Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3667

BUENOS AIRES, 22 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007518-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOXOPEG / DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE INTRAVENOSA 2 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 50.582.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3667

Que a fojas 162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOXOPEG / DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE INTRAVENOSA 2 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 50.582 y Disposición Nº 7105/02, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 77 a 133.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7105/02 los prospectos autorizados por las fojas 77 a 95, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3667

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.582 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007518-12-1

DISPOSICIÓN Nº

nc 3667

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...3667... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.582 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOXOPEG / DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE INTRAVENOSA 2 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7105/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005005-02-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1200/04.-	Prospectos de fs. 77 a 133, corresponde desglosar de fs. 77 a 95.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.582 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 22 JUN 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-007518-12-1

DISPOSICIÓN Nº

nc 3667

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

DOXOPEG
DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA
Suspensión Inyectable Intravenosa 2 mg/ml

Industria Paraguaya **Venta Bajo Receta Archivada**

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada ml, contiene:

Doxorubicina Liposomal Pegilada	**2,00 mg**
N (carbamoil-O metil-polietilenglicol 2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfatidil-etanolamina, sal sódica	3,19 mg
Fosfatidil Colina de Soja Hidrogenada	9,58 mg
Colesterol	3,19 mg
Sulfato de Amonio	2,00 mg
Sacarosa (Isotonicidad)	c.s.p
Histidina	1,55 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml
Ácido clorhídrico (ajuste pH)	c.s.
Hidróxido de sodio (ajuste pH)	c.s.

DESCRIPCIÓN:

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

El contenido de cada frasco ampolla de Doxorubicina liposomal pegilada es de 10 ml de suspensión de liposomas que contienen 20 mg de Clorhidrato de Doxorubicina y 25 ml de suspensión de liposomas que contienen 50 mg de Clorhidrato de Doxorubicina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásica.

Código ATC: **L01D B01**

FARMACOLOGÍA:

La Doxorubicina es una antraciclina, un antibiótico citostático activo contra una gran variedad de neoplasias que incluyen al Sarcoma de Kaposi, mama, linfomas, gástrico, células transicionales, de vejiga, ovario, etc.

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

La Doxorubicina liposomal pegilada ha demostrado que puede inhibir el crecimiento de las células del Sarcoma de Kaposi tanto *in vitro* como *in vivo*. El uso de los cultivos de células del Sarcoma de Kaposi es más sensible a Doxorubicina liposomal pegilada que el de los cultivos de monocitos normales o células endoteliales del músculo liso.

Se cree que el mecanismo de acción de la Doxorubicina está relacionado con su capacidad de ligar el DNA e inhibir la síntesis del ácido nucleico. Los estudios de estructura celular han demostrado su rápida penetración celular y combinación con la cromatina perinuclear, una rápida inhibición de la actividad mitótica y síntesis del ácido nucleico, y una inducción de la mutagénesis y aberraciones cromosómicas. La Doxorubicina liposomal pegilada está encapsulada en liposomas de larga duración. Los liposomas son vesículas microscópicas compuestas de una doble capa de fosfolípidos capaces de encapsular drogas activas. Estos liposomas contienen un derivado polietilenglicolmetilado, que los protege contra la detección del sistema de fagocitosis mononuclear (SFM) y aumenta su tiempo de circulación en la sangre.

Los liposomas tienen una vida media aproximada de 55 horas en humanos. Son estables en sangre, y la medición directa de Doxorubicina liposomal pegilada evidencia que por lo menos un 90% de la droga continúa encapsulada en liposomas durante la circulación sanguínea.

Es posible que debido a su pequeño tamaño (aprox. 100 nm) y a su persistencia en la circulación, los liposomas de acción prolongada son capaces de penetrar en la circulación alterada y comprometida de los tumores. Esta hipótesis está demostrada por estudios realizados con liposomas que contienen oro coloidal y que pueden ser visualizados al microscopio. La evidencia de penetración de liposomas a partir de vasos sanguíneos y su entrada y acumulación en los tumores ha sido observada en ratones con carcinoma C-26 de colon y en ratones transgénicos con lesiones parecidas al Sarcoma de Kaposi. Una vez que los liposomas se distribuyen en el compartimento tisular, la Doxorubicina encapsulada se hace disponible. El exacto mecanismo de liberación no es del todo conocido.

