



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-98221841-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-98221841-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOXPLAX / CLORHIDRATO DE DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAVENOSO, CLORHIDRATO DE DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADO 20 mg/10 ml; aprobado por Certificado N° 56.026.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOXPLAX / CLORHIDRATO DE DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAVENOSO, CLORHIDRATO DE DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADO 20 mg/10 ml; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2024-53147857-APN-DERM#ANMAT – IF-2024-53143630-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-53148002-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-53148234-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.026, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-98221841-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.06.03 18:20:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.03 18:20:33 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

Doxplax®

**Clorhidrato de Doxorubicina Liposomal pegilado 20 mg
Inyectable intravenoso**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina	20,00 mg
<u>Componentes del liposoma</u>	
N-(Carbonil-Metoxi-Polietilenglicol2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina Sódica	31.9 mg
Fosfatidil colina de soja Hidrogenada	95.8 mg
Colesterol	31.9 mg
Sulfato de Amonio	20.0 mg
Histidina	0.9 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 6-7
Sacarosa	1000.0 mg
Agua para inyectables c.s.p.	10,0 ml

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar los viales en heladera, de 2°C a 8°C. Evítese el congelamiento. El congelamiento prolongado de los productos farmacéuticos liposomales puede afectarlos.

PRESENTACIÓN

Frasco ampolla conteniendo 10 ml

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos oncológicos”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.026

LABORATORIO LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

Elaborado en: Av. Gral. Villegas N°1.320/1510, localidad de San Justo, Partido de la
Matanza, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: febrero 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-98221841- LKM - Rotulo secundario - Certificado N56.026

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 12:01:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 12:01:31 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

Doxplax®

**Clorhidrato de Doxorubicina Liposomal pegilado 20 mg
Inyectable intravenoso**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina	20,00 mg
Excipientes	c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar los viales en heladera, de 2°C a 8°C. Evítese el congelamiento. El congelamiento prolongado de los productos farmacéuticos liposomales puede afectarlos.

PRESENTACIÓN

Frasco ampolla conteniendo 10 ml

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.026

LABORATORIO LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

Elaborado en: Av. Gral. Villegas N°1.320/1510, localidad de San Justo, Partido de la Matanza, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

Fecha última revisión: febrero 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-98221841- LKM - Rotulo primario - Certificado N56.026

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 12:05:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 12:05:46 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Doxplax®

Clorhidrato de Doxorubicina Liposomal pegilado 20 mg

Inyectable intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina	20,00 mg
<u>Componentes del liposomal</u>	
N-(Carbonil-Metoxi-Polietilenglicol2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina Sódica	31.9 mg
Fosfatidil colina de soja Hidrogenada	95.8 mg
Colesterol	31.9 mg
Sulfato de Amonio	20.0 mg
Histidina	0.9 mg
Hidróxido de Sodio	csp
Sacarosa	1000.0 mg
Agua para inyectables csp	10.0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Código ATC

L01DB

INDICACIONES

Cáncer de mama metastásico

Doxplax® (clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilado inyectable) está indicado en monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico, donde se registra mayor riesgo cardíaco.

Mieloma múltiple

Doxplax® en combinación con Bortezomib está indicado en el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que han recibido al menos una terapia previa y que hayan recibido o que no puedan recibir trasplante de médula ósea.

Cáncer de ovario

Doxplax[®] está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de ovario, que experimentaron progresión de la enfermedad o recidivaron después de una quimioterapia a base de platino.

Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA

Doxplax[®] está indicado para el tratamiento del Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD4 (<200 linfocitos CD4/mm³) y enfermedades extensiva mucocutánea o visceral.

Es posible utilizar Doxplax[®] como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a SIDA cuando la enfermedad haya avanzado 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) que experimentaron progresión de la enfermedad después de una quimioterapia combinada o en pacientes que no toleraron esa terapia.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

La sustancia activa es el Clorhidrato de Doxorubicina. Se considera que el mecanismo de acción del Clorhidrato de Doxorubicina está relacionado con su habilidad para unir el ADN e inhibir la síntesis del ácido nucleico. Los estudios de la estructura celular demostraron una penetración celular rápida y la fijación de la cromatina perinuclear, la inhibición de la actividad mitótica y la síntesis del ácido nucleico, y la inducción de la mutagénesis y las aberraciones cromosómicas.

