casos mortales. Si los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios tales como disnea, tos seca y fiebre, se debe suspender doxorubicina y examinar de inmediato al paciente. Si se confirma la EPI, se recomienda suspender doxorubicina y tratar al paciente adecuadamente.

Extravasación

Aunque muy raramente se ha notificado necrosis local tras la extravasación, doxorubicina liposomal se considera un agente irritante. Estudios en animales indican que la administración de doxorubicina clorhidrato como formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación.

Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema), se debe terminar inmediatamente la infusión y reanudarla en otra vena. Puede ser útil la aplicación de hielo sobre el lugar de la extravasación durante aproximadamente 30 minutos para aliviar la reacción local.

No se debe administrar doxorubicina liposomal por vía intramuscular o subcutánea.

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).

Advertencia sobre el excipiente Hidróxido de Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por ml, lo que lo hace esencialmente "libre de sodio".

Advertencia sobre el excipiente Sacarosa

Este medicamento contiene Sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, insuficiencia sacarosa-isomaltasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

Fertilidad

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

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres

Debido al potencial genotóxico de doxorubicina clorhidrato, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta ocho meses tras la última dosis de doxorubicina liposomal.

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

Embarazo

Se cree que doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, doxorubicina liposomal 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 doxorubicina liposomal. Se recomienda que las mujeres infectadas con VIH no amamanten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de doxorubicina liposomal 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

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Listado de reacciones adversas

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que se produjeron en pacientes que recibían doxorubicina liposomal para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple y SK asociado a SIDA. También se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, indicadas mediante [a][b].

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, en caso relevante, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con doxorubicina liposomal

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis Neumonía Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*i Infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus Infección por *Mycobacterium avium complex* Candidiasis Herpes zóster Infección urinaria Infección Infección de vías respiratorias altas Candidiasis oral Foliculitis Faringitis Nasofaringitis
	Poco frecuentes	Herpes simple Infección fúngica
	Raras	Infección oportunista (incluyendo *Aspergillus, Histoplasma, Isospora, Legionella, Microsporidium, Salmonella, Staphylococcus, Toxoplasma, Tuberculosis*)[a]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Leucemia mieloide aguda[b] Síndrome mielodisplásico[b] Neoplasia oral[b]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia Neutropenia Linfopenia
	Frecuentes	Anemia (incluyendo hipocrómica) Trombocitopenia Neutropenia febril
	Poco frecuentes	Pancitopenia Trombocitosis
	Raras	Insuficiencia medular
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad Reacción anafiláctica
	Raras	Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Caquexia Deshidratación Hipopotasemia Hiponatremia Hipocalcemia
	Poco frecuentes	Hiperpotasemia Hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Confusión Ansiedad Depresión Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica Neuropatía sensorial periférica Neuralgia Parestesia Hipoestesia Disgeusia Cefalea Letargo Mareos
	Poco frecuentes	Polineuropatía Convulsiones Síncope Disestesia Somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis
	Poco frecuentes	Visión borrosa Aumento de lagrimeo
	Raras	Retinitis
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Palpitaciones Paro cardiaco Insuficiencia cardiaca Insuficiencia cardiaca congestiva Cardiomiopatía Cardiotoxicidad
	Raras	Arritmia ventricular Bloqueo de rama derecha Trastorno de la conducción cardiaca Bloqueo auriculoventricular Cianosis
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión Hipotensión Enrojecimiento facial
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar Necrosis en el sitio de perfusión (incluyendo necrosis de partes blandas y necrosis cutánea) Flebitis Hipotensión ortostática
	Raras	Tromboflebitis Trombosis venosa Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea Disnea por esfuerzo Epistaxis Tos
	Poco frecuentes	Asma Molestias torácicas
	Raras	Anemia (incluyendo hipocrómica)
	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estomatitis Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento
	Frecuentes	Gastritis Estomatitis aftosa Ulceración en la boca Dispepsia Disfagia Esofagitis Dolor abdominal Dolor abdominal superior Dolor bucal Sequedad de boca
	Poco frecuentes	Flatulencia Gingivitis
	Raras	Glositis Ulceración en los labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar[a] Exantema (incluyendo eritematoso, maculopapuloso y papuloso)
	Frecuentes	Alopecia Exfoliación de la piel Ampollas Sequedad cutánea Eritema Prurito Hiperhidrosis Hiperpigmentación de la piel
	Poco frecuentes	Dermatitis Dermatitis exfoliativa Acné Úlceras cutáneas Dermatitis alérgica Urticaria Decoloración de la piel Petequias Pigmentación anormal Alteración en las uñas
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme Dermatitis ampollosa Queratosis liquenoide
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson[b]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético (incluyendo dolor musculoesquelético de pecho, dolor de espalda, dolor en las extremidades)
	Frecuentes	Espasmos musculares Mialgia Artralgia Dolor de huesos
	Poco frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Dolor mamario
	Raras	Infección vaginal Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia Fatiga
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión Dolor Dolor torácico Enfermedad similar a la gripe Escalofríos Mucositis Astenia Malestar general Edema Edema periférico
	Poco frecuentes	Extravasación en el lugar de administración Reacción en el punto de inyección Edema facial Hipertermia
	Raras	Alteración de las mucosas
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso.
	Poco frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Raras	Anomalías en la prueba de función hepática (incluyendo niveles elevados de bilirrubina en sangre, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) Niveles elevados de creatinina en sangre
Lesiones, intoxicación y complicaciones operatorias	Poco frecuentes	Fenómeno de reactivación por radioterapia[a]

