

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy Frecuentes	EPP*, alopecia, rash	EPP*	
Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel, pigmentación anormal, eritema	Rash	Erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa
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	

\*Eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome palmo-plantar)

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos de cáncer de ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente Muy Frecuentes (≥ 1/100, < 1/100); Poco Frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100); Poco Frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100) CIOMS III			
Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de Ovario Todos los grados n=512 (≥5%)	Cáncer de Ovario Grados III/IV n=512 (≥5%)	Cáncer de Ovario n=512 (1-5 %)
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Faringitis		Infección, Moniliasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario
Poco Frecuentes		Faringitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy Frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia	
Frecuentes		Leucopenia, anemia, trombocitopenia	Anemia hipocrómica
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes			Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy Frecuentes	Anorexia		
Frecuentes			Deshidratación, caquexia
Poco Frecuentes		Anorexia	
Trastornos psiquiátricos			
Frecuentes			Ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Parestesia, somnolencia		Cefalea, mareo, neuropatía, hipertonía
Poco Frecuentes		Parestesia, somnolencia	
Trastornos oculares			
Frecuentes			Conjuntivitis
Trastornos cardiacos			
Frecuentes			Trastorno cardiovascular
Trastornos vasculares			
Frecuentes			Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes			Disnea, aumento de la tos
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Estreñimiento, diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos		
Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca	Náuseas, estomatitis, vómitos, gastritis, disfgia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto	Ulceración en la boca, esofagitis, náuseas y vómitos, gastritis, disfgia, 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	EPP*	Rash besiculobuloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculopapular, sudoración, acné, úlcera cutánea
Frecuentes		Alopecia, rash	
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo			
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		Escalofríos, dolor torácico, malestar general, edema periférico
Frecuentes	Fiebre	Astenia, alteración de las mucosas, dolor	

Poco Frecuentes		Fiebre	
Exploraciones complementarias			
Frecuentes			Pérdida de peso

\* Eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome palmo-plantar).

Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento Notificadas en un Ensayo Clínico en Mieloma Múltiple (Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml 30 mg/m² 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			
Reacciones adversas por sistemas	Todos los Grados n=318 (>5%)	Grados III/IV** n=318 (>5%)	Todos los Grados n=318 (1-5 %)
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, hiperpotasemia, 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, flebitis
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, disfgia, 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 en extremidades		Artralgia, mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor músculo esquelético, dolor músculo esquelético de pecho
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy Frecuentes	Astenia, fatiga, pirexia		
Frecuentes		Astenia, fatiga	Edema periférico, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia
Poco Frecuentes		Pirexia	
Exploraciones complementarias			
Frecuentes	Pérdida de peso		Elevación de la Aspartato aminotransferasa, disminución de la fracción de eyeción, aumento de la creatinina sérica, aumento de Alanina aminotransferasa

\* Eritrodisestesia palmo-plantar (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/mm³ y/o el recuento plaquetario < 50.000/mm³. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ puede administrarse G-CSF (ó 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 aparecieron frecuentemente reacciones adversas respiratorias que pueden estar relacionadas con infecciones oportunistas en la población afectada de SIDA. Las infecciones oportunistas (IO) se observaron en pacientes con SK tras la administración de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml y se observan de forma frecuente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por VIH. Las infecciones oportunistas más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, Citomegalovirus, 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: neutropenia, anemia, leucopenia.

Frecuentes: 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:**

Frecuentes: disnea.

**Trastornos gastrointestinales:**

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, estomatitis, vómitos, ulceración en la boca, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, náuseas y vómitos.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Frecuentes: alopecia, rash.

Poco frecuentes: eritrodisestesia palmo-plantar (EPP).

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Frecuentes: astenia, fiebre, reacciones agudas asociadas a la infusión.

**Exploraciones complementarias:** Frecuentes: pérdida de peso.

Otras reacciones adversas observadas menos frecuentemente (<5 %) incluyeron reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas. Después de la comercialización, se han notificado raramente casos de erupción bullosa. Se han notificado frecuentemente (≥ 5 %) alteraciones significativas de las pruebas clínicas de laboratorio entre las que se incluyen incrementos en la fosfatasa alcalina, AST y bilirrubina; se creía que estas reacciones estaban relacionadas con la enfermedad subyacente y no con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml. De forma menos frecuente (<5 %) se han notificado disminuciones en los niveles de hemoglobina y en el número de plaquetas.

Raramente (<1 %) se observó sepsis relacionada con leucopenia. Algunas de estas anomalidades se pueden haber relacionado con la infección VIH subyacente y no con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml.

##### SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis aguda con Doxorubicina produce aumento de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento del paciente con severa mielosupresión con hospitalización, antibióticos, trasfusiones de plaquetas y granulocitos y el tratamiento sintomático dela mucositis.
**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: [011] 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: [011] 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: [011] 4808-2655

Hospital Dr A. Posadas Tel.: [011] 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

##### Presentaciones

Libende® Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml.

Libende® Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 25 ml.

##### Conservación

Los frascos ampolla sin abrir deben conservarse a temperaturas entre 2° C y 8° C.

NO CONGELAR

Después de la dilución:

- Después de la dilución con solución de Dextrosa al 5% para infusión intravenosa, la solución diluida de Doxorubicina liposomal pegilada debe utilizarse inmediatamente. El producto diluido que no va a ser empleado de inmediato, se comprobó la estabilidad química y física durante no más de un periodo de 24 horas entre 2°C y 8°C.

- Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utilizara inmediatamente, los periodos de almacenamiento durante su utilización y las condiciones antes de utilizarlo son responsabilidad de quién lo utiliza y no debería ser superior a 24 horas entre 2°C y 8°C.

- Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C PROTEGER DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**  
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**  
**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).  
Certificado N° 58137  
Directora Técnica: Natalia Alonso Farmacéutica.  
Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446 - (C1417DXH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.  
Tel (5411) 4138-1000  
www.kemexlab.com  
Fecha última Revisión: 08-2024

Comercializado por **GEMABIOTECH S.A.U.**,  
Pavón 2885, CP1248AAK, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

# Libende® Doxorubicina Liposomal Pegilada

 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
Coolesterol	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 metastático 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/mm³ 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 antraciclina) o en pacientes que no toleran dicha terapia.  
• Tratamiento de pacientes con carcinoma metastático de mama para los cuales una monoterapia de antraciclinas esté indicada, e inclusive 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 candidatas a recibirlo.

##### ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

**Acción farmacológica**

La Doxorubicina es una antraciclina, 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 aberraciones 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 polietilenglicol metilado, que los protege contra la detección del sistema de fagocitosis mono nuclear (SFM) 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 m² de superficie corporal, para dosis de 20 mg y 10 mg/m² 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/m² 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 un 70%.

El metabolito mayor de la Doxorubicina es el doxorubicinol, después de la administración de 10 a 20 mg/m² 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-deoxiagli-cones, 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/m² respectivamente, en una segunda fase es de 52,3 y 55' hora para dosis de 10 y 20 mg/m² respectivamente.

La concentración pico es de 4,1 y 8,3 mcg/ml para dosis de 10 y 20 mg/m² 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 / m²) 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.



**Cáncer de mama metastático:** Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m² 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/ m² a pasar en una hora, el día 4, después de Bortezomib que es administrado a dosis de 1,3 mg/m² 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 periodo 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/m² 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 trombos 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 eritrodiesestesia palmo plantar 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 descrita en las tablas siguientes. Una vez reducida la dosis, no debe ser aumentada con posterioridad.

ERITRODIESESTESIA PALMO-PLANTAR			
Grado de Toxicidad en la Valoración Actual	Semana Después a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
<b>Grado 1</b> (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.
<b>Grado 2</b> (eritema, descamación o tumefacción que interfiera, pero que no imposibilite 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.
<b>Grado 3</b> (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiera 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.
<b>Grado 4</b> (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración 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	Reanudar 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 después a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
<b>Grado 1</b> (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 o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico.
<b>Grado 2</b> (eritema, doloroso, edema o úlceras, pero puede 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.
<b>Grado 3</b> (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Retirada del tratamiento del paciente.
<b>Grado 4</b> (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/mm³	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4, reducir la siguiente dosis en un 25 <span> </span> %.	Reducir la siguiente dosis en un 25 <span> </span> %.

En cualquier día de administración de medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario < 25.000/mm³ Hemoglobina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm³	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4 reducir la siguiente dosis en un 25 <span> </span> % 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 <span> </span> % en los siguientes ciclos.
Toxicidad no hematológica de Grado 3 ó 4 relacionada con el medicamento	No administrar la dosis hasta que se recupere un Grado < 2 y reducir la dosis en un 25 <span> </span> % todas las dosis posteriores.	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25 <span> </span> %.
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 posológico de bortezomib, ver prospecto correspondiente.

