

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE**  
 Doxorubicina Clorhidrato

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
 AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
 SUJETO A REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
 OFICINA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS

24 AGO 2012

N° Ref: MT 355067/12  
 N° Registro: F-14612/10  
 Firma Profesional: *[Firma]*

**COMPOSICION**

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorrubicina Clorhidrato

Excipientes: Fosfatidilcolina de soja hidrogenada, N-(Carbamoil-o-metil-macrogol-2000)-1,2 diestearoil-sn-glicero-3-fosfatidil-etanolamina; sal sódica, Colesterol, Sulfato de amonio, Histidina, sacarosa para ajuste de isotonicidad, Agua para inyectables.

20,0 mg

**CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico.

**ACCIÓN (FARMACOLOGÍA y/o TERAPÉUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE**Introducción:

Es una formulación de clorhidrato de doxorubicina liposomada. La característica principal de esta formulación es que los liposomas contiene además de los lípidos normalmente utilizados para su formación, un derivado polietilenglicolmetilado de la fosfatidiletanolamina, de reactividad nula en condiciones fisiológicas y que protege la superficie de los mismos de su detección por el sistema retículoendotelial. Esto dificulta la fagocitosis por el sistema inmunológico y prolonga su tiempo de circulación sanguínea.

El contenido de cada frasco ampolla es de 10 mL de suspensión de liposomas que contienen 20 mg de Clorhidrato de Doxorubicina.

Liposomas:

Los liposomas convencionales usados con fines terapéuticos son, por lo general, de tamaño pequeño (< 300 nm) y están compuestos de fosfolípidos de origen natural o sintético, con colesterol o sin él. Las superficies externas expuestas de dichos liposomas son susceptibles de atacar y ser desestabilizados por componentes presentes en los líquidos biológicos.

Después de la inyección intravenosa, un liposoma de este tipo es rápidamente reconocido como un cuerpo extraño y eliminado de la circulación en forma dosis - dependiente por elementos del sistema inmunitario: primeramente por células fagocíticas especializadas que residen en hígado y bazo; el sistema de fagocitos mononucleares (SFM). Se cree que la combinación de las proteínas plasmáticas

**FOLLETO DE INFORMACION  
 AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

---

(lipoproteínas, inmunoglobulinas, complemento) a la superficie del liposoma es la que desencadena la captación por los macrófagos.

La incorporación de agentes antitumorales encapsulados en liposomas por las células SFM presenta la capacidad de reducir la exposición de otros tejidos corporales a los efectos irritantes de dichas drogas. El encapsulado de doxorubicina en liposomas ha sido propuesto como un medio para reducir los efectos colaterales de este agente antitumoral altamente activo.

Nauseas/vómitos y cardiomiopatía generalmente están en relación con la doxorubicina y se relacionan con los niveles pico plasmáticos de la droga. Al usar el encapsulado en liposomas para secuestrar la mayor parte de una dosis inyectada en el SFM, en teoría los niveles plasmáticos de droga libre son atenuados y mejora la seguridad del tratamiento. La droga es finalmente liberada de los órganos SFM y se distribuye a los tejidos periféricos en forma libre. En este caso, se intenta que el modelo farmacocinético imite lo visto después de la administración de doxorubicina como una perfusión de dosis dividida o prolongada, regímenes que se sabe reducen los efectos colaterales relacionados con la droga. Efectivamente se ha demostrado que la administración de doxorubicina encapsulada en liposomas reduce las toxicidades aguda y crónica de la droga en modelos animales preclínicos.

Más aún, los resultados obtenidos con modelos animales indican que la doxorubicina entregada en esta forma retiene su actividad contra tumores no hepáticos.

Se ha informado en la literatura científica sobre la farmacocinética y seguridad de distintas formulaciones clínicas de la doxorubicina liposomada convencional. Las mediciones farmacocinéticas confirman que las formulaciones convencionales liposomadas son rápidamente eliminadas del plasma. Esta información sugiere también que una cantidad considerable de doxorubicina encapsulada es liberada al plasma ANTES de la captación por SFM.

Liposomas de circulación prolongada:

Reconociendo que la rápida excreción de liposomas, combinada con liberación de droga encapsulada, limita severamente el potencial de los liposomas de transportar droga encapsulada a tumores sistémicos, se han buscado estrategias para estabilizar los liposomas en plasma y prolongar su circulación después de la administración. En forma similar se han hecho esfuerzos para optimizar el tamaño de los liposomas.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.  
Doxorrubicina Clorhidrato

---

Los liposomas de circulación prolongada de doxorubicina (pegilados) contienen segmentos injertados de propilenglicolmetilado en la superficie. Estos grupos PEGM lineales se extienden desde la superficie del liposoma creando un recubrimiento protector que reduce las interacciones entre la membrana lipídica de dos capas y los componentes del plasma.

Las características críticas del diseño del liposoma de acción prolongada incluyen:

- Revestimiento de polietilenglicol: reduce la captación SFM y proporciona tiempos prolongados de permanencia en plasma.
- Diámetro promedio de aproximadamente 100 nm: equilibra la capacidad portadora de droga y el tiempo de circulación, y permite la extravasación a través de defectos / huecos de los tumores.
- Matriz lipídica de baja permeabilidad y sistema amortiguador acuoso interno: provee alta carga de droga y encapsulación estable, es decir, retención de droga durante la permanencia en plasma.

