



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Antraciclinas y sustancias relacionadas.

Código ATC: L01DB01.

3.1. Farmacodinamia

La doxorubicina clorhidrato 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.

3.2. Farmacocinética

La formulación liposomal pegilada de doxorubicina clorhidrato proporciona larga permanencia en la circulación sanguínea. Los liposomas pegilados contienen segmentos del polímero hidrofílico metoxipolietilenglicol (MPEG) unidos a su superficie. Estos grupos de MPEG lineal se extienden desde la superficie del liposoma creando una capa protectora que reduce las interacciones entre la membrana bifásica lipídica y los componentes del plasma. Esto permite que los liposomas de doxorubicina liposomal pegilada circulen durante períodos prolongados de tiempo por el flujo sanguíneo. Los liposomas pegilados son lo suficientemente pequeños (diámetro medio de aproximadamente 100 nm) como para que pasen intactos (extravasación) a través de los vasos sanguíneos defectuosos que riegan los tumores. La penetración de los liposomas pegilados desde los vasos sanguíneos y su entrada y acumulación en tumores, ha sido comprobada en ratones con tumores de carcinoma de colon C-26 y en ratones transgénicos con lesiones de tipo sarcoma de Kaposi (SK).

Los liposomas pegilados también tienen una matriz lipídica de baja permeabilidad y un sistema regulador acuoso interno que se combinan para mantener la doxorubicina clorhidrato encapsulada durante el tiempo de permanencia del liposoma en circulación. 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 presentó una farmacocinética lineal a dosis más bajas (10 mg/m² - 20 mg/m²). En el intervalo de

dosis de 10 mg/m² – 60 mg/m² doxorubicina liposomal pegilada presentó una farmacocinética no lineal.

La doxorubicina clorhidrato estándar presenta una distribución en tejido extensa (volumen de distribución de entre 700 a 1.100 L/m²) y un rápido aclaramiento de eliminación (de 24 a 73 L/h/m²). En contraste, el perfil farmacocinético de doxorubicina liposomal pegilada indica que doxorubicina liposomal pegilada se restringe principalmente al volumen de fluido vascular y que el aclaramiento de doxorubicina de la sangre depende del portador liposomal. La 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 de doxorubicina 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. Doxorubicina liposomal pegilada no deberá utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

3.3. Información preclínica 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 perfusiones 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 a la rata y el perro, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente relevantes. En el estudio en el perro, 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 perfusión intravenosa de larga duración.

Respuesta anafilactoide: Durante estudios toxicológicos con dosis repetidas en el perro, 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 hipotensora 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Mutagenicidad y carcinogenicidad: Aunque no se han realizado estudios con doxorubicina liposomal pegilada, la doxorubicina clorhidrato, el componente farmacológicamente activo de doxorubicina liposomal pegilada, 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 en el ratón tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentó hipospermia y pesos testiculares disminuidos en la rata 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 en el perro tras dosis repetidas de 1mg/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 en el mono. Se ha observado toxicidad renal en la rata y el conejo 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 de doxorubicina liposomal pegilada en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en el mono pueden no tener relevancia en la evaluación del riesgo para el paciente.

4. INDICACIONES

Tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA.

Tratamiento del cáncer de ovario refractario a la terapia estándar.

Tratamiento del cáncer metastásico de mama.

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recidiva o refractario a tratamiento, asociado con bortezomib.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA

20 mg/m², cada dos semanas.

Tratamiento del cáncer de ovario refractario a la terapia estándar

40 mg/m² cada cuatro semanas.

Tratamiento del cáncer metastásico de mama

45 mg/m² cada cuatro semanas y de acuerdo a esquema propuesto.

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recidiva o refractario a tratamiento, asociado con bortezomib

20 mg/m² por vía IV en los días 1 y 8 en ciclo de 21 días.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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 de 30 - 156 mL/min) demuestran que el aclaramiento de doxorubicina liposomal pegilada 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.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de doxorubicina liposomal pegilada determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse en base a la experiencia de los programas de ensayo clínico en mama y ovario de la siguiente forma: si al iniciar la terapia la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dL, la primera dosis se reduce en un 25%. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dL, la primera dosis se reduce en un 50%. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25% en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50% en la primera dosis, aumentar hasta el 75% de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Doxorubicina liposomal pegilada se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta 4 veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de doxorubicina liposomal pegilada, se debe evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Edad avanzada (≥ 65 años)

El análisis basado en la población demuestra que la edad, en el intervalo de 21 - 75 años, no altera significativamente la farmacocinética de doxorubicina liposomal pegilada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Doxorubicina liposomal pegilada se administra en forma de perfusión intravenosa. No administrar doxorubicina liposomal pegilada en forma de inyección en bolus o en solución sin diluir. Se recomienda que el gotero de doxorubicina liposomal pegilada se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL) para

conseguir una mayor dilución y reducir 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 liposomal pegilada por vía intramuscular o subcutánea.