*En pacientes con SK-SIDA tratados con Doxorubicina liposomal pegilada, la toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se debe interrumpir de forma temporal el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ y/o el recuento plaquetario < 50.000/mm³. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ se puede administrar G-CSF (o GM-CSF) en los ciclos posteriores como tratamiento concomitante para mantener el recuento sanguíneo.*

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

La Farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse en base a la experiencia del programa de ensayo clínico en ovario de la siguiente forma: al inicio de la terapia, si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25%. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50%. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25% en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50% en la primera dosis, aumentar hasta el 75% de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta cuatro veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, (GOT-GPT) fosfatasa alcalina y bilirrubina.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

Como la Doxorubicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, no se debería requerir una modificación de la dosis. Los datos de farmacocinética poblacional (en el intervalo de aclaramiento de creatinina ensayado de 30 - 156 ml/min.) demuestran que el clearance de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml no se ve influenciado por la función renal. No están disponibles datos farmacocinéticos en pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml/min.

**Pacientes con SK-SIDA con esplenectomía:**

Debido a que no hay experiencia con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml.

**Pacientes pediátricos:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

**Pacientes geriátricos:**

El análisis basado en la población demuestra que la edad en el intervalo ensayado (21-75 años) no altera significativamente la farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml.

**Instrucciones para el uso: no utilizar un material que muestre evidencias de precipitación o presencia de cualquier otra partícula.**

Determinar la dosis de Doxorubicina liposomal pegilada a administrar (en base a la dosis recomendada y a la superficie corporal del paciente). Cargar el volumen apropiado en una jeringa estéril. Observar una técnica estrictamente aséptica, dado que Doxorubicina liposomal pegilada no contiene agentes conservadores ni bacteriostáticos. No administrar Doxorubicina liposomal pegilada en forma de inyección en bolus o en dispersión sin diluir. El empleo de cualquier otro diluyente distinto a la Dextrosa al 5% para infusión, o la presencia de algún agente bacteriostático, como por ej. El alcohol bencilico, puede ocasionar la precipitación de Doxorubicina liposomal pegilada. Se recomienda conectar la línea de infusión de Doxorubicina liposomal pegilada a través del orificio lateral de una infusión intravenosa de Dextrosa al 5%.

No utilizar filtros en la línea de perfusión. No se debe administrar Doxorubicina liposomal pegilada por vía intramuscular o subcutánea.

Para dosis < 90 mg: diluir 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 no se observa reacción a la perfusión, las perfusiones posteriores de Doxorubicina liposomal pegilada se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos.

En aquellos pacientes que experimenten 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 pegilada. Es necesario el uso de guantes. Si Doxorubicina liposomal pegilada entra en contacto con la piel o mucosas, lavar de inmediato y minuciosamente el área con agua y jabón.

Doxorubicina liposomal pegilada debe manipularse y descartarse en forma similar a otras drogas antineoplásicas.

**INCOMPATIBILIDADES: NO MEZCLAR CON OTROS FARMACOS.**

**Contraindicaciones**

Pacientes con hipersensibilidad al principio activo, al maní o a la soja, o a cualquiera de los componentes del producto. No debe utilizarse Doxorubicina liposomal pegilada para tratar SK-SIDA que puede ser tratado eficazmente con terapia local o interferón-alfa sistémico.

**ADVERTENCIAS**

Es posible asumir que Doxorubicina liposomal pegilada pueda producir toxicidad cardiaca similar a la Doxorubicina. Esta toxicidad puede conducir a insuficiencia cardiaca congestiva grave que no responde a las medidas terapéuticas habituales. Esta puede presentarse cuando la dosis total de Doxorubicina se acerca a 550 mg/m². Doxorubicina liposomal pegilada puede ser administrada a pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular, pero solamente si el beneficio sobrepasa el riesgo para el paciente.

Con la administración de Doxorubicina liposomal pegilada puede producirse (rubor, disnea, tumefacción facial, cefalea, escalofríos y/o hipotensión), estos síntomas se han presentado en alrededor del 5% al 10% de los pacientes tratados. En la mayoría de los pacientes estas reacciones se resuelven en el transcurso de varias horas hasta un día, una vez que la infusión se haya acabado.

**Puede ocurrir severa mielosupresión.**

La sustitución accidental de Doxorubicina liposomal pegilada por Doxorubicina ha producido severos efectos colaterales. Doxorubicina liposomal pegilada no debe ser sustituida por Doxorubicina en una base mg por mg.

**PRECAUCIONES:**

**Riesgo cardiaco:**

Se recomienda que todos los pacientes que reciban 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 eyección ventricular izquierda mediante eco cardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (FEV), es el método más confiable para la evaluación de la función cardiaca. 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/m².