La Doxorubicina liposomal es el Clorhidrato de Doxorubicina encapsulado en liposomas de circulación prolongada. Los liposomas son vesículas microscópicas compuestas de un fosfolípido bicapa que son capaces de encapsular sustancias activas. Los liposomas de Doxplax[®] están formulados con metoxipolietilenglicol (MPEG) injertado en la superficie, un proceso que con frecuencia se denomina pegilación, para proteger a los liposomas de la detección del sistema mononuclear del fagocito (MPS) y para aumentar el tiempo de circulación en la sangre.

Tiene una vida media en humanos de aproximadamente 55 horas. Son estables en la sangre, y las mediciones directas de la Doxorubicina liposomal muestran que al menos el 90% del fármaco (el ensayo usado no puede cuantificar menos de un 5-10% de Doxorubicina libre) se mantiene encapsulado en liposomas durante la circulación.

Se hacen hipótesis de que, debido a su tamaño pequeño (ca.100 nm) y la persistencia en la circulación, los liposomas pegilados de Doxorubicina son capaces de penetrar la vasculatura tumoral alterada y frecuentemente comprometida. Esta hipótesis es sustentada por estudios usando liposomas coloidales conteniendo oro, los que se pueden

visualizar microscópicamente. Se observó evidencia de la penetración de los liposomas desde los vasos, y su entrada y acumulación en los tumores en los ratones con carcinoma de colon C-26 y en ratones transgénicos con lesiones parecidas al sarcoma de Kaposi. Una vez que los liposomas alcanzan el compartimiento tisular, el Clorhidrato de Doxorubicina encapsulado pasa a estar disponible. Se desconoce el mecanismo exacto de liberación.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Según estudios clínicos publicados en pacientes con Sarcoma de Kaposi, el Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilado exhibió una farmacocinética lineal en el rango de 10 a 20 mg/m². La excreción del fármaco se produjo en dos etapas luego de la administración de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada, con una primera fase relativamente corta ([ap] 5 horas) y una segunda fase prolongada ([ap] 55 horas) que representó la mayoría del área bajo la curva (AUC).

Se informa que la farmacocinética de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada con una dosis de 50 mg/m² no es lineal. Con esta dosis, se espera que la vida media de eliminación de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada sea mayor y la depuración menor comparada con una dosis de 20 mg/m². Por lo tanto, se espera que la exposición (AUC) sea más que proporcional con una dosis de 50 mg/m² cuando se la compara con dosis menores.

Distribución

A diferencia de la farmacocinética de la Doxorubicina, que exhibe un gran volumen de distribución, con un rango de 700 a 1100 l/m², el menor volumen de distribución en estado de equilibrio de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada demuestra que Doxorubicina Liposomal está confinado mayormente al volumen del líquido vascular. No se determinó la unión a las proteínas plasmáticas de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada; la unión a las proteínas plasmáticas de la Doxorubicina es de alrededor de un 70%.

Metabolismo

Se detectaron concentraciones muy bajas de Doxorubicinol, el principal metabolito de la Doxorubicina (rango: de 0,8 a 26,2 ng/ml), en el plasma de los pacientes que recibieron 10 ó 20 mg/m² de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada.

Excreción

La depuración plasmática de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada fue lenta, con un valor promedio de depuración de 0,041 l/h/m² luego de una dosis de 20 mg/m². Esto es distinto de lo que ocurre con la Doxorubicina, que exhibe un valor de depuración plasmática en un rango de 24 a 35 l/h/m².

Debido a su depuración más lenta, el AUC de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada, que representa principalmente la circulación de la doxorubicina encapsulada con liposomas, es mayor en aproximadamente dos o tres órdenes de magnitud que el AUC para una dosis similar del clorhidrato de doxorubicina convencional, tal se informa en los textos.