[a] Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"
[b] Reacción adversa posterior a la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eritrodisestesia palmo-plantar:

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 41,3 % y 51,1 % en los ensayos clínicos de cáncer de ovario y de mama, respectivamente. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (grado 3) en el 16,3 % y 19,6 % de las pacientes. La notificación de reacciones adversas potencialmente mortales (grado 4) fue < 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (1,9 % y 10,8 %). Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de doxorubicina liposomal más bortezomib. Se notificó EPP de grado 3 en el 5 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4. La tasa de EPP fue sustancialmente menor en la población con SK-SIDA (1,3 % para todos los grados; 0,4 % para EPP de grado 3; ningún caso para EPP de grado 4).

Infecciones oportunistas:

En estudios clínicos con doxorubicina liposomal aparecieron frecuentemente reacciones adversas respiratorias que pueden estar relacionadas con infecciones oportunistas (IO) en la población afectada por SIDA. Las infecciones oportunistas se observaron en pacientes con SK tras la administración de doxorubicina liposomal, y se observan frecuentemente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por VIH. Las IO más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, citomegalovirus, herpes simple, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*i y *Mycobacterium avium complex*.

Toxicidad cardíaca:

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. Las biopsias endomiocárdicas de nueve de los diez pacientes con SK-SIDA que recibieron dosis acumuladas de doxorubicina liposomal mayores a 460 mg/m² demostraron ausencia de cardiomiopatía inducida por antraciclinas. La dosis recomendada de doxorubicina liposomal 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 doxorubicina liposomal durante 40 a 60 semanas.

Además, se realizaron biopsias endomiocárdicas en 8 pacientes con tumor sólido con dosis acumuladas de antraciclina de 509 mg/m² – 1.680 mg/m². El intervalo de las puntuaciones de cardiotoxicidad de Billingham fue de grados 0 - 1,5. Estos grados de afectación están de acuerdo con una toxicidad cardíaca leve o ausencia de ella.

En un ensayo pivotal fase III frente a doxorubicina, el 11,4 % de los pacientes aleatorizados (10 tratados con doxorubicina liposomal una dosis de 50 mg/m²/ciclo cada 4 semanas frente a 48 tratados con doxorubicina a una dosis de 60 mg/m²/cada 3 semanas) cumplieron los criterios de toxicidad cardíaca definidos en el protocolo durante el tratamiento y/o el seguimiento. Se definió la toxicidad cardíaca como una disminución en 20 puntos o más del valor basal si la FEVI en reposo permanecía en el rango normal o una disminución en 10 puntos o más si la FEVI llegaba a ser anormal (por debajo del límite inferior de la normalidad). Ninguno de los 10 pacientes tratados con doxorubicina liposomal que tuvieron toxicidad cardíaca, según los criterios de la FEVI, desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En contraste, 10 de los 48 pacientes tratados con doxorubicina que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