El efecto de "estabilización estérica" proporcionado por PEGM se cree que es responsable de la notable estabilidad de la doxorubicina liposomada en el plasma. El revestimiento con PEGM inhibe también la interacción (acercamiento estrecho) de liposomas con células macrófagas, reduciendo así la captación hepática y prolongando el tiempo de permanencia en la circulación. Las mediciones farmacocinéticas comparativas en roedores y perros indican que doxorubicina presenta un prolongado tiempo de permanencia en plasma cuando es administrada como doxorubicina liposomada, con referencia a la doxorrubicina (15 a 30 horas, comparado con una vida media de distribución de 10 minutos para doxorrubicina). El largo tiempo de permanencia de doxorrubicina liposomada fue confirmado en estudios realizados en pacientes cancerosos y pacientes con SIDA y SK.

En estos estudios, doxorrubicina liposomada continuó en circulación con una vida media de distribución de 40 a 50 horas, mientras que la vida media de distribución de doxorubicina es menor a 10 minutos.

En el examen microscópico de luz y electrónico del carcinoma C-26 de colon y de las lesiones de tipo SK se evidencian altas concentraciones de liposomas en áreas intersticiales que rodean los capilares en ratones tratados con liposomas de acción prolongada (pegilado) con contenido de oro coloidal como marcador de liposomas. Estos resultados sugieren que dichos liposomas de acción prolongada circulan durante un período suficiente y son suficientemente pequeños para extravasarse a través de los capilares que irrigan los tumores.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

Después del tratamiento con Doxorubicina de acción prolongada de ratones portadores de tumores, las concentraciones de doxorubicina en tumores son más altas y su actividad antitumoral es mayor comparada con animales que reciben dosis comparables de droga no encapsulada.

Estos resultados sugieren que Doxorubicina Liposomada de acción prolongada, en virtud de su estabilidad en plasma y lenta excreción, puede tener una performance terapéutica más alta que las formulaciones anteriores de doxorubicina liposomada.

En comparación con doxorubicina libre, el tratamiento con Doxorubicina Liposomada de acción prolongada resultó en un incremento de 4 a 16 veces de los niveles de droga en líquidos acumulados en tejidos o cavidades del cuerpo, como resultado de crecimiento tumoral obtenido de pacientes cancerosos.

Similares resultados de localización tumoral fueron obtenidos también en pacientes con SIDA y SK. La experiencia clínica sugiere que Doxorubicina liposomada es activa contra el Sarcoma de Kaposi avanzado relacionado con SIDA.

Además de aumentar la localización de doxorubicina en tejidos tumorales, el encapsulado de doxorubicina en liposomas de acción prolongada podría resultar también en la reducción de algunas de las acciones adversas asociadas con la administración de doxorubicina. Por ejemplo, la cardiotoxicidad causada por altas dosis acumuladas de doxorubicina, se cree que está relacionada con la alta concentración plasmática pico de doxorubicina después de su administración usando el programa standard de 3 semanas. Está bien establecido en la literatura que la incidencia de cardiomiopatía está significativamente reducida cuando la droga es administrada empleando un programa de 1 semana o de una perfusión prolongada. El encapsulado de doxorubicina reducirá, efectivamente, la concentración pico de droga en plasma, imitando con ello un prolongado régimen de perfusión. En efecto, una reducción significativa de la cardiotoxicidad fue observada en ratas y perros después de un tratamiento de dosis múltiple con Doxorubicina liposomada de acción prolongada, cuando se lo comparó a una dosis igual de doxorubicina.

Similares resultados de localización tumoral fueron obtenidos también en pacientes con SIDA y SK. La experiencia clínica sugiere que Doxorubicina liposomada es activa contra el Sarcoma de Kaposi avanzado relacionado con SIDA.

Además de aumentar la localización de doxorubicina en tejidos tumorales, el encapsulado de doxorubicina en liposomas de acción prolongada podría resultar también en la reducción de algunas de las acciones adversas asociadas con la administración de doxorubicina. Por ejemplo, la cardiotoxicidad causada por altas dosis acumuladas de doxorubicina, se cree que está relacionada con la alta concentración plasmática pico de doxorubicina después de su administración usando el programa

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

estándar de 3 semanas. Está bien establecido en la literatura que la incidencia de cardiomiopatía está significativamente reducida cuando la droga es administrada empleando un programa de 1 semana o de una perfusión prolongada. El encapsulado de doxorubicina reducirá, efectivamente, la concentración pico de droga en plasma, imitando con ello un prolongado régimen de perfusión. En efecto, una reducción significativa de la cardiotoxicidad fue observada en ratas y perros después de un tratamiento de dosis múltiple con Doxorubicina liposomada de acción prolongada, cuando se lo comparó a una dosis igual de doxorubicina.