Distribución tisular

En estudios publicados se obtuvieron biopsias de las lesiones del Sarcoma de Kaposi y piel normal después de la infusión de 20 mg/m² de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada durante 48 y 96 horas. La concentración de Doxorubicina liposomal pegilada en las lesiones de SK (Sarcoma de Kaposi) alcanzó una mediana 19 veces mayor (rango, 3-53) en comparación con la de la piel normal a las 48 horas postratamiento. No obstante, esto no se corrigió por diferencias probables en el contenido de la sangre entre las lesiones del SK y la piel normal. El índice corregido puede encontrarse entre 1 y 22 veces. Por lo tanto, llegan concentraciones mayores de Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada a las lesiones del SK que a la piel normal.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Doxplax[®] (Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada inyectable) presenta unas propiedades farmacocinéticas particulares por lo que no se debe utilizar de manera intercambiable con otras formulaciones de hidrocloreuro de doxorubicina.

Pacientes con cáncer de ovario

Doxplax[®] (Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada inyectable) debe administrarse por vía intravenosa con dosis de 50 mg/m² (equivalente a Clorhidrato de Doxorubicina) con una velocidad inicial de 1 mg/minuto para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión. Si no se observan efectos adversos relacionados con la infusión, la velocidad de infusión puede incrementarse para completar la administración del fármaco en una hora. El paciente debe recibir la dosis una vez cada 4 semanas, durante tanto tiempo como no se observe progresión de la enfermedad ni evidencias de cardiotoxicidad, y mientras siga tolerando el tratamiento. Se recomienda un mínimo de 4 ciclos debido a que la mediana de tiempo hasta la respuesta en los estudios clínicos fue de 4 meses. Para controlar los efectos adversos como el EPP, la estomatitis o la hematoxicidad la dosis deberá reducirse o postergarse. Se debe considerar el tratamiento previo o el uso concomitante de antieméticos.

Pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA

Doxplax[®] debe administrarse por vía intravenosa con dosis de 20 mg/m². Debe aplicarse una velocidad inicial de 1 mg/minuto para minimizar el riesgo de reacciones a la

infusión. Si no se observan eventos adversos relacionados con la infusión, se deberá aumentar la velocidad de la infusión hasta completar la administración del fármaco en el transcurso de una hora. La dosis debe repetirse una vez cada tres semanas, mientras el paciente responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento por lo menos por dos o tres meses con el fin de alcanzar una respuesta terapéutica.

Cáncer de mama metastásico

Doxplax[®] debe administrarse por vía IV a dosis de 50 mg/m² una vez cada cuatro semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente tolere el tratamiento.

Mieloma múltiple

Doxplax[®] debe administrarse en dosis de 30 mg/m² mediante una perfusión de 1 hora de duración de manera inmediata después de la perfusión de Bortezomib en el día 4 de un régimen de 3 semanas de Bortezomib.

El régimen de Bortezomib consiste en la administración de dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas. La dosis se repite mientras el paciente responda de manera satisfactoria y tolere el tratamiento. La administración de Doxplax[®] y Bortezomib en el día 4 del régimen se puede retrasar hasta 48 horas según indicación por parte del médico tratante. Las dosis de Bortezomib deberán administrarse de manera separada por un intervalo de 72 hs.

General

No administrar como inyección en bolo o una solución sin diluir. Una infusión rápida puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la infusión.

Cada vial de 10 ml contiene 20 mg de Clorhidrato de Doxorubicina con una concentración de 2 mg/ml.

No se recomienda mezclar Doxplax[®] con otros fármacos hasta que no estén disponibles datos específicos de compatibilidad.

Doxplax[®] debe considerarse un irritante y deben tomarse precauciones para evitar extravasación. Con la administración intravenosa de Doxplax[®], puede presentarse extravasación con o sin una sensación acompañante de escozor o ardor, incluso si la sangre retorna bien al aspirarla con la aguja de la infusión. Si se presentan signos o síntomas de extravasación, deberá interrumpirse la infusión de inmediato y reiniciarse en otra vena.