En pacientes con tumores sólidos, incluyendo un subgrupo de pacientes con cáncer de mama y de ovario, tratados a una dosis de 50 mg/m²/ciclo con dosis acumuladas de por vida de antraciclina hasta 1.532 mg/m², la incidencia de alteración cardíaca clínicamente significativa fue baja. De los 418 pacientes tratados con 50 mg/m²/ciclo de doxorubicina liposomal, y con una medida basal de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y por lo menos una medida de seguimiento evaluada mediante ventriculografía isotópica (MUGA), 88 pacientes recibieron una dosis acumulada de antraciclina > 400 mg/m², nivel de exposición asociado con un aumento del riesgo de toxicidad cardiovascular con doxorubicina convencional. Sólo 13 de estos 88 pacientes (15 %) presentaron una alteración en su FEVI clínicamente significativa, definida como un valor de FEVI menor del 45 % o una disminución de por lo menos 20 puntos respecto al basal. Además, sólo 1 paciente (dosis acumulada de antraciclina de 944 mg/m²), interrumpió el tratamiento del estudio por síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Fenómeno de reactivación por radioterapia:

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

SOBREDOSIS

La sobredosis aguda con doxorubicina clorhidrato 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, trasfusiones de plaquetas y granulocitos y el tratamiento sintomático de la mucositis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO Ó COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TEL.: 1722.

CONSERVACIÓN:

Los frascos ampolla sin abrir deben conservarse a temperaturas entre 2º C a 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 ser empleado de inmediato debe conservase entre 2º C a 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.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

Enero de 2024.

DOXO_LIPO_PROSP_EMA_V03

Fecha de última revisión local: Feb/2024

ELABORADO EN:
FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.
TITULAR:
FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.
Importa y representa en Uruguay:
Adium Uruguay S.A.

33828BA/000

DOXOPEG®
doxorubicina clorhidrato

2 mg/mL

Suspensión Inyectable Liposomada Pegilada
Vía INTRAVENOSA
Industria Paraguaya
Venta bajo receta profesional

FÓRMULA

Cada ml, contiene:

Doxorubicina clorhidrato	2,00mg
N (carbamoil-O metil-poli(etilenglicol 2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfatidil-etanolamina, sal sódica	
Fosfatidil Colina de Soja Hidrogenada	
Colesterol	
Sulfato de Amonio	
Sacarosa	
Histidina	
Ácido clorhídrico (ajuste pH)	c.s.p.
Hidróxido de sodio (ajuste pH)	c.s.p.
Agua para inyectable c.s.p.	1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, Agente citotóxico (antraciclinas y sustancias relacionadas).
Código ATC: L01DB01

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 formulación liposomal pegilada de doxorubicina clorhidrato tiene 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 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 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 presenta 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 presenta una farmacocinética no lineal.

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 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.
Doxorubicina liposomal pegilada no debería utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.
El aclaramiento intrínseco medio de doxorubicina en el intervalo de dosis de 10 mg/m² – 60 mg/m² fue 0,030 l/h/m² (intervalo 0,008 a 0,152 l/h/m²) y el volumen de distribución central medio fue 1,93 l/m2 (intervalo 0,96 – 3,85 l/m²) aproximándose al volumen plasmático. La vida media aparente osciló entre 24 – 231 horas, con una media de 73,9 horas.
Farmacocinética poblacional:
La farmacocinética de doxorubicina liposomal se evaluó en pacientes de 10 ensayos clínicos diferentes utilizando el enfoque de la farmacocinética poblacional. La descripción mejor de la farmacocinética de doxorubicina liposomal en el intervalo de dosis de 10 mg/m² fue el modelo no lineal bicompartimental con cinética de orden cero y eliminación de Michaelis-Menten. El aclaramiento intrínseco medio de doxorubicina liposomal fue 0,030 l/h/m² (intervalo 0,008 a 0,152 l/h/m²) y el volumen de distribución central medio fue 1,93 l/m² (intervalo 0,96 – 3,85 l/m²) aproximándose al volumen plasmático. La vida media aparente osciló entre 24 – 231 horas, con una media de 73,9 horas.
Pacientes con cáncer de mama:
La farmacocinética de doxorubicina liposomal determinada en 18 pacientes con carcinoma de mama fue similar a la farmacocinética determinada en la población más grande de 120 pacientes con varios cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,016 l/h/m² a 60 mg/m² (intervalo 0,008 - 0,027 l/h/m²), el volumen de distribución central medio fue 1,46 l/m² (intervalo 1,10 - 1,64 l/m²). La media de la vida media aparente fue 71,5 horas (intervalo 45,2 - 98,5 horas).
Pacientes con cáncer de ovario:
La farmacocinética de doxorubicina liposomal determinada en 11 pacientes con carcinoma ovárico fue similar a la farmacocinética determinada en una población más grande de 120 pacientes con diversos cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,021 l/h/m² (intervalo 0,009 – 0,041 l/h/m²), el volumen central medio de distribución fue 1,95 l/m² (intervalo 1,67 – 2,40 l/m²). La media de la vida media aparente fue 75,0 horas (intervalo 36,1 – 125 horas).
Pacientes con SK asociado a SIDA:
La farmacocinética plasmática de doxorubicina liposomal se evaluó en 23 pacientes con SK, que recibieron dosis únicas de 20 mg/m² en infusión de 30 minutos. La media de concentración plasmática máxima medida al final de la infusión de 30 minutos fue de 8,34 ± 0,49 µg/ml, la media del aclaramiento plasmático fue de 0,041 ± 0,004 l/h/m², la media del volumen de distribución fue de 2,72 ± 0,120 l/m², la media del AUC fue de 590,09 ± 58,7 µg/ml/h, la media de la vida media $t_{\frac{1}{2}\beta}$ fue 5,2 ± 1,4 horas y la media de la vida media λ_z 55,0 ± 4,8 horas.