FARMACOCINÉTICA:

El volumen de distribución es de 2,7 a 2,8 litros por m^2 de superficie corporal, para dosis de 20 mg y 10 mg/m^2 de superficie corporal respectivamente.

Durante la circulación el 90% de la Doxorubicina liposomal pegilada permanece encapsulada. Esta circulación está representada por una gran área debajo de la curva(AUC) 277 y 590 mcg por ml por hora para dosis de 10 y 20 mg/m^2 respectivamente

La unión a las proteínas plasmáticas de Doxorubicina liposomal pegilada no ha sido determinada; sin embargo el componente activo, la Doxorubicina se liga a los tejidos en un 70%.

El metabolito mayor de la Doxorubicina es el doxorubicinol, después de la administración de 10 a 20 mg/m^2 de Doxorubicina liposomal pegilada el

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

doxorubicinol fue detectado en plasma a muy bajos niveles (0,8 a 26,2 nanogramos por ml).

Los metabolitos de Doxorubicina incluyendo los derivados sulfato y los conjugados glucurónicos de los 7-deoxiaglicones, fueron detectados en pequeñas cantidades en la orina.

La vida media en una primera fase es de 4,7 y 5,2 horas para dosis de 10 y 20 mg/m^2 respectivamente, en una segunda fase es de 52,3 y 55' hora para dosis de 10 y 20 mg/m^2 respectivamente.

La concentración pico es de 4,1 y 8,3 mcg/ml para dosis de 10 y 20 mg/m^2 respectivamente.

La eliminación es renal, el clearance de la Doxorubicina liposomal pegilada es más lento que la eliminación de la Doxorubicina libre con un promedio de 0,041 y 0,056 litros por hora por metro cuadrado de superficie corporal (l x h / m^2) para dosis de 20 mg y 10 mg respectivamente.

La eliminación de la Doxorubicina liposomal pegilada es más lenta que la eliminación de la Doxorubicina libre; 5,5% de la dosis inyectada de Doxorubicina liposomal pegilada fue recuperada en la orina después de 72 hs comparada con el 11% de una dosis de Doxorubicina libre inyectada después de 24 hs.

INDICACIONES:

1. El tratamiento del carcinoma metastático de ovario, en pacientes con enfermedad que es refractaria a regímenes quimioterapéuticos con base de paclitaxel y platino.

2. El tratamiento de sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA en pacientes con enfermedad que ha progresado (recuentos bajos de CD4, < 200 linfocitos CD4/mm^3 y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral) que hayan recibido quimioterapia combinada previa (que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar u otra antraciclina) o en pacientes que no toleran dicha terapia.

3. Tratamiento de pacientes con carcinoma metastático de mama para los cuales una monoterapia de antraciclinas esté indicada, e inclusive en aquellos en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.

4. Tratamiento del mieloma múltiple asociado a Bortezomib en pacientes que no han recibido previamente Bortezomib y han recibido al menos una terapia previa.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.
Embarazo y Lactancia:

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Doxorubicina liposomal pegilada 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 liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 50mg/m^2 una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Cáncer de mama metastático:
Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m^2 una vez cada 4 semanas, mientras la enfermedad no prospere y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Mieloma múltiple:
Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 30 mg/m^2 a pasar en una hora, el día 4, después de Bortezomib que es administrado a dosis de 1,3 mg/m^2 en bolo en los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas.

Para dosis $\leq$90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en 250 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Para dosis >90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilada 2mg/ml en 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Para reducir al máximo el riesgo de reacciones a la infusión, la dosis inicial debe ser administrada a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las infusiones posteriores de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se pueden administrar durante un período de 60 minutos.