Para aliviar la reacción local puede ser útil aplicar hielo durante aproximadamente 30 minutos en el lugar de la extravasación. **Doxplax[®] no debe administrarse por vía intramuscular o subcutánea.**

Si el paciente llegara a padecer de signos o síntomas precoces de la reacción a la perfusión interrumpir de manera inmediata la perfusión, proceder al tratamiento sintomático y reanudar a una menor velocidad.

Pautas para la modificación de la dosis

Doxplax[®] muestra una farmacocinética no lineal con dosis de 50 mg/m²; por consiguiente, los ajustes de la dosis pueden provocar un cambio mayor no proporcional en la concentración plasmática y la exposición al fármaco. Se deberá monitorear atentamente a los pacientes para detectar cualquier signo de toxicidad. Los eventos adversos como el EPP, la toxicidad hematológica y la estomatitis deben controlarse mediante retrasos y ajustes de la dosis. Luego de la primera aparición de un evento adverso grado 2 o mayor, la dosis debe ajustarse o retrasarse como se describe en las tablas siguientes. Una vez que se redujo la dosis, ya no se debe volver a aumentar.

Tabla 1. ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR

	Semana después a la dosis previa de Doxplax [®]		
Grado de toxicidad en la Valoración Actual	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 o 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 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional.	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas.
Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que interfiera, pero que no imposibilite las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 3 (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiera al caminar o con las actividades diarias normales; no poder llevar la ropa habitual)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente
Grado 4 (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración u hospitalización)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente

Tabla 2. ESTOMATITIS

	Semana después a la dosis previa de DOXPAX		
Grado de toxicidad en la Valoración Actual	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 toxicidad cutánea de Grado 3 o 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 o 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 el paciente 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 el paciente 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 HEMATOLOGICA (RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTROFILOS O PLAQUETAS) – MANEJO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA O DE OVARIO.

Grado	Recuento absoluto de neutrófilos	Plaquetas	Modificación
Grado 1	1.500 - 1.900	75.000-150.000	Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis
Grado 2	1.000 - <1.500	50.000 - <75.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 y las plaquetas ≥ 75.000 ; volver a administrar la dosis sin reducción de la misma.
Grado 3	500 - < 1.000	25.000 - <50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de

			neutrófilos ≥ 1.500 y las plaquetas ≥ 75.000 volver a administrar la dosis sin reducción de la misma.
Grado 4	<500	<25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 y las plaquetas ≥ 75.000 ; disminuir la dosis en un 25% o continuar la dosis completa con la ayuda de factor de crecimiento.

En los pacientes con mieloma múltiple que reciben tratamiento con Doxplax® en combinación con Bortezomib que presentan EPP o estomatitis, la dosis de Doxplax® se modifica tal como se describe en las tablas 1 y 2 anteriores. La siguiente tabla muestra la posología que se siguió en otras modificaciones de dosis durante un ensayo clínico para el tratamiento de pacientes que padecían mieloma múltiple y que recibieron tratamiento combinado de Doxorubicina liposomal y Bortezomib.

AJUSTE POSOLOGICOS DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL Y BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE.

Estado del paciente	Doxorrubicina liposomal	Bortezomib
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4, reducir la siguiente dosis en un 25%	Reducir la siguiente dosis en un 25%
En cualquier día de administración de medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario $< 25.000/\text{mm}^3$, Hemoglobina $< 8\text{g/dl}$. Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	Si es antes de 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 o 4 relacionada con el	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir la dosis en un 25%	No administrar la dosis hasta que se recupere un Grado < 2 y reducir todas

medicamento	todas las dosis posteriores.	las dosis posteriores en un 25%.
Dolor neuropático o neuropatía periférica	No se requieren ajustes posológicos	Ver prospecto de Bortezomib.

Pacientes con insuficiencia de la función hepática

Existe una limitada experiencia clínica en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática con Doxorubicina liposomal. Basándose en la experiencia obtenida con el Clorhidrato de Doxorubicina, se recomienda reducir la primera dosis de Doxorubicina liposomal si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 a 3,0 mg/dl en un 25% y si es > 3 mg/dl administrar la mitad de la dosis.

