circulación sanguínea.

Es posible que debido a su pequeño tamaño (aprox. 100 nm) y a su persistencia en la circulación, los liposomas de acción prolongada son capaces de penetrar en la circulación alterada y comprometida de los tumores. Esta hipótesis está demostrada por estudios realizados con liposomas que contienen oro coloidal y que pueden ser visualizados al microscopio. La evidencia de penetración de liposomas a partir de vasos sanguíneos y su entrada y acumulación en los tumores ha sido observada en ratones con carcinoma C-26 de colon y en ratones transgénicos con lesiones parecidas al Sarcoma de Kaposi. Una vez que los liposomas se distribuyen en el compartimento tisular, la Doxorubicina encapsulada se hace disponible. El exacto mecanismo de liberación no es del todo conocido.

Propiedades farmacocinéticas

El volumen de distribución es de 2,7 a 2,8 litros por m<sup>2</sup> de superficie corporal, para dosis de 20 mg y 10 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal respectivamente.

Durante la circulación el 90% de la Doxorubicina liposomal pegilada permanece encapsulada. Esta circulación está representada por una gran área debajo de la curva (AUC) 277 y 590 mcg por ml por hora para dosis de 10 y 20 mg/m<sup>2</sup> respectivamente.

La unión a las proteínas plasmáticas de Doxorubicina liposomal pegilada no ha sido determinada; sin embargo el componente activo, la Doxorubicina se liga a los tejidos en 70%.

El metabolito mayor de la Doxorubicina es el doxorubicinol, después de la administración de 10 a 20 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicina liposomal pegilada el doxorubicinol fue detectado en plasma a muy bajos niveles (0,8 a 26,2 nanogramos por ml).

Los metabolitos de Doxorubicina incluyendo los derivados sulfato y los conjugados glucurónico de los 7-deoxiaglicones, fueron detectados en pequeñas cantidades en la orina.

La vida media en una primera fase es de 4,7 y 5,2 horas para dosis de 10 y 20 mg/m<sup>2</sup> respectivamente.

La concentración pico es de 4,1 y 8,3 mcg/ml para dosis de 10 y 20 mg/m<sup>2</sup> respectivamente.

La eliminación es renal, el clearance de la Doxorubicina liposomal pegilada es más lento que la eliminación de la Doxorubicina libre con un promedio de 0,041 y 0,056 litros por hora por metro cuadrado de superficie corporal (l x h / m<sup>2</sup>) para dosis de 20 mg y 10 mg respectivamente.

La eliminación de la Doxorubicina liposomal pegilada es más lenta que la eliminación de la Doxorubicina libre; 5,5% de la dosis inyectada de Doxorubicina liposomal pegilada fue recuperada en la orina después de 72 hs comparada con el 11% de una dosis de Doxorubicina libre inyectada después de 24 hs.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN

Doxorubicina liposomal pegilada sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo especializado en la administración de agentes citotóxicos.

Doxorubicina liposomal pegilada muestra unas propiedades farmacocinéticas que le son exclusivas, por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otros formulaciones de Doxorubicina Clorhidrato.