**Farmacología:**

La Doxorubicina es aislada del *Streptomyces peucetius* var *caesius*. Doxorubicina liposomada es doxorubicina encapsulada en liposomas de circulación prolongada. Los liposomas son vesículas microscópicas, compuestas de un fosfolípido en doble capa, que son capaces de encapsular drogas activas. Doxorubicina liposomada es provista como una dispersión liposomada roja, translúcida, estéril.

**Mecanismo de acción / efecto:**

Doxorubicina es un antibiótico citostático antraciclínico con actividad contra una variedad de tumores malignos incluyendo el sarcoma de Kaposi (SK).

Se ha demostrado que la doxorubicina liposomada inhibe el desarrollo de las células del SK tanto in vitro como in vivo. Los cultivos de células de SK son más sensibles a la doxorubicina liposomada que los cultivos de monocitos normales o de células endoteliales o de músculo liso.

La fragmentación de la DNA de la célula tumoral inducida por doxorubicina es un resultado de la inhibición de topoisomerasa II, que ocurre cuando la doxorubicina se intercala entre filamentos DNA. La actividad antitumoral y la toxicidad de doxorubicina pueden también relacionarse con la formación de radicales libres del oxígeno intracelular, que son producidos por la reducción de la molécula de doxorubicina. Además doxorubicina liposomada induce la expresión de protein-1, químico-captante de monocitos, que resulta en agrupamiento intra-lesional de células fagocíticas en pacientes con SK.

No es completamente comprendido el mecanismo por el cual el encapsulado en liposomas aparentemente aumenta la acumulación de doxorubicina en lesiones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) asociado con SK. Sin embargo los liposomas de acción prolongada (pegilados) del mismo tamaño y que exhiben aproximadamente la misma proporción de excreción plasmática que la usada para

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

---

encapsular la doxorubicina, pero que contienen oro coloidal incluido, para servir como un marcador han demostrado que penetran en los tumores sólidos de colon implantados en ratones transgénicos con SK y virus de inmunodeficiencia humana. Una vez en el interior del tumor, la sustancia activa doxorubicina, presumiblemente está disponible para su liberación local a medida que los liposomas se degradan y se convierten en permeables in situ.

**DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)**

Volumen de distribución en estado constante 2,7 a 2,8 litros por metro cuadrado de área de superficie corporal para dosis de 20 y 10 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>), respectivamente.

Durante la circulación, por lo menos el 90% de doxorubicina liposomada continúa encapsulada. Esta circulación es representada por una gran área bajo la concentración (AUC) de 277 y 590 mcg por mL (mcg/mL) por la hora, para dosis de 10 y 20 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Con una dosis 50 mg/m<sup>2</sup>, se espera que la AUC sea más que proporcional cuando es comparada con dosis más bajas.

**Combinación proteica:**

No se ha determinado la combinación proteica de doxorubicina liposomada; sin embargo, la sustancia activa -doxorubicina- se combina ampliamente con los tejidos (70%).

**Biotransformación:**

El principal metabolito de la doxorubicina standard es doxorubicinol; después de la administración de 10 ó 20 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina liposomada, doxorubicinol fue detectable en plasma a niveles muy bajos (0.8 a 26.2 nanogramos or mL). Los metabolitos de doxorubicina, incluso el doxorubicinol y los conjugados de sulfato y glucurónido de las 7-deoxiagliconas, fueron descubiertos en pequeñas cantidades en orina.

**Vida media:**

Primera fase : 4.7 y 5.2 horas para dosis de 10 y 20 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

Segunda fase: 52.3 y 55 horas para dosis de 10 y 20 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

Dado que la farmacocinética con una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> es informada como no lineal, se espera que la vida media de eliminación sea más prolongada y la excreción más baja con esta dosis, comparada con la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>.

Concentración pico en suero: 4.1 y 8.3 mcg/mL para dosis de 10 y 20 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

Eliminación:

Renal: La excreción plasmática total de doxorubicina liposomada es más lenta que la excreción plasmática total de doxorubicina standard, con una velocidad de 0.041 y 0.056 litros por hora, por metro cuadrado de área de superficie corporal (L/h/m<sup>2</sup>) para dosis de 20 y 10 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

La eliminación por riñón de PEG-doxorubicina liposomada es más lenta que la eliminación de doxorubicina standard: 5.5% de una dosis inyectada de doxorubicina liposomada fue recuperada en orina después de 72 horas, comparada con el 11% de una dosis inyectada de doxorubicina standard después de solamente 24 horas.

Cambios farmacocinéticos producidos por encapsulado liposomal:

Farmacocinética en plasma; como dijimos anteriormente la velocidad con la que la droga encapsulada en liposomas puede ser excretada de la circulación sistémica es afectada por tres mecanismos principales:

Captación y destrucción de liposomas circulantes por células de SFM, siendo entonces metabolizada y excretada con droga activa.