Preparación para la administración intravenosa

Las dosis de Doxplax[®] de hasta 90 ml deben diluirse en 250 ml de solución para inyección de dextrosa al 5%, antes de la administración. Las dosis de Doxplax[®] que excedan los 90 ml deben diluirse en 500 ml de solución para inyección de dextrosa al 5%, antes de la administración. Debe observarse estrictamente una técnica aséptica ya que Doxplax[®] no incluye agentes conservantes o bacteriostáticos.

Doxplax[®] diluido debe conservarse en heladera, de 2°C a 8°C, y administrarse dentro de las 24 horas.

Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.

No utilizar guías con filtros incorporados.

No mezclar con otros fármacos.

No utilizar otro diluyente que no sea solución para inyección de dextrosa al 5%.

No use ningún agente bacteriostático, como el alcohol bencílico.

Doxplax[®] no es una solución transparente sino una suspensión liposomal roja y traslúcida.

Los medicamentos parenterales deben someterse a inspección visual para descartar la presencia de materia sólida y de cambios de color antes de su administración, cuando la solución y el envase lo permitan. No utilizar si hay evidencias de precipitación o si presenta partículas extrañas.

Debe evitarse la purga rápida de la línea de infusión.

Procedimiento adecuado para la manipulación y la destrucción

Se debe obrar con precaución al manipular y preparar Doxplax[®].

Se exige el uso de guantes.

Si Doxplax[®] entra en contacto con la piel o la mucosa, lavar a fondo inmediatamente con agua y jabón.

Doxplax[®] debe considerarse un irritante y deben tomarse precauciones para evitar extravasación. Con la administración intravenosa de Doxplax[®], puede presentarse extravasación con o sin una sensación acompañante de escozor o ardor, incluso si la sangre retorna bien en la aspiración de la aguja de la infusión. Si se presentan signos o síntomas de extravasación, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Doxplax[®] no debe administrarse por vía intramuscular o subcutánea.

Doxplax[®] debe manipularse y desecharse de manera similar a otros medicamentos oncológicos. Existen varias pautas sobre este tema.

Doxplax[®] no debe utilizarse después de la fecha de caducidad.

Si observa evidencia de precipitación o presencia de partículas extrañas no utilice este medicamento.

CONTRAINDICACIONES

Doxplax[®] (Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada inyectable) está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a fórmulas convencionales de Clorhidrato de Doxorubicina o a componentes de Doxplax[®].

Doxplax[®] está contraindicado durante la lactancia.

ADVERTENCIAS

Cardiotoxicidad

Se debe prestar especial atención al daño miocárdico que puede asociarse a las dosis acumuladas de Clorhidrato de Doxorubicina. Se puede presentar una insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo con el uso de Doxorubicina, particularmente en pacientes que recibieron una dosis acumulada total de doxorubicina que exceda del límite actualmente recomendado de 550 mg/m². Se considera obligatoria la evaluación de la función ventricular izquierda antes de cada administración adicional de Doxplax[®] que exceda de una dosis de antraciclina acumulada de por vida de 450mg/m². Dosis menores (400 mg/m²) parecen causar insuficiencia cardíaca en pacientes que recibieron radioterapia en el área del mediastino o una terapia concomitante con otros agentes potencialmente cardiotóxicos como la Ciclofosfamida.

Se debe obrar con cautela en los pacientes que reciben otras antraciclinas, y se deberá tener en cuenta cualquier terapia previa o concomitante con otras antraciclinas o compuestos relacionados (ejemplo: 5-fluorouracilo) al administrar la dosis total de Clorhidrato de Doxorubicina. Después de suspender la terapia con antraciclinas puede observarse insuficiencia cardíaca congestiva o cardiomiopatía. Sólo se les debe administrar Doxplax[®] a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular cuando los posibles beneficios del tratamiento justifiquen el riesgo.