Cáncer de ovario: Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy Frecuentes	EPP*, alopecia, rash	EPP*	
Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel	Rash	Erupción bulliosa, dermatitis, rash eritematoso, pigmentación anormal, eritema
Poco Frecuentes			Pigmentación anormal, eritema
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes			Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor músculo esquelético.
Trastornos del aparato reproductor y de la Mama			
Frecuentes			Dolor de mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy Frecuentes	Astenia, fatiga, mucositis		
Frecuentes	Debilidad, fiebre, dolor	Astenia, mucositis	Edema, edema en las piernas
Poco Frecuentes		Fatiga, debilidad, dolor	
*Eritrodisiesis palmo-planter (Síndrome palmo-planter).			
Reacciones adversas Relacionadas con el Tratamiento Notificadas en un Ensayo Clínico en Mieloma Múltiple (Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml 30 mg/m <sup>2</sup> en combinación con bortezomib cada 3 semanas) por Gravedad, Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA y Término Preferente Muy Frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1,000, < 1/100) CIOMS III			
		Todos los Grados n=318 (>5%)	Grados III/IV** n=318 (>5%)
		Todos los Grados n=318	
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes		Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster
			Neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy Frecuentes	Anemia, neutropenia, Trombocitopenia	Neutropenia, trombocitopenia	
Frecuentes		Leucopenia, anemia	Neutropenia febril, linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy Frecuentes	Anorexia		
Frecuentes	Disminución del apetito	Anorexia	Deshidratación, hipopotasemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia
Poco Frecuentes			Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos			
Frecuentes	Insomnio		
			Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso			
Muy Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea		
Frecuentes	Neuropatía periférica, neuropatía, parestesia, poli neuropatía, mareos, disgeusia	Neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía	Letargia, hipoestesia, síncope, disestesia
Poco Frecuentes			Cefalea, neuropatía sensorial periférica, parestesia, mareo
Trastornos oculares			
Frecuentes			Conjuntivitis
Trastornos vasculares			
Frecuentes			Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial, hipertensión, fiebre
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes	Disnea		Tos, epistaxis, disnea por esfuerzo
Poco Frecuentes		Disnea	
Trastornos gastrointestinales			
Muy Frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis	Náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis	Dolor abdominal superior, ulceración en la boca, boca seca, disfagia, estomatitis aftosa
Frecuentes			Estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Poco Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy Frecuentes	EPP*, rash		
Frecuentes	Sequedad cutánea	EPP*	Prurito, rash papular, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación de la piel, petequias, alopecia, erupción por medicamentos
Poco Frecuentes		Rash	
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca	Náuseas, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, diarrea	Ulceración en la boca, esofagitis, náuseas y vómitos, gastritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto
Poco Frecuentes	Estreñimiento, dispepsia, ulceración en la boca		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy Frecuentes	EPP*, alopecia, rash	Sequedad cutánea, decoloración de la piel	Rash basculobuloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculopapular, sudoración, acné, úlcera cutánea
Frecuentes		Alopecia, rash	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Frecuentes			Dolor de espalda, mialgia
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes			Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy Frecuentes	Astenia, alteración de las mucosas, dolor		Escalofrios, dolor torácico, malestar general, edema periférico
Frecuentes	Fiebre	Astenia, alteración de las mucosas, dolor	

\* Eritrodisiesis palmo-planter (síndrome mano-pie).

\*\* Las reacciones adversas de grado 3/4 se basan en las reacciones adversas de todos los niveles de gravedad con una incidencia global > 5 % (ver las reacciones adversas mencionadas en la primera columna).

**Programa de SK-SIDA:**  
Ensayos clínicos en pacientes con SK-SIDA tratados con 20 mg/ml de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml muestran que la mielosupresión fue la reacción adversa más frecuente que se consideró relacionada con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, apareciendo muy frecuentemente (en aproximadamente la mitad de los pacientes). La leucopenia es la reacción adversa más frecuente experimentada con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en esta población; también se han observado neutropenia, anemia y trombocitopenia. Estos acontecimientos pueden ocurrir al principio del tratamiento. La toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se deberá interrumpir de forma temporal el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm<sup>3</sup> y/o el recuento plaquetario < 50.000/mm<sup>3</sup>. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm<sup>3</sup> puede administrarse G-CSF (o GM-CSF) en los ciclos posteriores como terapia concomitante para mantener el recuento sanguíneo. La toxicidad hematológica en los pacientes con cáncer de ovario es menos severa que la observada en el SK-SIDA. En estudios clínicos con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se observaron de forma frecuente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por VIH. Las infecciones oportunistas más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, Cito-megalovirus, herpes simplex, neumonía por *Pneumocystis carinii* y el complejo mycobacterium avium.

Las reacciones adversas observadas en pacientes con SK-SIDA según las categorías de frecuencia CIOMS III (Muy Frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1,000, < 1/100) fueron las siguientes:

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Moniliasis oral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy Frecuentes: Anemia, neutropenia, Trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: anorexia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: confusión.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo.

Poco Frecuentes: parestesia.

Trastornos oculares:

Frecuentes: retinitis.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: vasodilatación.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

**Cáncer de mama metastásico:** Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 4 semanas, mientras la enfermedad no prospere y el paciente siga tolerando el tratamiento.

**Mieloma múltiple:** Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> a pasar en una hora, el día 4, después de Bortezomib que es administrado a dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> en bolo en los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas.

La dosis se debe repetir siempre que los pacientes respondan satisfactoriamente y toleren el tratamiento. La administración de ambos medicamentos en el día 4 se puede retrasar hasta 48 horas según criterio médico. Las dosis de bortezomib se deben distanciar al menos 72 horas.

Para dosis ≤90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en 250 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml). Para dosis >90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml). Para reducir al máximo el riesgo de reacciones a la infusión, la dosis inicial debe ser administrada a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las infusiones posteriores de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se pueden administrar durante un período de 60 minutos.

**Sarcoma de Kaposi asociado con SIDA:** Doxorubicina liposomal pegilada 2mg/ml se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> cada dos a tres semanas. Evitar intervalos de tiempo menores a 10 días ya que no se pueden excluir ni la acumulación del medicamento ni el incremento de toxicidad. Con el fin de alcanzar una respuesta terapéutica se recomienda tratar a los pacientes durante dos a tres meses. Continuar el tratamiento según sea necesario para mantener la respuesta terapéutica.

