

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DOXOPEG **DOXORUBICINA CLORHIDRATO** **Suspensión Inyectable Liposomada Pegilada – Vía** **Intravenosa 2 mg / mL**

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada mL de suspensión inyectable liposomada pegilada contiene:

Doxorubicina clorhidrato 2,00 mg

Excipientes c.s: N-(Carbamoil-O-Metil-Polietilenglicol-2000)-1,2-Diestearoil-SN-Glicero- 3-Fosfatidil-Etanolamina sal sódica, Fosfatidilcolina de Soja Hidrogenada, Colesterol, Sulfato de Amonio, Sacarosa, Histidina, Ácido clorhídrico (Ajuste de pH), Hidróxido de sodio (Ajuste de pH), Agua para inyectables c.s.p.

DESCRIPCIÓN:

DOXOPEG es una formulación de clorhidrato de doxorubicina (principio activo). La característica principal de esta formulación es que los liposomas contienen además de los lípidos normalmente utilizados para su formación, un derivado polietilenglicolmetilado de la fosfatidiletanolamina, de reactividad prácticamente nula en condiciones fisiológicas. Este derivado lipídico protege la superficie de los liposomas de ser detectados por el sistema retículoendotelial, dificultando la fagocitosis por el sistema inmunológico y prolongando su tiempo de circulación sanguínea.

El contenido de cada frasco ampolla de DOXOPEG es de 10 ml de suspensión de liposomas que contienen 20 mg de clorhidrato de doxorubicina y 25 ml de suspensión de liposomas que contienen 50 mg de clorhidrato de doxorubicina.

Página 1 de 30

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°8408/21 para el producto REG. ISP N° F-14612/20.

CL--2400188

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico. Agente citotóxico (antraciclinas y sustancias relacionadas).

Código ATC: L01DB01

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de acción:

Doxorubicina, es un antibiótico antraciclínico citotóxico obtenido a partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. No se conoce el mecanismo exacto de la actividad antitumoral de la doxorubicina. Se cree que la inhibición del ADN, del ARN y de la síntesis proteica es la responsable de la mayor parte del efecto citotóxico. Esto probablemente sea el resultado de la intercalación de la antraciclina entre pares de bases adyacentes de la doble hélice del ADN, impidiendo por consiguiente su desenrollamiento para la replicación.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética plasmática de doxorubicina liposomal pegilada en humanos difiere de forma significativa de la presentada en la bibliografía para los preparados de doxorubicina clorhidrato estándar.

Doxorubicina liposomal pegilada presenta una farmacocinética lineal a dosis más bajas ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$). En el intervalo de dosis de $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ doxorubicina liposomal pegilada presenta una farmacocinética no lineal y bicompartimental.

Doxorubicina clorhidrato estándar presenta una distribución en tejido extensa (volumen de distribución de entre 700 a 1.100 l/m^2) y un rápido aclaramiento de eliminación (de 24 a 73 L/h/m^2). En contraste, el perfil farmacocinético de doxorubicina liposomal pegilada indica que la misma se restringe principalmente al volumen de fluido vascular y que el aclaramiento de doxorubicina de la sangre depende del portador liposomal.

Doxorubicina se hace disponible una vez que los liposomas se extravasan y penetran en el compartimento tisular.

A dosis equivalentes, la concentración plasmática y los valores de AUC que representan principalmente la doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada (conteniendo del 90% al 95% de la doxorubicina medida) son significativamente superiores con respecto a los alcanzados con los preparados de doxorubicina clorhidrato estándar.

DOXOPEG no deberá utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

El aclaramiento intrínseco medio de doxorubicina en el intervalo de dosis de $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ fue $0,030 \text{ L/h/m}^2$ (intervalo $0,008$ a $0,152 \text{ L/h/m}^2$) y el volumen de distribución central medio fue $1,93 \text{ L/m}^2$ (intervalo $0,96 - 3,85 \text{ L/m}^2$) aproximándose al volumen plasmático. La semivida aparente osciló entre $24 - 231$ horas, con una media de $73,9$ horas.

INDICACIONES:

1. Tratamiento del cáncer de ovario recurrente, después de una quimioterapia basada en platino.
2. Tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK) asociado con SIDA con recuentos bajos de CD4, (< 200 linfocitos CD4/mm^3) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral. Doxorubicina se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, la quimioterapia sistémica de combinación previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina).
3. Tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de mama en los que existe un riesgo cardiaco aumentado.