Para dosis < 90 mg: diluir doxorubicina liposomal pegilada en 250 mL de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL). Para dosis \geq 90 mg: diluir doxorubicina liposomal pegilada en 500 mL de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL).

Cáncer de mama/Cáncer de ovario/Mieloma múltiple

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

En aquellos pacientes que experimenten una reacción a la perfusión, el método de perfusión se debe modificar de la siguiente manera: el 5% de la dosis total se debe perfundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de perfusión se puede entonces doblar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la perfusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de perfusión total de 90 minutos.

SK asociado a SIDA

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de cáncer de ovario ($\geq 5\%$)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Faringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estreñimiento, diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos.

Frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: EPP¹, alopecia, rash.

Frecuentes: Sequedad cutánea, de coloración de la piel.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, alteración de mucosas.

Frecuentes: Fiebre, dolor.

Reacciones adversas notificadas en ensayo clínico en mieloma múltiple (en combinación con bortezomib cada 3 semanas) ($\geq 5\%$)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Herpes simplex, herpes zoster.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Anemia, neutropenia, trombocitopenia.

Frecuentes: Leucopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia.

Frecuentes: Disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea.

Frecuentes: Neuropatía periférica, neuropatía, parestesia, polineuropatía, mareo, disgeusia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis.

Frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: EPP¹, rash.

Frecuentes: Sequedad cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor en extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, fatiga, pirexia.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Pérdida de peso.

Reacciones adversas observadas en pacientes con SK asociado a SIDA

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Moniliasis oral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, anemia, leucopenia.

Frecuentes: Trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo.

Poco frecuentes: Parestesia.

Trastornos oculares

Frecuentes: Retinitis.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Vasodilatación.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Alopecia, rash.

Poco frecuentes: Eritrodisestesia palmo-plantar (EPP).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fiebre, reacciones agudas asociadas a la perfusión.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Pérdida de peso.

Reacciones adversas identificadas durante la experiencia pos-comercialización con doxorubicina liposomal pegilada

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Muy raras: Neoplasias orales secundarias².

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.

¹ Eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome mano-pie).

² Se han notificado casos de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a doxorubicina liposomal pegilada durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de doxorubicina liposomal pegilada mayor de 720 mg/m²

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con doxorubicina liposomal pegilada, aunque se han realizado ensayos fase II en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos. Debe procederse con precaución cuando se administren de forma concomitante medicamentos que se sabe que interaccionan con doxorubicina clorhidrato estándar. Doxorubicina liposomal pegilada, 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 mama y de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observaron nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha notificado el agravamiento de la cistitis con hemorragia inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina con la doxorubicina clorhidrato estándar.

Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y regímenes posológicos, doxorubicina liposomal pegilada no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Toxicidad cardíaca

Se recomienda que todos los pacientes que reciban doxorubicina liposomal pegilada sean monitorizados de forma rutinaria con electrocardiogramas (ECG) frecuentes.

Cambios pasajeros en el ECG como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Si se produce este cambio, deberá considerarse la prueba más definitiva de daño miocárdico por antraciclinas, esto es, la 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 izquierda mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (MUGA). Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada y deben repetirse periódicamente



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

durante el tratamiento. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de doxorubicina liposomal pegilada que exceda de una dosis de antraciclina acumulada de por vida de 450 mg/m^2 .

Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización de la función cardíaca 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 el resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada se debe sopesar cuidadosamente 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 liposomal pegilada cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente.

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

Siempre que se sospeche 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 pronóstico relevante (por ejemplo, $< 45\%$), se puede considerar la práctica de una biopsia endomiocárdica y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de desarrollar un daño cardíaco irreversible.

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

Se deberá tener precaución con los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas. La dosis total de doxorubicina clorhidrato también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como otras 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 irradiación 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 liposomal pegilada presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad VIH preexistente o



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

numerosos tratamientos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea.

La mielosupresión grave persistente, puede producir superinfección o hemorragia.

Neoplasias hematológicas secundarias

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de provocar alteración del 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.

Neoplasias orales secundarias

Se han notificado casos muy raros de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a doxorubicina liposomal pegilada durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de doxorubicina liposomal pegilada mayor de 720 mg/m². Los casos de cáncer oral secundario fueron diagnosticados tanto, durante el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada como hasta 6 años después de la última dosis. Se debe explorar a los pacientes regularmente sobre la existencia de úlceras bucales o cualquier molestia bucal que pueda ser indicativo de cáncer oral secundario.

Reacciones asociadas a la perfusión

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

Para disminuir al máximo el riesgo de reacciones a la perfusión, se deberá administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto.

Pacientes diabéticos

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.2. Embarazo

Se cree que doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. 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 abandonar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada.

Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

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

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, al maní o a la soja.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosificación aguda de doxorubicina clorhidrato empeora los efectos tóxicos de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

10.2. Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis aguda del paciente intensamente mielosuprimido consiste en hospitalización, antibióticos, transfusiones de plaquetas y granulocitos y tratamiento sintomático de la mucositis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020