La dosis de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se diluye en 250 ml de solución glucosada al 5% (50 mg/ml) y se administra mediante infusión intravenosa en 30 minutos.

#### Para todos los pacientes

Ante la aparición de síntomas o signos precoces de reacción a la infusión interrumpir inmediatamente la infusión, administrar tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos y/o corticosteroides de acción corta) y reanudar a una velocidad más lenta.

No administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en forma de inyección en bolo o en solución sin diluir. Se recomienda que el gotero de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se conecte lateralmente a una infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución y reducir al máximo el riesgo de trombosis y extravasación. La infusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar filtros en la línea de infusión. No se debe administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml por vía intramuscular o subcutánea.

**Instrucciones para la modificación de dosis:** Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente con respecto a toxicidad. Hechos adversos tales como eritrodesieszia palmo planter EPP, toxicidades hematológicas y estomatitis pueden ser manejadas por demoras y ajustes de la dosis. Posteriormente a la aparición de un hecho adverso, la dosis debe ser ajustada o demorada como es descripta en las tablas siguientes. Una vez reducida la dosis, no debe ser aumentada con posterioridad.

ERITRODESIESZIA PALMO-PLANTAR			
Grado de Toxicidad en la Valoración Actual	Semana Despues a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfiera con las actividades diarias)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional.	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional.	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas.
Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que interfiere, pero que no impide las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas.
Grado 3 (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiere al caminar o con las actividades diarias normales; no poder llevar la ropa habitual)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Retirada del tratamiento del paciente.
Grado 4 (patrón difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postación u hospitalización)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Retirada del tratamiento del paciente.

TOXICIDAD HEMATOLOGICA			
Grado	Recuento absoluto de neutrófilos	Plaquetas	Modificación
1	1500 - 1900	75.000 - 150.000	Rearnar el tratamiento sin reducción de dosis.
2	1000 - < 1500	50.000 - <75.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥75000; volver a dosificar sin reducción de dosis.
3	500 - < 1000	25.000 - <50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥75000; volver a dosificar sin reducción de dosis.
4	<500	< 25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥75000; re disminuir la dosis en un 25% o continuar con dosis completa con la ayuda de un factor de crecimiento.

ESTOMATITIS			
Grado de Toxicidad en la Valoración Actual	Semana despues a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas del paciente a juicio del médico.
Grado 2 (eritema, doloroso, edema o úlceras, pero pude de comer)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico.
Grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Retirada del tratamiento del paciente.
Grado 4 (requiere mantenimiento parenteral o enteral)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Retirada del tratamiento del paciente.

AJUSTE POSOLOGICO DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO CON DOXORUBICINA Y BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE		
Estado del Paciente	Doxorubicina	Bortezomib
Fiebre ≥38°C y recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/mm <sup>3</sup>	Si es antes del dia 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del dia 4, reducir la siguiente dosis en un 25 %.	Reducir la siguiente dosis en un 25 %.

En cualquier día de administración de medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario < 25.000/mm <sup>3</sup> Hemoglobina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm <sup>3</sup>	Si es antes del dia 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del dia 4 reducir la siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de bortezomib por toxicidad hematológica.*	No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis en un ciclo, reducir la dosis en un 25 % en los siguientes ciclos.
Toxicidad no hematológica de Grado 3 ó 4 relacionada con el medicamento	No administrar la dosis hasta que se recuperé un Grado < 2 y reducir la dosis en un 25 % todas las dosis posteriores.	No administrar la dosis hasta que se recuperé un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25 %.
Dolor neuropático o neuropatía periférica	No se requieren ajustes posológico.	Ver la ficha técnica o el resumen de las características del producto bortezomib.

\* Para mayor información sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver prospecto correspondiente.

#### PRECAUCIONES:

##### Riesgo cardiaco:

Se recomienda que todos los pacientes que reciben Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se monitoricen de forma unitaria con ECG frecuentes. Cambios pasajeros en el ECG como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardiaca. Ante esta posibilidad, deberá considerarse la biopsia endomiocárdica. La fracción de eyeción ventricular izquierda mediante eco cardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (FEV), es el método más confiable para la evaluación de la función cardíaca. Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento y deben repetirse periódicamente durante el mismo. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml que exceda una dosis acumulada de 450 mg/m<sup>2</sup>.