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 es reducida comparada con los preparados de doxorubicina clorhidrato convencionales.
Toxicidad dérmica:
En estudios realizados tras la administración repetida de doxorubicina liposomal a la rata y el perro, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulceradas 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 anafiláctoide:
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 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 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, doxorubicina clorhidrato, es mutagénica y carcinogénica. 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 ≥ 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 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 HCl incluso menores. Como la valoración de la base de datos de seguridad después de la comercialización de doxorubicina liposomal en pacientes no ha sugerido responsabilidad significativa de doxorubicina liposomal en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en el mono pueden no tener relevancia en la evaluación del riesgo para el paciente.

INDICACIONES

En monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
Tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.
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.
Tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK) asociado con SIDA con recuentos bajos de CD4, (< 200 linfocitos CD$_4$/mm³) 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).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Doxorubicina liposomal sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo especializado en la administración de agentes citotóxicos.
Doxorubicina liposomal presenta propiedades farmacocinéticas que le son exclusivas, por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.
Posología
Cáncer de mama/ovario:
Doxorubicina liposomal 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:
Doxorubicina liposomal 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:
Doxorubicina liposomal 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 doxorubicina liposomal 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 de ovario (modificación del ciclo de tratamiento recomendado de 4 semanas): si estas toxicidades se producen en pacientes con SK asociado con SIDA, el ciclo de tratamiento recomendado de 2 a 3 semanas se puede modificar de una forma similar.
La tabla para la toxicidad hematológica (Tabla 3) proporciona la pauta seguida para el ajuste de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama o de ovario solamente. El ajuste de dosis en pacientes con SK-SIDA se proporciona a continuación en la Tabla 4.
Tabla 1: Eritrodisestesia palmo – plantar:

Grado de toxicidad en la valoración actual	Semana después a la dosis previa de doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfiera con las actividades diarias)	**Volver a administrar la dosis a menos que** el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	**Volver a administrar la dosis a menos que** el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	**Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas**
Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que 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 localizado 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 doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve)	**Volver a administrar la dosis a menos que** el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	**Volver a administrar la dosis a menos que** el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	**Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas** 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 ≥ 1.500 y plaquetas ≥ 75.000; volver a dosificar sin reducción de dosis.
3	500 - < 1000	25.000 - < 50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 y plaquetas ≥ 75.000; volver a dosificar sin reducción de dosis.
4	< 500	< 25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 y plaquetas ≥ 75.000; redisminuir 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 liposomal en combinación con bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de doxorubicina liposomal 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 liposomal 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 ≥ 38° C y recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/mm³	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4, reducir la siguiente dosis en un %25.	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/mm³ Hemoglobina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm³	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4 reducir la siguiente dosis en un 25% 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.
En pacientes con SK-SIDA tratados con doxorubicina liposomal, la toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se debe interrumpir de forma temporal el tratamiento con doxorubicina liposomal en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ y/o el recuento plaquetario < 50.000/mm³. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ se puede administrar G-CSF (o GM-CSF) en los ciclos posteriores como tratamiento concomitante para mantener el recuento sanguíneo.
Posología en poblaciones especiales
Insuficiencia hepática:
La farmacocinética de doxorubicina liposomal 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 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.
Doxorubicina liposomal 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 doxorubicina liposomal, se debe evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, (GOT-GPT) y fosfatasa alcalina y bilirrubina.
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 liposomal 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 doxorubicina liposomal.
Pacientes pediátricos:
La experiencia en niños es limitada. Doxorubicina liposomal 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 liposomal.
Forma de administración
Doxorubicina liposomal se administra en forma de infusión intravenosa. Ver "INSTRUCCIONES DE USO"
No se debe administrar doxorubicina liposomal en forma de inyección en bolo o en solución sin diluir.
Se recomienda que el goteo de doxorubicina liposomal 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 doxorubicina liposomal por vía intramuscular o subcutánea.
Para dosis < 90 mg: Diluir doxorubicina liposomal en 250 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml).
Para dosis ≥ 90 mg: Diluir doxorubicina liposomal en 500 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml).
Cáncer de mama/Cáncer de ovario/Mieloma múltiple:
Para reducir el riesgo de reacciones a la infusión, la dosis inicial se administra a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción, las infusiones posteriores de doxorubicina liposomal 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.
SK asociado a SIDA:
La dosis de doxorubicina liposomal 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 en 30 minutos.
Instrucciones de uso
NO UTILIZAR UN MATERIAL QUE MUESTRE EVIDENCIAS DE PRECIPITACION O PRESENCIA DE CUALQUIER OTRA PARTICULA.
Determinar la dosis de doxorubicina liposomal a administrar (en base a la dosis recomendada y a la superficie corporal del paciente). Cargar el volumen apropiado en una jeringa estéril. Observar una técnica estrictamente aséptica, dado que doxorubicina liposomal no contiene agentes conservadores ni bacteriostáticos.
Previo a la administración, diluir la dosis apropiada de doxorubicina liposomal 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 doxorubicina liposomal.
Se recomienda precaución al manejar la solución de doxorubicina liposomal. Es necesario el uso de guantes. Si doxorubicina liposomal entra en contacto con la piel o mucosas, lavar de inmediato y minuciosamente el área con agua y jabón.
Doxorubicina liposomal 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 interferon alfa sistémico o terapia local.

ADVERTENCIAS

Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y regímenes posológicos, doxorubicina liposomal no se debe utilizar de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.
Toxicidad cardiaca
Se recomienda que todos los pacientes que reciban doxorubicina liposomal 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 liposomal. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardiaca. 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 cardiacas 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 con doxorubicina liposomal y deben repetirse periódicamente 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 cardiaco 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 cardiaco asociado al tratamiento con doxorubicina liposomal se debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.
En los pacientes con enfermedad cardiaca que requiera tratamiento, sólo se administrará doxorubicina liposomal cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente.
Proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardiaca que reciban doxorubicina liposomal.
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 cardiaco irreversible.
La insuficiencia cardiaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir en forma repentina, sin haberse presentado cambios previos en el ECG y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento.
En los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas debe tenerse precaución.
La dosis total de doxorubicina clorhidrato también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como antraciclinas/antraquinonas o por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardiaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m² en pacientes con irritación mediastínica previa o en aquellos que reciban terapia con radiación concomitante.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede tener un inicio agudo, se ha observado en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluyendo cánceres de mama y de ovario (50 mg/m²) es similar al perfil de 20 mg/m² en pacientes con SK-SIDA.
Mielosupresión
Muchos pacientes tratados con doxorubicina liposomal 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 50mg/m² de doxorubicina liposomal, 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 liposomal 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 liposomal 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.
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 liposomal y, como mínimo, antes de cada dosis de doxorubicina liposomal.
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 liposomal.
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 liposomal. Sin embargo, 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 liposomal 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 morfología bucal sospechosa que indicativa de cáncer oral secundario.
Reacciones asociadas a la infusión
A los pocos minutos de iniciar la infusión de doxorubicina liposomal pueden producirse reacciones a la infusión graves. Estas pueden poner en peligro la vida, de tipo alérgico o anafiláctoide, con síntomas que incluyen asma, enrojecimiento facial, urticaria, dolor torácico, disnea, hipertensión, taquicardia, pirexia, 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 y rubefacción.
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.
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)
La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular. Este evento se observa generalmente en los pacientes que no pueden acceder a los dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en 1 - 2 semanas, y en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más.
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, estos tratamientos no se han evaluado en ensayos clínicos de fase 3.
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 calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos).
La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1 - 2 semanas.
Sin embargo, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede tener un inicio agudo, se ha observado en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluyendo el perfil de seguridad cardiaco para el régimen posológico recomendado para ambos