La pérdida de droga de los liposomas circulantes, seguida de rápida y amplia distribución tisular y eliminación de droga libre

Acumulación de droga encapsulada en liposomas en tejido no-SFM (incluyendo tumor sólido)

En estudios tanto humanos como en animales, el encapsulado liposomal prolongó el tiempo de circulación y reducía el volumen de distribución comparado con la droga libre. En ratas y perros, la doxorubicina liposomada polietilenglicolmetilada tenía una vida media más prolongada y una excreción más lenta que dos formulaciones nopegiladas y la droga.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

En pacientes con tumores sólidos, alrededor de un tercio de una dosis inyectada de doxorubicina liposomada de acción prolongada fue excretada del plasma en el plazo de 1 a 3 horas post-inyección. El resto de la dosis fue excretada durante una segunda vida media (42 a 46 horas). Esta segunda vida media representa probablemente una ulterior fase de distribución de la droga, y la verdadera vida media de eliminación puede ser mucho más prolongada. En contraposición con la lenta excreción de la fórmula liposomada, la distribución y las vidas medias de eliminación terminal, respectivamente, de la droga libre fueron < 5 minutos y < 10 horas. Después de la administración de doxorubicina liposomada polietilenglicolmetilada, los parámetros farmacocinéticos medios en plasma de doxorubicina total y doxorubicina asociada con liposomas fueron casi idénticos, indicando que la droga no es liberada de liposomas circulantes.

La mayor diferencia entre liposomas polietilenglicolmetilados y convencionales es la magnitud de captación SFM. Hasta un 70% de una dosis de liposomas no-pegilados puede ser vista en tejidos SFM tal como hígado, bazo y médula ósea. Además grandes liposomas multilamlares se acumulaban en grado significativo (14.5% de una dosis) en los pulmones. Así, estas formulaciones son de utilidad limitada en la marcación del tejido no-SFM. Por el contrario el revestimiento PEG parece dar protección de SFM sobre los liposomas circulantes. Solamente el 10 al 15% de liposomas pegilados marcados con In111 administrados a 10 pacientes con tumores sólidos fue captado por el hígado. Proporciones más pequeñas fueron detectadas en otros órganos SFM, incluyendo pulmones y bazo (4 a 9 y 2 a 8%), respectivamente.

Estudios en humanos:

Se dispone de escasa información sobre distribución tisular de droga liposomada en humanos. En 10 pacientes con tumores sólidos, la captación del tumor de liposomas pegilados radio-marcados oscilaron entre 0.5 al 4% de la dosis durante las primeras 96 horas post-administración.

En pacientes con cáncer de mama o cáncer de pulmón de células no pequeñas, se alcanzaron máximas concentraciones de doxorubicina en efusiones malignas en 3 a 7 días post-administración de la droga. En estas efusiones, máximas concentraciones de droga en tumor después de la droga liposomada fueron 4 a 16 veces más grandes que después de la misma dosis de doxorubicina libre.

En 18 pacientes con Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, las concentraciones de doxorubicina en lesiones biopsiadas 72 horas post administración de dosis equivalentes de doxorubicina liposomada, o doxorubicina libre fueron 5 a 11 veces más grandes en las lesiones de pacientes que recibieron la droga liposoma pegilada. En un grupo similar de pacientes, las concentraciones de doxorubicina fueron 20 a 13 veces más altas, respectivamente, en tejido maligno que en piel normal, 48 y 96 horas post-administración de doxorubicina liposomada pegilada.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.  
Doxorrubicina Clorhidrato

---

Información clínica:

Las primeras informaciones clínicas indican que la doxorubicina liposomada de acción prolongada es activa contra una cantidad de tumores malignos resistentes a tratamiento, incluyendo cánceres de mama, próstata, pulmón, riñón, cánceres de cabeza-cuello, ovárico, angiosarcoma cutáneo y mesotelioma.

Respuesta parcial: una disminución > del 50% de la cantidad o tamaño de las lesiones existentes con una duración de 4 semanas sin la aparición de nuevas lesiones o lugares de compromiso vísceral o empeoramiento de lesiones existentes, edema o efusiones. (Una reducción del 50% del tamaño de las lesiones incluye un 50% de reducción de la suma de los productos de los mayores diámetros particulares y/o aplanamiento de > 50% de las lesiones elevadas.

Respuesta global: incluye a pacientes con respuesta parcial o completa.

La administración de doxorubicina liposomada de acción prolongada en todos los estudios fue realizada por perfusión intravenosa.

Proporciones de respuesta:

Las proporciones de respuesta global a doxorubicina liposomada de acción prolongada en ensayos comparativos y no-comparativos en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA oscilaron entre el 43 al 100% para las dosis de 10 a 40 mg/m<sup>2</sup> administrado con intervalos de 2 a 5 semanas. Respuestas completas fueron observadas en < 10% de los pacientes en todos los estudios.

La doxorubicina liposomada de acción prolongada produjo proporciones de respuesta más altas que la bleomicina más vincristina (BV) o doxorubicina, bleomicina y vincristina (ABV) standard en los 4 estudios comparativos. Tanto BV como ABV son usados, comúnmente para el tratamiento de pacientes con Sarcoma Kaposi relacionado con SIDA; sin embargo poca información comparativa sustenta el uso de 1 régimen combinado frente a otro en el tratamiento de estos pacientes.