Ante la posibilidad de una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de eyeción ventricular izquierda se encuentra relativamente disminuida con respecto a los valores previos al tratamiento y/o (al mismo tiempo) la eyeción ventricular sea menor a un valor pronosticamente relevante (por ejemplo <45%) se recomienda la práctica de biopsias endomiocárdicas y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir en forma repentina, sin haberse presentado cambios previos en el ECG y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento. Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización del funcionamiento cardíaco durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyeción ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si un resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg / ml sólo cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente y proceder con precaución.

En los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas debe tenerse precaución. La dosis total de Doxorubicina clorhidrato también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como antraciclinas/antrquinonas o, por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antracilina menores de 450 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con irritación mediastínica previa o en aquéllos que reciben terapia con ciclofosfamida concomitante.

##### Mielosupresión:

Muchos pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad HIV preexistentes o numerosos tratamientos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea. En pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50mg/m<sup>2</sup>, la mielosupresión fue generalmente de leve a moderada, reversible, y no se asoció con episodios de infección neutropénica o sepsis. Además, en un ensayo clínico controlado de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml frente a topotecán, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en los pacientes con cáncer de ovario tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml que en el grupo de tratamiento con topotecán. A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de dosis parece ser la mielosupresión. Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberá llevar a cabo recuentos sanguíneos frecuentes durante el transcurso del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml y, como mínimo, antes de cada dosis de Doxorubicina liposomal pegilada.

No se ha observado en pacientes con cáncer de ovario mielosupresión grave persistente, aunque puede producir superinfección o hemorragia. En estudios clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente al régimen bleomicina/vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han comunicado mielodisplasia y leucemias mieloideas agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con Doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con Doxorubicina. Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y regímenes posológico. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml no deberá intercambiarse con otras formulaciones de Doxorubicina.

##### Neoplasias orales secundarias:

Se han notificado casos muy raros de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a Doxorubicina liposomal pegilada durante un período de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de Doxorubicina liposomal pegilada mayor de 720 mg/m<sup>2</sup>. Los casos de cáncer oral secundario fueron diagnosticados tanto, durante el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada como hasta 6 años después de la última dosis. Se debe explorar a los pacientes regularmente sobre la existencia de úlceras bucales o cualquier molestia bucal que pueda ser indicativo de cáncer oral secundario.

Se ha estudiado ampliamente la quimioterapia de combinación con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en poblaciones con tumores sólidos, sin embargo no se ha establecido la eficacia de la quimioterapia de combinación con Doxorubicina liposomal pegilada en el tratamiento del cáncer de ovario.

##### Reacciones asociadas a la perfusión

A los pocos minutos de iniciar la perfusión de Doxorubicina liposomal pegilada pueden producirse reacciones a la perfusión graves y a veces con amenaza para la vida, de tipo alérgico o anafilactoide, con síntomas que incluyen asma, enrojecimiento facial, urticaria, dolor torácico, fiebre, hipertensión, taquicardia, prurito, sudoración, dificultad al respirar, edema facial, escalofríos, dolor lumbar, opresión en el pecho y garganta e hipotensión. En relación con las reacciones a la perfusión también se han observado convulsiones muy raramente. Estos síntomas generalmente se resuelven con la interrupción temporal de la perfusión, sin terapia adicional. No obstante, deberán estar disponibles para un uso inmediato medicamentos para tratar estos síntomas (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina y anticonvulsivantes) así como un equipo de emergencia. En la mayoría de los pacientes el tratamiento se puede reanudar después de que todos los síntomas se hayan resuelto, sin recurrencia. Raramente se vuelven a producir reacciones a la perfusión después del primer ciclo de tratamiento. Para disminuir al máximo el riesgo de reacciones a la perfusión, se deberá administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto.

##### Modificación de la perfusión

No se debe administrar Doxorubicina liposomal pegilada por vía intramuscular o subcutánea. Para reducir la perfusión de Doxorubicina liposomal pegilada en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml). Para dosis ≥ 90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilada en 500 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Cáncer de mama/Cáncer de ovario/Mieloma múltiple

Para reducir el riesgo de reacciones a la perfusión, la dosis inicial se administra a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si se observa reacción a la perfusión, las perfusiones posteriores de Doxorubicina liposomal pegilada se pueden administrar durante un período de 60 minutos.

En aquellos pacientes que experimentan una reacción a la perfusión, el método de perfusión se debe modificar de la siguiente manera:

el 5 % de la dosis total se debe perfundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de perfusión se puede entonces doblar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la perfusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de perfusión total de 90 minutos.

##### SK asociado a SIDA

La dosis de Doxorubicina liposomal pegilada se diluye en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml) y se administra mediante perfusión intravenosa de 30 minutos.

Se recomienda precaución al manejar la solución de Doxorubicina liposomal