Se deberá vigilar estrechamente la función cardíaca en los pacientes tratados con Doxplax[®]. La prueba más contundente para detectar una lesión miocárdica producida

por las antraciclinas es la biopsia endomiocárdica. Antes y durante la terapia con antraciclinas se deben utilizar métodos para monitorear la función cardíaca, como la ecocardiografía para la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda o la ventriculografía isotópica de esfuerzo. Estas se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyección ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si los resultados de una prueba indica una posible lesión cardíaca asociada a la terapia con Doxplax[®], se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento en relación al riesgo de una lesión del miocardio. Modificaciones esporádicas en el electrocardiograma como el aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con Doxplax[®] (Doxorrubicina liposomal). No obstante, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. En el caso que se produzca este cambio, se deberá considerar realizar una biopsia endomiocárdica, la prueba más definitiva de daño miocárdico por antraciclinas.

En los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, sólo se administrará Doxplax[®] cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente. Se debe proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban Doxplax[®].

Cuando la fracción de eyección ventricular izquierda haya disminuido 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 %), esto es, una cardiomiopatía, se puede considerar la práctica de una biopsia endomiocárdica y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de desarrollar un daño cardíaco irreversible.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir de forma inminente, sin haberse presentado modificaciones previas en el electrocardiograma y además puede ocurrir varias semanas después de la interrupción del tratamiento.

El perfil de seguridad cardíaco para el régimen posológico recomendado para ambos cánceres de mama y de ovario (50mg/m²) es similar al perfil de 20 mg/m² en pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA.

Mielosupresión

Según estudios publicados en pacientes con cáncer de ovario recidivante, por lo general la mielosupresión fue moderada y reversible. En los tres estudios de grupo único, el evento adverso hematológico más frecuente fue anemia (52,6%), seguida por leucopenia (Recuento de hematíes < 4000 mm³; 42,2%), trombocitopenia (24,2%), y neutropenia [Recuento absoluto de neutrófilos < 1000] (19,0%). En el estudio de distribución aleatoria, el evento adverso hematológico más frecuente fue anemia (40,2%), seguida por leucopenia (Recuento de hematíes < 4000 mm³; 36,8%), neutropenia [Recuento absoluto de neutrófilos < 1000] (35,1%) y trombocitopenia (13,0%).

En pacientes con cáncer de ovario recidivante, el 4,6% recibió G-CSF (or GM-CSF) para apoyar sus recuentos sanguíneos.

Para los pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA que con frecuencia presentan mielosupresión inicial debido a factores como su enfermedad por el VIH o los medicamentos concomitantes, la mielosupresión parece ser un evento adverso limitante de la dosis a la dosis recomendada de 20 mg/m².

El evento adverso experimentado en esta población con mayor frecuencia es la leucopenia; también puede presentarse anemia y trombocitopenia. Se observó sepsis en el 5% de los pacientes; en el 0,7% de los pacientes el evento fue considerado posible o probablemente relacionado a Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada. Once pacientes (1,6%) abandonaron el estudio debido a supresión de la médula ósea o neutropenia.

En todos los pacientes, es necesario un cuidadoso monitoreo hematológico durante el uso de Doxorubicina liposomal de forma periódica, debido a su potencial para suprimir la médula ósea, incluyendo los recuentos de glóbulos blancos, neutrófilos, plaquetas, y hemoglobina/hematocrito durante el transcurso del tratamiento y como mínimo, antes de cada dosis de Doxplax[®].

Con el régimen posológico recomendado, la leucopenia normalmente es pasajera. La hematotoxicidad puede hacer necesaria la reducción, el retraso o la supresión de la de la terapia con Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada. La mielosupresión grave persistente puede causar una sobreinfección, fiebre neutropénica o hemorragia. El desarrollo de sepsis con neutropenia provocó la suspensión del tratamiento y, en casos raros, la muerte.

El Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada puede potenciar la toxicidad de otras terapias oncológicas. En particular, la hematotoxicidad puede ser más grave cuando Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada se administra en combinación con otros agentes que causan supresión medular.

Diferentes estudios clínicos controlados en pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA frente al régimen bleomicina / vincristina, las infecciones oportunistas fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron doxorubicina liposomal. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Neoplasias hematológicas secundarias

Se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas en pacientes que recibieron tratamiento combinado con Doxorubicina, u otros agentes antineoplásicos capaces de alterar el ADN. Por lo que es importante mantener a los pacientes bajo supervisión hematológica tratado con Doxorubicina.