Una proporción de respuesta parcial más alta se observó en quienes recibieron doxorubicina liposomada de acción prolongada 20 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, que en aquellos que recibieron ABV (43 y 215%, respectivamente, p = 0.005 (tabla I) Los pacientes de este estudio presentaron un Sarcoma de Kaposi mucocutáneo extensivo o viscerales progresivos y recuentos medios CD4+ de <14 células/ $\mu$ L.

El tiempo medio hasta la mejor respuesta fue significativamente menor en el grupo tratado con doxorubicina liposomada de acción prolongada (44 vs 64 días en el grupo BV, p = 0.025). Uno de los 118 pacientes tratados con doxorubicina y 6 de 107 pacientes tratados con ABV no respondieron a la quimioterapia y presentaban enfermedad progresiva mientras recibían el tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

La doxorubicina liposomada de acción prolongada administrada cada 2 semanas produjo una ventaja de respuesta global frente a la quimioterapia BV (59 VS 23%;  $P < 0.001$ ). Durante el tratamiento en este estudio, el número de lesiones de Sarcoma Kaposi no cambió con ninguno de los regímenes. Sin embargo, las lesiones indicadoras mejoraron con respecto a espesor, nodularidad, edema y color en ambos grupos de tratamiento ( $p < 0.001$  para cada parámetro) y con respecto al dolor en pacientes que recibieron doxorubicina liposomada de acción prolongada ( $p < 0.001$ ).

Para cada parámetro, la doxorubicina liposomada de acción prolongada fue mejor que después de BV ( $p < 0.003$ ). Si bien el tamaño de la lesión no estaba reducido significativamente comparado con la línea base en cualquiera de los grupos, la reducción porcentual media del tamaño de las lesiones indicadoras fue significativamente mayor en pacientes tratados con doxorubicina liposomada de acción prolongada que en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia BV (28.7 Y 0,2%, respectivamente;  $P = 0.006$ ).

Además la proporción de pacientes en este estudio que no completaron 6 ciclos de 3 semanas de quimioterapia, si bien altos en ambos grupos, ya fuera por muerte o elección del paciente, fueron similares en los 2 grupos; sin embargo los pacientes tratados con 0.8 y 8.3% de doxorubicina liposomada de acción prolongada y los tratados con BV respectivamente, fueron retirados debido a progresión de la enfermedad (no se informó sobre la progresión de la enfermedad).

Las proporciones de respuesta global a doxorubicina liposomada de acción prolongada en estos 2 grandes estudios comparativos fueron consideradas inferiores a los informados en otros estudios comparativos y no comparativos, reflejando quizás una aplicación más rigurosa de los criterios de respuesta y/o enfermedad más progresiva o extensa en estos pacientes.

En contraposición a los ensayos arriba dados, las proporciones de respuesta fueron más altos en ambos grupos de tratamiento de dos comparaciones más pequeñas de doxorubicina liposomada de acción prolongada con quimio-terapia BV (N = 107 y 26). En estos dos estudios el 72 y el 100% de los pacientes tratados con doxorubicina liposomada de acción prolongada, comparados con el 65% y del 87% que recibieron quimioterapia BV, respondieron al tratamiento. Ninguna de estas diferencias entre grupos fue estadística mente significativa; sin embargo, el número de pacientes pudo haber sido demasiado pequeño para adquirir significancia.

Los resultados de 6 estudios no comparativos en los que cada uno evaluaba más de 20 pacientes (n = 23 a 238). Las proporciones de respuesta global oscilaron entre 67 al

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

100%. La mayoría de los pacientes en estos estudios recibieron 20 mg/m<sup>2</sup> cada 2 ó 3 semanas. Además las proporciones de respuesta global del 50 al 100% fueron informados en un número de estudios no comparativos que incluyeron 3 a 20 pacientes con sarcoma Kaposi quienes recibieron doxorubicina liposomada de acción prolongada 10 a 20 mg/m<sup>2</sup> administrada con intervalos de 2 a 4 semanas.

En el ensayo no comparativo más grande para determinar la eficacia de doxorubicina liposomada de acción prolongada (con un dosaje titulado de 10, 20 ó 40 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas; el dosaje medio no fue informado). El 81 % de 238 pacientes lograron una respuesta completa (6%) o una respuesta parcial.

No hubo una correlación estadísticamente significativa entre respuesta y el recuento de CD4+ inicial (< 50 vs > 50 células/μL), recuento de neutrófilos (< 2 ó > 2 x 10<sup>9</sup> células/L) o estratos de riesgo ACTG (buenos contra pobres). En otro estudio, 19 de 34 pacientes habían recibido previamente quimioterapia con base no antraciclínica; 13 de estos 19 respondieron al tratamiento, una proporción no significativamente diferente de la proporción de respuesta global (74%). Ninguno de los 2 pacientes que alcanzaron una respuesta completa en este estudio habían recibido quimioterapia anterior; ambos presentaban enfermedad cutánea y pulmonar inicial, que ya no fue más detectable por determinación clínica o radiográfica después de dos ciclos de quimioterapia.

**INDICACIONES Y USOS CLINICOS:**

Tratamiento de sarcoma de Kaposi asociada con el SIDA en pacientes con recuento de linfocitos inferior a 200 linfocitos/mm<sup>3</sup> y daño mucocutáneo o visceral extenso.

Tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de mama en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.

**Tratamiento en el cáncer de ovario recurrente, después de una quimioterapia basada en platino.**

**CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:**

Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y Lactancia:

Pacientes portadores de sarcoma de Kaposi y SIDA que puedan ser tratados eficazmente con interferón alfa sistémico o terapia local.

Advertencias

Es posible asumir que Doxorubicina liposomada pueda producir toxicidad cardíaca similar a la Doxorubicina.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.  
Doxorrubicina Clorhidrato

---

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 550 mg/m<sup>2</sup>.

Doxorubicina liposomada 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 liposomada 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 esta reacciones se resuelven en el transcurso de varias horas hasta un día, una vez que la perfusión se haya acabado.

Puede ocurrir severa mielosupresión.

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

**INTERACCIONES:**

No se han realizado estudios convencionales de interacción farmacológica con doxorubicina liposomada 2 mg/mL, 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 libre. Doxorubicina liposomada 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 cistitis 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.

**PRECAUCIONES EN EL USO:**

**Riesgo cardíaco:**

Se recomienda que todos los pacientes que reciban Doxorubicina liposomada 2 mg/mL se monitoricen de forma unitaria con ECG frecuentes.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

---

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 liposomada 2 mg/mL. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Ante esta posibilidad, deberá considerarse la biopsia endomiocárdica.

La fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (FEV), es el método más confiable para la evaluación de la función cardíaca. Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento y deben repetirse periódicamente durante el mismo. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Doxorubicina liposomada 2 mg/mL que exceda una dosis acumulada de 450 mg/m<sup>2</sup>.

Ante la posibilidad de una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de 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 pronósticamente relevante (por ejemplo < 45%) se recomienda la práctica de biopsias endomiocárdicas y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir en forma repentina, sin haberse presentado cambios previos en el ECG y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento.

Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización del funcionamiento cardíaco durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyección ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si un resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con Doxorubicina liposomada 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 liposomada 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 cardiotoxicas tales como

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.  
Doxorrubicina Clorhidrato

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

Mielosupresión:

Muchos pacientes tratados con Doxorubicina liposomada 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 50 mg/m<sup>2</sup>, la mielosupresión fue generalmente de leve a moderada, reversible, y no se asoció con episodios de infección neutropénica o sepsis.

Además, en un ensayo clínico controlado de Doxorubicina liposomada 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 liposomada 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 SKSIDA 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 liposomada 2 mg/mL y, como mínimo, antes de cada dosis de Doxorubicina liposomada.

No se ha observado en pacientes con cáncer de ovario mielosupresión grave persistente, aunque puede producir superinfección o hemorragia.

En estudios clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente al régimen bleomicina / vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con Doxorubicina liposomada 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 mielodisplasias 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 posológicos. Doxorubicina liposomada 2 mg/mL no deberá intercambiarse con otras formulaciones de Doxorubicina.

Se ha estudiado ampliamente la quimioterapia de combinación con Doxorubicina liposomada 2 mg/mL en poblaciones con tumores sólidos (ver Interacción con otros

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.  
Doxorrubicina Clorhidrato

medicamentos, sin embargo no se ha establecido la eficacia de la quimioterapia de combinación con Doxorubicina liposomada en el tratamiento del cáncer de ovario.

Reacciones asociadas a la perfusión: Ver Reacciones Adversas.

Pacientes diabéticos:

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

**REACCIONES ADVERSAS:**

Mutagenicidad y carcinogenicidad:

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

Toxicidad reproductiva:

Doxorrubicina 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:

Doxorrubicina liposomada 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 liposomada y durante los seis meses posteriores a la interrupción de la terapia con doxorubicina liposomada.

Lactancia:

Se desconoce si doxorubicina liposomada 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 liposomada, debido al potencial de reacciones adversas graves en

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
 Doxorubicina Clorhidrato

lactantes. Se recomienda que las mujeres infectadas con HIV no amamenten a su hijo bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del HIV.

**REACCIONES ADVERSAS**

Información sobre alteraciones hematológicas en pacientes con cáncer de ovario	
	% de pacientes con cáncer de ovario (N=373)
Leucopenia	
< 4.000/mm <sup>3</sup>	42,2
< 1.000/mm <sup>3</sup>	8,3
Apoyo G-CSF o GM-CSF	3,3
Neutropenia	
< 2.000/mm <sup>3</sup>	51,3
< 500/mm <sup>3</sup>	8,3
Neutropenia febril	0,3
Anemia	
< 10 g/dL	51,7
< 8 g/dL	25,0
Transfusión de heparinas	12,9
Epoetina alfa, apoyo	2,1
Trombocitopenia	
< 150.000/mm <sup>3</sup>	24,2
< 25.000/mm <sup>3</sup>	1,1
Tranfusiones de plaquetas *	1,4