Sarcoma de Kaposi asociado con SIDA:
Doxorubicina liposomal pegilada 2mg/ml se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m^2 cada dos a tres semanas. Evitar intervalos de tiempo menores a 10 días ya que no se pueden excluir ni la acumulación del medicamento ni el incremento de toxicidad. Con el fin de alcanzar una respuesta terapéutica se recomienda tratar a los pacientes durante dos a tres meses. Continuar el tratamiento según sea necesario para mantener la respuesta terapéutica.
La dosis de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se diluye en 250 ml de solución glucosada al 5% (50 mg/ml) y se administra mediante infusión intravenosa en 30 minutos.

Para todos los pacientes:

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Ante la aparición de 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.

No administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en forma de inyección en *bolo* o en solución sin diluir. Se recomienda que el gotero de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se conecte lateralmente a una infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución y reducir al máximo el riesgo de 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 pegilada 2 mg/ml por vía intramuscular o subcutánea (ver Instrucciones de uso, manipulación y eliminación).

Instrucciones para la modificación de dosis:
Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente con respecto a toxicidad. Hechos adversos tales como eritrodisestesia palmo plantar EPP, toxicidades hematológicas y estomatitis pueden ser manejadas por demoras y ajustes de la dosis. Posteriormente a la aparición de un hecho adverso, la dosis debe ser ajustada o demorada como es descripta en las tablas siguientes. Una vez reducida la dosis, no debe ser aumentada con posterioridad.

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 local que cause complicaciones infecciosas o postración u hospitalización)	**Esperar una semana adicional**	**Esperar una semana adicional**	**Retirada del tratamiento del paciente**

TOXICIDAD HEMATOLOGICA			
Grado	**Recuento absoluto de neutrófilos**	**Plaquetas**	**Modificación**
1	1500 - 1900	75.000 - 150.000	Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis.
2	1000 - < 1500	50.000 - <75.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥ 75000; volver a dosificar sin reducción de dosis.

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

3	500 - < 1000	25.000 - <50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥ 75000; volver a dosificar sin reducción de dosis.
4	<500	< 25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥ 75000; redisminuir la dosis en un 25% o continuar con dosis completa con la ayuda de un factor de crecimiento.

ESTOMATITIS			
Grado de Toxicidad en la Valoración Actual	**Semana después a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal**		
	Semana 4	**Semana 5**	**Semana 6**
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**

AJUSTES POSOLÓGICOS DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO CON DOXORUBICINA Y BORTEZOMIB - 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 la ficha técnica o el resumen de las características del producto bortezomib.

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

La Farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse en

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

base a la experiencia del programa de ensayo clínico en ovario de la siguiente forma: al inicio de la terapia, si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 – 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25%. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50%. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25% en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50% en la primera dosis, aumentar hasta el 75% de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta cuatro veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, (GOT-GPT) fosfatasa alcalina y bilirrubina.

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

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

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

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

INSTRUCCIONES PARA EL USO:

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

Determinar la dosis de Doxorubicina liposomal pegilada a administrar (en base a la dosis recomendada y a la superficie corporal del paciente). Cargar el volumen apropiado en una jeringa estéril. Observar una técnica estrictamente aséptica, dado que Doxorubicina liposomal pegilada no contiene agentes conservadores ni bacteriostáticos.

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Previo a la administración, diluir la dosis apropiada de Doxorubicina liposomal pegilada en 250 ml de Dextrosa al 5%.

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

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

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

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

INCOMPATIBILIDADES: NO MEZCLAR CON OTROS FARMACOS.

ADVERTENCIAS:

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

Esta toxicidad puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva grave que no responde a las medidas terapéuticas habituales. Esta puede presentarse cuando la dosis total de Doxorubicina se acerca a 550mg/m^2.

Doxorubicina liposomal pegilada puede ser administrada a pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular, pero solamente si el beneficio sobrepasa el riesgo para el paciente.

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

Puede ocurrir severa mielosupresión.

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

PRECAUCIONES:

Riesgo cardíaco:

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Se recomienda que todos los pacientes que reciban Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se monitoricen de forma unitaria con ECG frecuentes. Cambios pasajeros en el ECG como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad 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 liposomal pegilada 2 mg/ml que exceda una dosis acumulada de 450 mg/m^2.

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 liposomal pegilada 2 mg/ml se debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg / ml sólo cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente y proceder con precaución.