4. 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.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

DOXOPEG sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo especializado en la administración de agentes citotóxicos.

DOXOPEG presenta propiedades farmacocinéticas que le son exclusivas, por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Posología:

Cáncer mama/ovario:

DOXOPEG se administra por vía intravenosa a dosis de 50mg/m² una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Mieloma múltiple:

DOXOPEG en dosis de 30 mg/m², mediante infusión de 1 hora de duración inmediatamente después de la infusión de bortezomib, en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib. El régimen de bortezomib consiste en 1,3 mg/m² administrados 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.

Sarcoma de Kaposi asociado con SIDA:

DOXOPEG 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.

Para todos los pacientes:

Si el paciente experimenta síntomas o signos precoces de reacción a la infusión (*ver Reacciones Adversas*), interrumpir inmediatamente la infusión, administrar tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos y/o corticosteroides de acción corta) y reanudar a una velocidad más lenta.

Pautas para la modificación de dosis:

Para manejar acontecimientos adversos como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatitis o toxicidad hematológica, la dosis puede reducirse o espaciarse. En las tablas que se muestran a continuación se proporcionan las normas de modificación de la dosis de DOXOPEG en función de estos efectos adversos. El grado de toxicidad en estas tablas se basa en los Criterios de Toxicidad Común del National Cancer Institute (CTC-NCI).

Las tablas para EPP (Tabla 1) y estomatitis (Tabla 2) proporcionan la pauta seguida para los ajustes de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento del cáncer de mama o ovario (modificación del ciclo de tratamiento recomendado de 4 semanas): si estas toxicidades se producen en pacientes con SK asociado a SIDA, el ciclo de tratamiento recomendado de 2 a 3 semanas se puede modificar de una forma similar.

Tabla 1: Eritrodisestesia palmo – plantar

Grado de Toxicidad en la valoración Actual	Semana Después a la Dosis Previa de DOXOPEG		
	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 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
Grado 3 (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
Grado 4 (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

Tabla 2: Estomatitis

Grado de toxicidad en la valoración actual	Semana después a la dosis previa de DOXOPEG		
	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 o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico.
Grado 2 (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.
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

Tabla 3: Toxicidad hematológica (recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas) Manejo de pacientes con cáncer de mama o de ovario

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 ; reducir la dosis en un 25% o continuar con dosis completa con la ayuda de un factor de crecimiento

En los pacientes con mieloma múltiple tratados con doxorubicina en combinación con bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de DOXOPEG se debe modificar tal y como se describe en las Tablas 1 y 2 anteriores, respectivamente.

La Tabla 4 que figura a continuación incluye la posología que se siguió en otras modificaciones de dosis para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que recibieron el tratamiento combinado de doxorubicina y bortezomib. Para obtener una información más detallada sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver el prospecto de bortezomib.

Tabla 4. Ajustes posológicos durante el tratamiento combinado con doxorubicina y bortezomib en pacientes con mieloma múltiple

Estado del Paciente	Doxorubicina	Bortezomib
Fiebre $\geq 38^{\circ}$ C y recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$	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%.	Reducir la siguiente dosis en un 25%.
En cualquier día de administración de medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario $< 25.000/\text{mm}^3$ Hemoglobina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	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% 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 recupere un grado < 2 y reducir la dosis en un 25% todas las dosis posteriores.	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25%.
Dolor neuropático o neuropatía periférica	No se requieren ajustes posológicos.	Ver el prospecto del producto bortezomib.

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

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de doxorubicina 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 DOXOPEG en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse 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.

DOXOPEG se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta cuatro veces el límite superior de la normalidad.

Antes de la administración de DOXOPEG, se debe 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 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 no se ve influenciado por la función renal. No se dispone de 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 en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con DOXOPEG.

Pacientes pediátricos:

La experiencia en niños es limitada. DOXOPEG no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

El análisis basado en la población demuestra que la edad en el intervalo estudiado (21-75 años) no altera significativamente la farmacocinética de doxorubicina.

Forma de administración:

DOXOPEG se administra en forma de infusión intravenosa. Ver “INSTRUCCIONES DE USO”

No se debe administrar DOXOPEG en forma de inyección en bolo o en solución sin diluir.

Se recomienda que el goteo de DOXOPEG se conecte lateralmente a una infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL) para conseguir una mayor dilución y reducir 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 DOXOPEG por vía intramuscular o subcutánea.

Para dosis < 90 mg: Diluir DOXOPEG en 250 mL de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL).