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

La insuficiencia cardiaca 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 eyección 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 cardio-tóxicas tales como antraciclinas/antraquinonas o, por ejemplo, 5- fluorouracilo. La toxicidad cardiaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m² en pacientes con irritación mediastínicas previa o en aquellos que reciban 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/m², 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 topotecan, 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 topotecan. 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 super infección 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 mieloides agudas secundarias en pacientes que habrían 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 periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de Doxorubicina liposomal pegilada mayor de 720 mg/m². 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/o 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

**Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)**

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede tener un inicio agudo, se ha observado en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluyendo casos mortales. Si los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios tales como disnea, tos seca y fiebre, se debe suspender Doxorubicina liposomal pegilada y examinar de inmediato al paciente. Si se confirma la EPI, se recomienda suspender Doxorubicina liposomal pegilada y tratar al paciente adecuadamente.

**Extravasación**

Aunque muy raramente se ha notificado necrosis local tras la extravasación, de Doxorubicina liposomal pegilada se considera un agente irritante. Estudios en animales indican que la administración de clorhidrato de doxorubicina como formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema), se debe terminar inmediatamente la perfusión y reanudarla en otra vena. Puede ser útil la aplicación de hielo sobre el lugar de la extravasación durante aproximadamente 30 minutos para aliviar la reacción local. No se debe administrar Doxorubicina liposomal pegilada por vía intramuscular o subcutánea.

**Pacientes diabéticos:**

Sírvanse tener en cuenta que cada vial de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml contiene sacarosa y se administra la dosis en solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml).

**Interacciones con otras drogas:**

No se han realizado estudios convencionales de interacción farmacológica con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, aunque se han realizado estudios en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos genicológicos. Debe procederse con precaución en el empleo concomitante de medicamentos de los que se conozca que hay interacciones con Doxorubicina libre. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, al igual que otros preparados de Doxorubicina clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluido el cáncer de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observan nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agravamiento de la citistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina con la Doxorubicina clorhidrato. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

**Teratogénise, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

**Mutagenicidad y carcinogenicidad:**

Aunque no se han realizado estudios con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, la Doxorubicina libre, el componente farmacológicamente activo de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, es mutagénico y carcinogénico. Los liposomas placebo pegilados no son ni mutagénicos ni genotóxicos.

**Toxicidad reproductiva:**

Doxorubicina clorhidrato 2 mg/ml provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada en el ratón tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos en la rata tras dosis repetidas >0,25 mg/kg/día y se observó una degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermatogénesis en el perro tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día.

**Embarazo y Lactancia:**

Embarazo: Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml es embriotóxico en la rata y abortivo en el conejo. La teratogenicidad no se puede descartar. No existe experiencia en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración a mujeres embarazadas.

Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras ellas o sus parejas estén recibiendo Doxorubicina liposomal pegilada y durante los ocho meses posteriores a la interrupción de la terapia con Doxorubicina liposomal pegilada.

**Se recomienda a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y que eviten ser padres mientras estén en tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada y durante los seis meses posteriores a su finalización.**

Lactancia: Se desconoce si Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se excreta en la leche materna, por lo que las madres deben abandonar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada, debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes. Se recomienda que las mujeres infectadas con HIV no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del HIV.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Doxorubicina liposomal pegilada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, en estudios clínicos realizados hasta la fecha la administración de Doxorubicina liposomal pegilada se asoció a mareo y somnolencia de forma infrecuente (< 5 %). Los pacientes que sufran estos efectos deben evitar conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES**

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario (50 mg/ml cada 4 semanas) fue la eritrodiesestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 41.3 % - 51.1%. respectivamente. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (Grado III) entre un 16.3 % y un 19, 6 % de las mismas. La notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (Grado IV) constituyó menos de un 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (1.9% - 10.8 %). La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular y aparece generalmente tras dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en una o dos semanas aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. La piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de EPP. Sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP, que pueden iniciarse de 4 a 7 días después de comenzar del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1-2 semanas. No obstante, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia y fatiga.

Las reacciones adversas graves (reacciones adversas de grado 3/4 que aparecen ≥2% de los pacientes) fueron neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, fatiga, diarrea, vómitos, náuseas, pirexia, disnea y neumonía. Las reacciones adversas graves notificadas con menos frecuencia incluyeron neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dolor abdominal, infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus, astenia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa, reacción anafiláctica, reoacción anafilactoide, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

**Listado de reacciones adversas**

La Tabla resume las reacciones adversas al medicamento que se produjeron en pacientes que recibían Doxorubicina liposomal pegilada para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple y SK asociada a SIDA. También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización.

Las frecuencias se definen como: Muy Frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥1/100 a < 1/10); Poco Frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), my raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, en caso relevante, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.			
Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de Mama Todos los Grados n=254 (> 5 <span> </span> %)	Cáncer de Mama Grados III/IV n=254 (> 5 <span> </span> %)	Cáncer de Mama n=404 (1-5