En los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas debe tenerse precaución. La dosis total de Doxorubicina clorhidrato también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como antraciclinas/antraquinonas o, por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m^2 en pacientes con irritación mediastínica previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Mielosupresión:
Muchos pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad HIV preexistentes o numerosos tratamientos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea. En pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50mg/m^2, la mielosupresión fue generalmente de leve a moderada, reversible, y no se asoció con episodios de infección neutropénica o sepsis. Además, en un ensayo clínico controlado de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml frente a topotecan, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en los pacientes con cáncer de ovario tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml que en el grupo de tratamiento con topotecan. A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de dosis parece ser la mielosupresión. Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberá llevar a cabo recuentos sanguíneos frecuentes durante el transcurso del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml y, como mínimo, antes de cada dosis de Doxorubicina liposomal pegilada.

No se ha observado en pacientes con cáncer de ovario mielosupresión grave persistente, aunque puede producir 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 pegilada 2 mg/ml. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han comunicado 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 liposomal pegilada 2 mg/ml no deberá intercambiarse con otras formulaciones de Doxorubicina.

Se ha estudiado ampliamente la quimioterapia de combinación con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en poblaciones con tumores sólidos *(ver Interacción con otros medicamentos*, sin embargo no se ha establecido la eficacia de la quimioterapia de combinación con Doxorubicina liposomal pegilada en el tratamiento del cáncer de ovario.

Reacciones asociadas a la infusión:
Ver Reacciones Adversas.

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

INTERACCIONES:

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

No se han realizado estudios convencionales de interacción farmacológica con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, aunque se han realizado estudios en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos. Debe procederse con precaución en el empleo concomitante de medicamentos de los que se conozca que hay interacciones con Doxorubicina libre. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, al igual que otros preparados de Doxorubicina clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluido el cáncer de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observan nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agravamiento de la 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.

TERATOGÉNESIS, CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

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

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

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml es embriotóxico en la rata y abortivo en el conejo. La teratogenicidad no se puede descartar. No existe experiencia en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración a mujeres embarazadas. Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras ellas o sus parejas estén recibiendo Doxorubicina liposomal pegilada y durante los seis meses posteriores a la interrupción de la terapia con Doxorubicina liposomal pegilada.

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

REACCIONES ADVERSAS:

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario (50 mg/m^2 cada 4 semanas) fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 44,0 % - 46,1 %. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (Grado III) entre un 17 % y un 19,5 % de las mismas. La notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (Grado IV) constituyó menos de un 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (3,7 % - 7,0 %). La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular y aparece generalmente tras dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en una o dos semanas aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. La piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de EPP. Sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP, que pueden iniciarse de 4 a 7 días después de comenzar del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1 - 2 semanas. No obstante, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento. También se notificaron frecuentemente en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama/ovario casos de estomatitis/mucositis y náuseas, mientras que en el Programa de SK-SIDA (20 mg/m^2 cada 2 semanas), la reacción adversa más frecuente fue la mielosupresión (principalmente leucopenia). Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml más bortezomib. Se notificó EPP de Grado 3 en el 5 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (relacionadas con el medicamento y derivadas del tratamiento) con el tratamiento combinado (Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml + bortezomib) fueron náuseas (40 %), diarrea (35 %), neutropenia (33 %), trombocitopenia (29 %), vómitos (28 %), fatiga (27 %), y estreñimiento (22 %).

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos en cáncer de mama (50 mg/m2 cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente Muy Frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco Frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100) CIOMS III			
Reacciones adversas por sistemas	**Cáncer de Mama Todos los Grados n=254 (≥ 5 %)**	**Cáncer de Mama Grados III/IV n=254 (≥ 5 %)**	**Cáncer de Mama n=404 (1-5 %) no notificados previamente en ensayos clínicos**
Infecciones e infestaciones Frecuentes Poco frecuentes	Faringitis	Faringitis	Foliculitis, infección fúngica, herpes febril (no herpético), infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia,	Leucopenia, anemia	Trombocitopenia