Efectos adversos hematológicos informados en pacientes con cáncer de ovario

Hechos adversos no hematológicos relacionados con la droga informados en >=5% de las pacientes con cáncer de ovario	
Hecho adverso no hematológico	% de pacientes con cáncer de ovario (N=361)
Eritrodisestesia palmar-plantar	
Todos los grados	37,4
Grado 3 & 4	16,4
Estomatitis	
Todos los grados	37,4
Grado 3 & 4	7,7
Náuseas	
Todos los grados	37,7
Grado 3 & 4	4,2
Astenia	33,0
Vómitos	22,4
Rash	21,6
Alopecia	15,2
Constipación	12,7
Anorexia	11,9
Trastornos de membranas mucosas	11,6
Diarrea	10,0
Dolor abdominal	8,0
Parestesia	7,8
Dolor	7,2
Fiebre	6,9
Faringitis	5,5
Piel seca	5,5
Cefalea	5,3

Hechos adversos adicionales observados en pacientes con cáncer ovárico con dosis administradas cada 4 semanas.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
 Doxorubicina Clorhidrato

Incidencia 1% al 5%.

Organismo en su totalidad: reacción alérgica, escalofríos, infecciones, dolor de tórax, dolor de espalda, distensión abdominal, malestar.

Sistema digestivo. Dispepsia, moniliasis oral, ulceración en boca, esofagitis, disfagia.

Sistema metabólico y nutricional: edema periférico, deshidratación.

Sistema músculo esquelético: mialgia.

Sistema nervioso: somnolencia, vértigo, depresión, insomnio, ansiedad.

Sistema respiratorio: disnea, aumento de tos, rinitis.

Cutáneo: prurito, decoloración de la piel, trastorno cutáneo, rash vesículo-buloso, rash máculo-papilar, dermatitis exfoliativa, herpes zóster, sudoración.

Sentidos especiales: conjuntivitis, perversión del gusto.

Información de alteraciones hematológicas observadas en pacientes tratados con doxorubicina/liposomada por sarcoma de kaposi/SIDA.

Información hematológica en pacientes SIDA-SK		
	Pacientes SIDA-SK refractorios o intolerantes (n=74)	Total de pacientes con SIDA-SK (n=720)
Leucopenia		
> 4.000/mm3	65 (87,8%)	658 (91,4%)
> 1.000/mm3	7 (9,5%)	83 (11,5%)
Neutropenia		
< 2.000/mm3	57 (77,0%)	658 (91,4%)
< 500/mm3	8 (10,8%)	96 (13,3%)
Anemia		
< 10 g/dL	43 (58,1%)	399 (60,9%)
< 8 g/dL	12 (16,2%)	131 (18,2%)
Trombocitopenia		
< 150.000/mm3	45 (60,8%)	439 (60,9%)
< 25.000/mm3	1 (1,4%)	30 (4,2%)
Efectos adversos informados en >= 5% de pacientes con SIDA-SK.		

Información hematológica en pacientes SIDA-SK		
Hecho adverso	Pacientes SIDA-SK refractorios o intolerantes (n=74)	Total de pacientes con SIDA-SK (n=720)
Náuseas	14 (18,2%)	119 (16,9%)
Astenia	5 (6,5%)	70 (9,9%)
Fiebre	6 (7,8%)	64 (9,1%)
Alopecia	7 (9,1%)	63 (8,9%)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
 Doxorubicina Clorhidrato

Aumento de la fosfatasa alcalina	1 (1,3%)	55 (7,8%)
Vómitos	6 (7,8%)	55 (7,8%)
Anemia hipocrónica	4 (5,2%)	69 (9,8%)
Diarrea	4 (5,2%)	55 (7,8%)
Estomatitis	4 (5,2%)	48 (6,8%)
Moniliasis oral	1 (1,3%)	39 (5,5%)

Los siguientes adversos adicionales vistos en pacientes con SIDA-SK y que fueron considerados como relacionado con la medicación.

Incidencia del 1% al 5%.

Organismo en su totalidad: cefalea, dolor dorsal, infección, reacción alérgica, escalofríos.

Cardiovascular: dolor en tórax, hipotensión, taquicardia.

Cutáneo: herpes simple, rash, escozor.

Sistema digestivo: ulceración de la boca, glositis, constipación, estomatitis aftosa, anorexia, disfagia, dolor abdominal.

Hematológico: hemólisis, aumento del tiempo de protrombina.

Metabólico/Nutricional: Aumento de GPT, pérdida ponderal, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hiperglicemia.

Otros: Disnea, albuminuria, neumonía, retinitis, inestabilidad emocional, vértigo, somnolencia.

**SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:**

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, transfusiones de plaquetas y granulocitos y el tratamiento sintomático de la mucositis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

**DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGÍA):**

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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.  
Doxorrubicina Clorhidrato

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

Cáncer de ovario:

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

Para dosis < 90 mg: diluir Doxorubicina liposomada 2 mg/mL en 250 mL solución de glucosa al 5% (50 mg/mL).

Para dosis > 90 mg: diluir Doxorubicina liposomada 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 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 liposomada 2 mg/mL se pueden administrar después de un período de 60 minutos.