Neoplasias orales secundarias

Se han notificado en pacientes que han sido tratados por más de un año o que recibieron una dosis acumulada de Doxorubicina liposomal mayor de $720\text{mg}/\text{m}^2$ casos muy raros de cáncer oral secundario. Estos mismos fueron diagnosticados durante el tratamiento, como también hasta 6 años después de la última dosis. Se debe explorar a los pacientes regularmente sobre la aparición tanto de úlceras bucales como de cualquier molestia bucal que puede ser indicativo de cáncer oral secundario.

Reacciones a la infusión

Según estudios publicados de cáncer de ovario de distribución aleatoria se informaron reacciones graves relacionadas con la infusión en el 7,1% de los pacientes tratados con Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada. Estas reacciones se caracterizaron por uno o más de los siguientes síntomas: alergia, hipertensión, eritema, disnea, edema facial, cefalea, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, opresión en pecho y garganta, fiebre, taquicardia, prurito, exantema, cianosis, síncope, broncospasmo, asma, apnea e/o hipotensión. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en el transcurso de varias horas o hasta un día después de finalizada la infusión. En algunos pacientes, la reacción se resolvió disminuyendo la velocidad de la infusión. En este estudio, 0,8% de los pacientes abandonaron debido a reacciones relacionadas con la infusión. El 0,9% pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA y el 1,7% de los pacientes con tumores sólidos abandonaron la terapia con Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada debido a reacciones relacionadas con la infusión.

Se reportaron reacciones alérgicas/anafilácticas a la infusión, graves y algunas veces fatales o que amenazaron la vida. Muy raramente se han observado convulsiones. Se debe contar con medicamentos para uso inmediato para tratar tales reacciones, así como equipos de emergencia.

La mayoría de los eventos relacionados con la infusión se produjeron durante la primera infusión. En la mayoría de los pacientes el tratamiento se puede reanudar después de que todos los síntomas se hayan resuelto, sin recurrencia.

No se informaron reacciones similares con la doxorubicina convencional y presumiblemente las mismas se deben a una reacción a los liposomas de Doxorubicina liposomal o a uno de sus componentes de superficie.

La velocidad inicial de la infusión para ayudar a minimizar el riesgo de reacciones debe ser 1 mg/minuto.

Eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)

En el estudio aleatorio, el 50,6% de los pacientes tratados con Doxorubicina liposomal en dosis de $50\text{mg}/\text{m}^2$ cada 4 semanas experimentó EPP (desarrolló erupciones cutáneas palmo-plantares caracterizadas por edema, dolor, eritema y, en algunos pacientes, descamación de la piel en las manos y los pies), el 23,8% de los pacientes informaron

eventos de EPP de grado 3 ó 4. El 4,2% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a EPP u otra toxicidad cutánea.

De los pacientes evaluados con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA tratados con Doxorubicina liposomal en dosis de 20 mg/m², el 3,4% desarrollaron EPP, 0,9% de los cuales abandonaron el tratamiento.

Por lo general, se detectó EPP luego de 2 ó 3 ciclos de tratamiento, aunque puede presentarse antes. En la mayoría de los pacientes la reacción es leve y se resuelve en una o dos semanas, por lo que no es necesario un retraso prolongado de la terapia. Sin embargo, es posible que sea necesario ajustar la dosis para controlar la EPP. La reacción en algunos pacientes puede ser grave y debilitante, y puede ser necesario abandonar el tratamiento.

Embarazo categoría D

Doxorubicina liposomal pueden causar daño fetal si se administra a mujeres durante la gestación. Doxorubicina liposomal es embriotóxico con dosis de 1 mg/kg/día en las ratas y, es embriotóxico y abortivo con dosis de 0,5 mg/kg/día en conejos (ambas dosis son alrededor de un octavo de la dosis humana de 50 mg/m² en una base mg/m²), según estudios publicados. La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de las muertes embriofetales y una reducción en el tamaño de la camada viva.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se va a usar Doxorubicina liposomal durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante la terapia, se deberá informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. Si el embarazo se produce en los primeros meses después del tratamiento con Doxorubicina liposomal, se deberá tener en cuenta la vida media prolongada del fármaco. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Doxplax[®] y hasta ocho meses tras la última dosis.