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Poco frecuentes	trombocitopenia	Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes Frecuentes	Anorexia	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Poco frecuentes	Parestesia Somnolencia	Parestesia	Neuropatía periférica
Trastornos oculares Frecuentes			Lagrimeo, visión borrosa
Trastornos cardiacos Frecuentes			Arritmia ventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Náuseas, estomatitis, vómitos Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, ulceración en la boca	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, estomatitis Ulceración en la boca, estreñimiento, vómitos	Dolor de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	EPP*, alopecia, rash Sequedad cutánea, decoloración de la piel, pigmentación anormal, eritema	EPP* Rash Pigmentación anormal, eritema	Erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes			Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor músculo esquelético
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes			Dolor de mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Astenia, fatiga, mucositis Debilidad, fiebre, dolor	Astenia, mucositis Fatiga, debilidad, dolor	Edema, edema en las piernas

* Eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome palmo-plantar)

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos de cáncer de ovario (50 mg/m2 cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente Muy Frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco Frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100) **CIOMS III**			
Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de Ovario Todos los grados n=512 (≥ 5 %)	Cáncer de Ovario Grados III/IV n=512 (≥ 5 %)	Cáncer de Ovario n=512 (1-5 %)

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Infecciones e infestaciones Frecuentes Poco frecuentes	Faringitis	 Faringitis	Infección, moniliasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes Frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia, anemia, trombocitopenia	 Anemia hipocrómica
Trastornos del sistema inmunológico Frecuentes			Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Anorexia	 Anorexia	 Deshidratación, caquexia
Trastornos psiquiátricos Frecuentes			Ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Poco frecuentes	Parestesia, somnolencia	 Parestesia, somnolencia	Cefalea, mareo, neuropatía, hipertonía
Trastornos oculares Frecuentes			Conjuntivitits
Trastornos cardiacos Frecuentes			Trastorno cardiovascular
Trastornos vasculares Frecuentes			Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes			Disnea, aumento de la tos
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	 Estreñimiento, diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca	 Náuseas, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, diarrea Estreñimiento, dispepsia, ulceración en la boca	 Ulceración en la boca, esofagitis, náuseas y vómitos, gastritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy Frecuentes Frecuentes	 EPP*, alopecia, rash Sequedad cutánea, decoloración de la piel	 EPP* Alopecia, rash	 Rash vesiculo-bulloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculo-papular, sudoración, acné, úlcera cutánea
Trastornos músculo			

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

esqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes			Dolor de espalda, mialgia
Trastornos renales y urinarios Frecuentes			Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes			Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	 Astenia, alteración de las mucosas Fiebre, dolor	 Astenia, alteración de las mucosas, dolor Fiebre	 Escalofríos, dolor torácico, malestar general, edema periférico
Exploraciones complementarias Frecuentes			Pérdida de peso

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

Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento Notificadas en un Ensayo Clínico en Mieloma Múltiple (Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml 30 mg/m2 en combinación con bortezomib cada 3 semanas) por Gravedad, Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA y Término Preferente Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100) **CIOMS III**			
Reacciones adversas por sistemas	Todos los Grados n=318 (≥ 5 %)	Grados III/IV** n=318 (≥ 5 %)	Todos los Grados n=318 (1-5 %)
Infecciones e infestaciones Frecuentes	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes Frecuentes	Anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia, trombocitopenia Leucopenia, anemia,	Neutropenia febril, linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Anorexia Disminución del apetito	Anorexia Disminución del apetito	Deshidratación, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos Frecuentes	Insomnio		Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea Neuropatía periférica, neuropatía, parestesia, polineuropatía, mareos, disgeusia	Neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía	Letargia, hipoestesia, síncope, disestesia