Para todos los pacientes:

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

No administrar Doxorubicina liposomada 2 mg/mL en forma de inyección en bolo o en solución sin diluir. Se recomienda que el gotero de Doxorubicina liposomada 2 mg/mL se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL) para conseguir una mayor dilución y reducir al máximo el riesgo de trombosis y extravasación. La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica.

No utilizar filtros en la línea de perfusión. No se debe administrar Doxorubicina liposomada 2 mg/mL por vía intramuscular o subcutánea (ver Instrucciones de uso, manipulación y eliminación).

Directivas de modificación de dosis:

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente con respecto a toxicidad. Hechos adversos tales como PPE, toxicidades hematológicas y estomatitis pueden ser manejado 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
 Doxorubicina Clorhidrato

Directivas para modificación de la dosis recomendada ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR	
Grado de toxicidad	Ajuste de la dosis
1 Eritema leve, tumefacción, o descamación que no interfiere con las actividades diarias.	Redosificar a menos que el paciente haya experimentado toxicidad previa de grado 3 ó 4. Si este fuera el caso, demore hasta 2 semanas y reduzca la dosis en un 25%. Volver a intervalo de dosis original.
2 Eritema, descamación, o tumefacción que interfiera, pero que no excluya actividades físicas normales; ampollas pequeñas o ulceraciones de diámetro inferior a 2 cm.	Demorar el dosaje hasta 2 semanas o hasta que se haya resuelto a Grado-1. Si después de 2 semanas no hay resolución, Doxorubicina liposomada 2 mg/mL debe ser discontinuado.
3 Ampollado, ulceraciones o tumefacciones que interfieran con la marcha o las actividades diarias, no puede usar ropa normal.	Demorar el dosaje hasta 2 semanas o hasta que se haya resuelto hasta grado 0-1. reducir la dosis en un 25% y retomar al intervalo de dosis original. Si después de 2 semanas no hay resolución Doxorubicina liposomada 2 mg/mL debe ser discontinuado.
4 Proceso difuso o local de complicaciones infecciosas, o un estado de confinamiento en cama.	Demorar el dosaje hasta 2 semanas o hasta la resolución a grado 0-1. reducir la dosis en un 25% y volver al intervalo de dosis original.

TOXICIDAD HEMATOLOGICA			
Grado	LEUCOCITOS	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 los leucocitos $\geq$ 1500 y plaquetas $\geq$ 75000; volver a dosificar sin reducción de dosis.
3	500 -- 999	25.000 < 50.000	Esperar hasta que los leucocitos $\geq$ 1500 y plaquetas $\geq$ 75000; volver a dosificar sin reducción de dosis.
4	< 500	< 25.000	Esperar hasta que los leucocitos $\geq$ 1500 y plaquetas $\geq$ 75000; volver a dosificar a una reducción de dosis en un 25% o continuar con dosis completa con soporte de citoquina.

ESTOMATITIS	
Grado de toxicidad	Ajuste de dosis
1 (úlceras indoloras, eritema o dolor leve)	Volver a dosificar a menos que el paciente haya experimentado toxicidad previa de Grado 3 ó 4. Si éste fuera el caso, demorar durante 2 semanas y reducir la dosis en un 25%. Volver al intervalo de la dosis original.
2 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Demorar el dosaje hasta por 2 semanas o hasta que haya vuelto al Grado 0-1. Si hasta después de 2 semanas no hay resolución, doxorubicina liposomada debe ser discontinuado.
3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Demorar el dosaje hasta por 2 semanas o hasta que haya vuelto al Grado 0-1. Reducir la dosis en un 25% y volver al intervalo de dosis original. Si después de 2 semanas no hay resolución, doxorubicina liposomada debe ser discontinuado.
4 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Demorar el dosaje hasta por 2 semanas o hasta que haya vuelto al Grado 0-1. Reducir la dosis en un 25% y retomar al intervalo de dosis original. Si después de 2 semanas no hay resolución, doxorubicina liposomada debe ser discontinuado.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de doxorubicina liposomada 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 liposomada 2 mg/mL en pacientes con

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.**  
Doxorrubicina Clorhidrato

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 liposomada 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 liposomada 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 liposomada 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 liposomada 2 mg/mL en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con Doxorubicina liposomada 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 liposomada 2 mg/mL.

Instrucciones para el uso:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
DOXOPEG SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE 20 mg/10 mL.  
Doxorrubicina Clorhidrato

No utilizar un material que muestre evidencias de precipitación o presencia de cualquier otra partícula.

Determinar la dosis de Doxorubicina liposomada 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 liposomada no contiene agentes conservadores ni bacteriostáticos.

Previo a la administración, diluir la dosis apropiada de Doxorubicina liposomada en 250 mL de Dextrosa al 5% en Agua.

El empleo de cualquier otro diluyente distinto a la Dextrosa al 5% en Agua para infusión, o la presencia de algún agente bacteriostático, como por ej. El alcohol bencílico, puede ocasionar la precipitación de Doxorubicina liposomada.

Se recomienda conectar la línea de infusión de Doxorubicina liposomada a través del orificio lateral de una infusión intravenosa de Dextrosa al 5% en Agua.

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

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

**PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 mL

**CONSERVACIÓN**

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

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