Para dosis ≥ 90 mg: Diluir DOXOPEG en 500 mL de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL).

Para reducir el riesgo de reacciones a la infusión en las pacientes con cáncer de mama, cáncer de ovario y mieloma múltiple, la dosis inicial se administra a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción, las infusiones posteriores de DOXOPEG se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos. En aquellos pacientes que experimenten una reacción, el método de infusión se debe modificar de la siguiente manera: el 5% de la dosis total se debe infundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de infusión se puede entonces duplicar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la infusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de infusión total de 90 minutos.

En el tratamiento del SK asociado a SIDA, la dosis de DOXOPEG se debe diluir en 250 mL de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL) y se debe administrar mediante infusión intravenosa de en minutos.

INSTRUCCIONES DE USO:

NO UTILIZAR UN MATERIAL QUE MUESTRE EVIDENCIAS DE PRECIPITACION O PRESENCIA DE CUALQUIER OTRA PARTICULA.

Determinar la dosis de DOXOPEG 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 DOXOPEG no contiene agentes conservadores ni bacteriostáticos.

Previo a la administración, diluir la dosis apropiada de DOXOPEG en glucosa al 5%.

El empleo de cualquier otro diluyente distinto a la glucosa al 5% para infusión, o la presencia de algún agente bacteriostático, como por ejemplo alcohol bencílico, puede ocasionar la precipitación de DOXOPEG.

Se recomienda precaución al manejar la solución de DOXOPEG. Es necesario el uso de guantes. Si DOXOPEG entra en contacto con la piel o mucosas, lavar de inmediato y minuciosamente el área con agua y jabón.

DOXOPEG debe manipularse y descartarse en forma similar a otras drogas antineoplásicas.

INCOMPATIBILIDADES:

NO MEZCLAR CON OTROS FARMACOS.

CONTRAINDICACIONES:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a la soja, o a cualquiera de los componentes del producto.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con de sarcoma de Kaposi y SIDA que puedan ser tratados eficazmente con interferón alfa sistémico o terapia local.

ADVERTENCIAS:

Es posible asumir que doxorubicina liposomal pegilada pueda producir toxicidad cardíaca similar a doxorubicina. Esta toxicidad puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva grave que no responde a las medidas terapéuticas habituales. Esta puede presentarse cuando la dosis total de doxorubicina se acerca a 550mg/m². Doxorubicina liposomal pegilada puede ser administrada a pacientes con antecedentes 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 mielosupresión grave.

La sustitución accidental de doxorubicina liposomal pegilada por doxorubicina ha producido efectos colaterales graves.

Doxorubicina liposomal pegilada no debe ser sustituida por otras formulaciones de

Riesgo cardíaco:

Se recomienda que todos los pacientes que reciban doxorubicina sean monitorizados de forma rutinaria 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. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Si se produce este cambio, deberá considerarse una prueba más definitiva de daño miocárdico por antraciclinas, como una biopsia endomiocárdica.

Métodos más específicos que el ECG para la evaluación y monitorización de las funciones cardíacas son la medida de la fracción de eyección ventricular (FEV) izquierda mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (MUGA). Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento y deben repetirse periódicamente

Página 13 de 30

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°8408/21 para el producto REG. ISP N° F-14612/20.

CL--2400188

durante el mismo. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de doxorubicina que exceda una dosis acumulada de por vida de 450 mg/m².

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 se debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con enfermedad cardíaca que requiera tratamiento, sólo se administrará doxorubicina cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente.

Proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban doxorubicina.

Ante la posibilidad de una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de eyección ventricular izquierda haya disminuido sustancialmente con respecto a los valores previos al tratamiento y/o la fracción de eyección ventricular izquierda sea menor a un valor pronósticamente relevante (por ejemplo <45%) se recomienda considerar la práctica de una biopsia endomiocárdica 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.

En los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas debe tenerse precaución. La dosis total de doxorubicina también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas

tales como antraciclinas/antraquinonas o por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m^2 en pacientes con irritación mediastínica previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

El perfil de seguridad cardíaco para el régimen posológico recomendado para ambos cánceres de mama y de ovario (50 mg/m^2) es similar al perfil de 20 mg/m^2 en pacientes con SK-SIDA.

Mielosupresión:

Muchos pacientes tratados con doxorubicina presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad VIH preexistente o numerosos tratamientos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea.

En pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50 mg/m^2 , 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 con doxorubicina frente a topotecan, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en los pacientes con cáncer de ovario, tratados con doxorubicina que en el grupo tratado con topotecan. En pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron doxorubicina en un estudio clínico se observó una baja incidencia similar de mielosupresión.

A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de mama o de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de dosis parece ser la mielosupresión. La leucopenia es la reacción adversa más frecuente experimentada con doxorubicina 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 DOXOPEG en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea $< 1.000/\text{mm}^3$ y/o el recuento plaquetario $< 50.000/\text{mm}^3$.

Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea $< 1.000/\text{mm}^3$ puede administrarse G-CSF (ó GM-CSF) en los ciclos posteriores como terapia concomitante para mantener el recuento sanguíneo.

Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberán llevar a cabo recuentos sanguíneos periódicos durante el transcurso del tratamiento con doxorubicina y, como mínimo, antes de cada dosis de doxorubicina.

La mielosupresión grave persistente, 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. Las infecciones oportunistas más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, citomegalovirus, herpes simplex, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y el complejo *Mycobacterium avium*.

Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Neoplasias hematológicas secundarias:

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han comunicado mielodisplasias y leucemias mieloides 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.

Neoplasias orales secundarias:

Se han notificado casos muy raros de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a doxorubicina durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que recibieron una dosis acumulada de doxorubicina mayor de 720 mg/m². Los casos de cáncer oral secundario fueron diagnosticados tanto, durante el tratamiento con doxorubicina como hasta 6 años después de la última dosis. Se debe evaluar a los pacientes

regularmente para detectar la existencia de úlceras bucales o cualquier molestia bucal que pueda ser indicativa de cáncer oral secundario.

Reacciones asociadas a la infusión:

A los pocos minutos de iniciar la infusión de doxorubicina pueden producirse reacciones a la infusión 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 y/o hipotensión. En relación con las reacciones a la infusión también se han observado convulsiones muy raramente.

Estos síntomas generalmente se resuelven con la interrupción temporal de la infusión, 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 vuelven a producirse reacciones a la infusión después del primer ciclo de tratamiento. Para disminuir al máximo el riesgo de reacciones a la infusión, se deberá administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto.

Pacientes diabéticos:

Se debe tener en cuenta que cada vial de doxorubicina contiene sacarosa y que la dosis se administra en solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Eritrodisestesia palmo-plantar (EPP):

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia (44% - 46,1%) en estudios clínicos en mujeres con cáncer de mama y de ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). Estas reacciones fueron principalmente leves, la notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (grado 4) constituyó menos de un 1% y provocó

una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (3,7% - 7,0%).

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 la EPP sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP 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 medias, 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 (ver tabla 1). No obstante, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento.

PRECAUCIONES:

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con Doxorubicina liposomal pegilada, aunque se han realizado estudios en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos.

Debe procederse con precaución en el empleo concomitante de medicamentos de los que se conozca que hay interacciones con doxorubicina clorhidrato estándar.

Doxorubicina liposomal pegilada, al igual que otros preparados de

doxorubicina clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas.

En estudios clínicos con pacientes con tumores sólidos (incluyendo cáncer de ovario) que habían recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observaron nuevas toxicidades asociadas.

En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agravamiento de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina con doxorubicina clorhidrato estándar. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios con dosis repetidas realizados en animales, el perfil de toxicidad de doxorubicina liposomal pegilada parece ser muy similar al presentado en humanos sometidos a infusiones de larga duración de doxorubicina clorhidrato estándar. La encapsulación de doxorubicina clorhidrato en liposomas pegilados hace que estos efectos difieran en intensidad de la siguiente manera.

Cardiotoxicidad:

Estudios en conejo han mostrado que la cardiotoxicidad de doxorubicina liposomal pegilada es reducida comparada con los preparados de doxorubicina clorhidrato convencionales.

Toxicidad dérmica:

En estudios realizados tras la administración repetida de doxorubicina liposomal pegilada en ratas y perros, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente relevantes. En perros, la aparición y gravedad de estas lesiones se redujo disminuyendo la dosis o prolongando los intervalos entre dosis. Se observaron también lesiones dérmicas similares que se describen como eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes tras la infusión intravenosa de larga duración.

Respuesta anafilactoide:

Durante estudios toxicológicos con dosis repetidas en perros, se observó una respuesta aguda caracterizada por hipotensión, palidez de mucosas, salivación, emesis y períodos de hiperactividad seguidos por hipoactividad y letargo, tras la administración de liposomas pegilados (placebo). Una respuesta similar pero menos grave se observó también en perros tratados con doxorubicina liposomal pegilada y doxorubicina estándar.