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Poco frecuentes		Cefalea, neuropatía sensorial periférica, parestesia, mareo	
Trastornos oculares Frecuentes			Conjuntivitits
Trastornos vasculares Frecuentes			Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial, hipertensión, flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes Poco frecuentes	Disnea	 Disnea	Tos, epistaxis, disnea por esfuerzo
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis Dolor abdominal, dispepsia	 Náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis Estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia	 Dolor abdominal superior, ulceración en la boca, boca seca, disfagia, estomatitis aftosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	EPP*, rash Sequedad cutánea	 EPP* Rash	 Prurito, rash papular, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación de la piel, petequias, alopecia, erupción por medicamentos
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes	Dolor en extremidades		Artralgia, mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor músculo esquelético, dolor músculo esquelético de pecho
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes			Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Astenia, fatiga, pirexia	 Astenia, fatiga Pirexia	 Edema periférico, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia
Exploraciones complementarias Frecuentes	Pérdida de peso		Elevación de la aspartato aminotransferasa, disminución de la fracción de eyección,

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

			aumento de la creatinina sérica, aumento de alanina aminotransferasa

* Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie).
** Las reacciones adversas de grado 3/4 se basan en las reacciones adversas de todos los niveles de gravedad con una incidencia global ≥ 5 % (ver las reacciones adversas mencionadas en la primera columna).

Programa de SK-SIDA: Ensayos clínicos en pacientes con SK-SIDA tratados con 20 mg/m2 de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml muestran que la mielosupresión fue la reacción adversa más frecuente que se consideró relacionada con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, apareciendo muy frecuentemente (en aproximadamente la mitad de los pacientes).
La leucopenia es la reacción adversa más frecuente experimentada con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en esta población; también se han observado neutropenia, anemia y trombocitopenia. Estos acontecimientos pueden ocurrir al principio del tratamiento. La toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se deberá interrumpir de forma temporal el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm^3 y/o el recuento plaquetario < 50.000/mm^3. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm3 puede administrarse G-CSF (ó GM-CSF) en los ciclos posteriores como terapia concomitante para mantener el recuento sanguíneo. La toxicidad hematológica en los pacientes con cáncer de ovario es menos severa que la observada en el SK-SIDA.
En estudios clínicos con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml aparecieron frecuentemente reacciones adversas respiratorias que pueden estar relacionadas con infecciones oportunistas en la población afectada de SIDA. Las infecciones oportunistas (IO) se observaron en pacientes con SK tras la administración de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml y se observan de forma frecuente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por VIH. Las IO más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, citomegalovirus, herpes simplex, neumonía por *Pneumocystis carinii* y el complejo mycobacterium avium.

Las reacciones adversas observadas en pacientes con SK-SIDA según las categorías de frecuencia CIOMS III (Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100)) fueron las siguientes:
Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: moniliasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy frecuentes: neutropenia, anemia, leucopenia
Frecuentes: trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuentes: anorexia
Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuentes: confusión
Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: mareo
Poco frecuentes: parestesia
Trastornos oculares:
Frecuentes: retinitis
Trastornos vasculares:
Frecuentes: vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: náuseas
Frecuentes: diarrea, estomatitis, vómitos, ulceración en la boca, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, náuseas y vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: alopecia, rash
Poco frecuentes: eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: astenia, fiebre, reacciones agudas asociadas a la infusión
Exploraciones complementarias:
Frecuentes: pérdida de peso.

Otras reacciones adversas observadas menos frecuentemente (< 5 %) incluyeron reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas. Después de la comercialización, se han notificado raramente casos de erupción bullosa.

Se han notificado frecuentemente (≥ 5 %) alteraciones significativas de las pruebas clínicas de laboratorio entre las que se incluyen incrementos en la fosfatasa alcalina, AST y bilirrubina; se creía que estas reacciones estaban relacionadas con la enfermedad subyacente y no con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml.

De forma menos frecuente (< 5 %) se han notificado disminuciones en los niveles de hemoglobina y en el número de plaquetas.

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

SOBREDOSIFICACION Y TRATAMIENTO:

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

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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 % para Infusión Intravenosa, la solución diluida de doxorubicina debe utilizarse inmediatamente. El producto diluido que no va ser empleado de inmediato debe conservase entre 2° C y 8° C durante no más de 24 horas. Los frascos ampolla utilizados parcialmente deben descartarse.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml.
Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 25 ml.

Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NR. 50582

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre calles 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Cármen y Don Bosco, Fernando de La Mora, Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.).

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728