La respuesta hipotensiva se redujo en magnitud mediante el pretratamiento con antihistamínicos. No obstante, la respuesta no amenazó la vida y los perros se recuperaron rápidamente una vez discontinuado el tratamiento.

Toxicidad local:

Estudios de tolerancia subcutánea indican que doxorubicina liposomal pegilada en comparación con doxorubicina clorhidrato estándar, causa una menor irritación local o daño al tejido tras una posible extravasación.

Mutagenicidad y carcinogenicidad:

Aunque no se han realizado estudios con doxorubicina liposomal pegilada, la doxorubicina clorhidrato, el componente farmacológicamente activo de DOXOPEG es mutagénico y carcinogénico. Los liposomas placebo pegilados no son ni mutagénicos ni genotóxicos.

Toxicidad reproductiva:

Doxorubicina liposomal pegilada provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada ratones tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos ratas tras dosis repetidas $\geq 0,25$ mg/kg/día y se observó degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermatogénesis perros tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día.

Nefrotoxicidad:

Un estudio ha demostrado que doxorubicina liposomal pegilada a una dosis intravenosa única por encima del doble de la dosis clínica produce toxicidad renal monos. Se ha observado toxicidad renal ratas y conejos con dosis únicas

de doxorubicina clorhidrato incluso menores. Como la valoración de la base de datos de seguridad después de la comercialización de doxorubicina liposomal pegilada en pacientes no ha sugerido responsabilidad significativa en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en monos pueden no tener relevancia en la evaluación del riesgo para el paciente.

Fertilidad:

No se ha evaluado el efecto de doxorubicina clorhidrato sobre la fertilidad humana.

Mujeres en edad fértil:

Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas estén recibiendo DOXOPEG y durante los seis meses posteriores a la interrupción de la terapia con DOXOPEG.

Embarazo:

Se cree que doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, DOXOPEG no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia:

Se desconoce si doxorubicina liposomal pegilada se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo antraciclinas, se excretan en la leche materna, y debido a las potenciales reacciones adversas graves en lactantes, las madres deben suspender la lactancia antes de comenzar el tratamiento con DOXOPEG. Se recomienda que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

La influencia de doxorubicina 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:

Cáncer de mama y cáncer de ovario:

A continuación se tabulan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, que han sido notificadas en ensayos clínicos y en la utilización posterior a la comercialización en pacientes con cáncer de mama y cáncer de ovario (tratados con doxorubicina liposomal pegilada 50 mg/m² cada 4 semanas), según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente, y según las categorías de frecuencia CIOMS III: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Faringitis, foliculitis, infección fúngica, herpes febril (no herpético), infección del tracto respiratorio superior, infección, moniliasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia.
	Frecuentes	Anemia hipocrómica.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacción alérgica.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia.
	Frecuentes	Deshidratación, caquexia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad, depresión, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, neuropatía periférica, somnolencia, cefalea, mareo, neuropatía, hipertensión.
Trastornos oculares	Frecuentes	Lagrimo, visión borrosa, conjuntivitis.
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia ventricular, trastorno cardiovascular.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Vasodilatación.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis, disnea, aumento de la tos.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, estomatitis, vómitos, constipación, diarrea.
	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca, dolor de boca, esofagitis, gastritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	EPP*, alopecia, rash.
	Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel, pigmentación anormal, eritema, erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa, rash vesicubuloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculopapular, sudoración, acné, úlcera cutánea.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conyuntivo	Frecuentes	Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, mialgia.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disuria.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Dolor mamario, vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, fatiga, mucositis, alteración de mucosas.
	Frecuentes	Debilidad, fiebre, dolor, edema, edema en las piernas, escalofríos, dolor torácico, malestar general, edema periférico.
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso.

La mayoría de los casos de mielosupresión fueron leves o moderados y controlables. Se observaron de manera infrecuente (< 1%) casos de sepsis asociada con leucopenia. En escasas ocasiones (< 5%) se requirió la ayuda de factores estimulantes de colonias y aproximadamente el 15% de los pacientes necesitaron transfusión.

Mieloma múltiple:

A continuación, se tabulan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, que fueron notificadas en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple (tratados con doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² en combinación con bortezomib cada 3 semanas) según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente, y según las categorías de frecuencia CIOMS III: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes simplex, herpes zoster, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, candidiasis oral.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, neutropenia, trombocitopenia
	Frecuentes	Leucopenia, neutropenia febril, linfopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia.
	Frecuentes	Disminución del apetito, deshidratación, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipocalcemia hipomagnesemia, hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea.
	Frecuentes	Neuropatía periférica, neuropatía, parestesia, polineuropatía, mareos, disgeusia, letargia, hipoestesia, síncope, disestesia.
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial, hipertensión, flebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos, epistaxis, disnea de Esfuerzo.
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, constipación, estomatitis
	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior, ulceración en la boca, boca seca, disfagia, estomatitis aftosa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	EPP*, rash.
	Frecuentes	Sequedad cutánea, Prurito, rash papular, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación de la piel, petequias, alopecia, erupción por medicamentos.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en extremidades, artralgia, mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho.
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los	Reacciones adversas

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	Edema periférico, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia.
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso, elevación de la aspartato aminotransferasa, disminución de la fracción de eyección, aumento de la creatinina sérica, aumento de alanina aminotransferasa.

SK-SIDA:

A continuación, se tabulan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, que han sido notificadas en ensayos clínicos en pacientes con SK-SIDA (tratados con doxorubicina liposomal pegilada 20 mg/m²), según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente, y según las categorías de frecuencia CIOMS III: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$):

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
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	Mareos.
	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, constipación, 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 (\geq 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. 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 anomalías se pueden haber relacionado con la infección VIH subyacente y no con doxorubicina.

Todos los pacientes:

Se ha notificado estomatitis en pacientes que recibieron infusiones continuas de doxorubicina clorhidrato convencional. Esta reacción se ha notificado de forma frecuente en pacientes que recibieron doxorubicina liposomal pegilada. La aparición de la reacción no impidió a los pacientes terminar el tratamiento y generalmente no requiere ajuste de la dosis, salvo en los casos en los que la estomatitis afecte la capacidad de comer del paciente. En este caso, el intervalo de dosis se puede ampliar 1-2 semanas o bien se puede reducir la dosis (ver POSOLOGÍA).

La terapia con doxorubicina a dosis acumuladas de por vida > 450 mg/m² o a dosis menores en pacientes con factores de riesgo cardíaco está asociada con una elevada incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

La dosis recomendada de DOXOPEG para los pacientes con SK-SIDA es de 20 mg/m² cada dos a tres semanas. La dosis acumulada a la que la cardiotoxicidad empezaría a ser preocupante en estos pacientes con SK- SIDA (> 400 mg/m²) requeriría más de 20 ciclos de terapia con DOXOPEG durante 40 a 60 semanas.

En un análisis conjunto de pacientes que recibieron doxorubicina para el cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple, o SK asociado con SIDA, se notificó de forma poco frecuente arritmia ventricular, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, parada cardíaca, bloqueo de rama derecha, y fracción de eyección disminuida, y se notificó de forma rara bloqueo auriculoventricular, cianosis, y trastorno de conducción.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides 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.

Aunque muy raramente se ha notificado necrosis local tras la extravasación, doxorubicina se considera un agente irritante. Estudios en animales indican que la administración de doxorubicina clorhidrato como una formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema) se debe detener 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 DOXOPEG por vía intramuscular o subcutánea.

La reactivación de la reacción cutánea debida a radioterapia previa raramente ha tenido lugar con la administración de doxorubicina.

Experiencia posterior a la comercialización:

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización de doxorubicina se tabulan a continuación. Las frecuencias se establecen de acuerdo con: (Muy frecuente $\geq 1/10$; Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$ incluyendo informes aislados:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Muy raras	Neoplasias orales secundarias ¹
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Tromboembolismo venoso, incluyendo tromboflebitis, trombosis venosa y embolismo pulmonar.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Queratosis liquenoide
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

La sobredosis aguda con doxorubicina empeora los efectos tóxicos de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

El tratamiento de la sobredosis aguda del paciente con mielosupresión grave consiste en la hospitalización, y el tratamiento con antibióticos, transfusiones de plaquetas y granulocitos y el tratamiento sintomático de la mucositis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACIÓN:

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

Evitar la congelación. Después de la dilución con Solución de Dextrosa al 5% para Infusión Intravenosa, la solución diluida de doxorubicina debe utilizarse inmediatamente. El producto diluido que no va a ser empleado de inmediato debe conservarse entre 2º C y 8º C durante no más de 24 horas. Los frascos ampolla utilizados parcialmente deben descartarse.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

NO USE DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.