Potenciación de la toxicidad

El Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilada puede potenciar la toxicidad de otras terapias oncológicas. Se informó exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por Ciclofosfamida y aumento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina con la forma convencional del Clorhidrato de Doxorubicina. Se informó un aumento de la toxicidad inducida por la radiación al miocardio, las mucosas, la piel y el hígado por la administración del Clorhidrato de Doxorubicina.

Efectos en el sitio de la inyección

Doxplax[®] no es un vesicante, pero debe considerarse un irritante y deben tomarse precauciones para evitar extravasación. Muy raramente se han notificado necrosis local. Con la administración intravenosa de Doxplax[®], puede presentarse extravasación con o

sin una sensación acompañante de escozor o ardor, incluso si la sangre retorna bien en la aspiración de la aguja de la infusión. Si se presentan signos o síntomas de extravasación, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Para aliviar la reacción local puede ser útil aplicar hielo durante aproximadamente 30 minutos en el lugar de la extravasación. **Doxplax® no debe administrarse por vía intramuscular o subcutánea.**

Insuficiencia hepática

La Doxorubicina se elimina principalmente por el hígado. Por lo tanto, la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia de la función hepática. Se recomienda realizar una evaluación de la función hepática antes de la administración de Doxorubicina liposomal mediante pruebas convencionales de laboratorio clínico como SGOT (aspartato aminotransferasa), SGPT (alanino aminotransferasa), fosfatasa alcalina y bilirrubina.

PRECAUCIONES

General

Los pacientes tratados con Doxplax® deben ser monitoreados por un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos contra el cáncer. La mayoría de los eventos adversos se pueden controlar con una reducción o un retraso de la dosis.

Análisis de laboratorio

Se deben realizar con frecuencia, y como mínimo antes de cada dosis de Doxplax®, recuentos completos de sangre, incluyendo recuentos de trombocitos.

Interacciones farmacológicas

No se recomienda que Doxplax® se mezcle con otros fármacos hasta que no se disponga de datos de compatibilidad específicos. Doxorubicina liposomal puede interactuar con fármacos conocidos por interactuar con la fórmula convencional de Clorhidrato de Doxorubicina. Se debe tener cuidado cuando se administre conjuntamente al mismo momento cualquier otro medicamento citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se informó leucemia mielogénica secundaria grave en pacientes tratados con inhibidores de la topoisomerasa tipo II, incluyendo las antraciclinas.

A pesar de que no se realizaron estudios con Doxorubicina liposomal, según estudios publicados, el Clorhidrato de Doxorubicina y los compuestos relacionados mostraron tener propiedades mutagénicas y carcinogénicas cuando se ensayaron en modelos experimentales.

Se recomienda a los hombres que eviten ser padres y además que utilicen métodos anticonceptivos mientras están en tratamiento con Doxplax® y durante los seis meses posteriores a su finalización.

Embarazo

Embarazo categoría D (consultar **ADVERTENCIAS**).

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos, incluyendo las antraciclinas, se excretan en la leche materna y debido al potencial para que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes debidas al Doxorubicina liposomal, se deberá suspender la lactancia antes de administrar este fármaco a las madres que están amamantando.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Doxorubicina liposomal en los pacientes pediátricos.

Radioterapia

Con la administración de Doxorubicina liposomal pegilada reaparecieron reacciones en la piel debidas a la radioterapia previa.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente cansado o somnoliento como consecuencia del tratamiento con Doxplax® (Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilado inyectable)

REACCIONES ADVERSAS

Pacientes con cáncer de ovario

La tabla muestra los eventos adversos hematológicos del estudio aleatorio de Doxorubicina liposomal comparados con los del Topotecán.

Datos hematológicos del estudio aleatorio en pacientes con cáncer de ovario

	Pacientes tratados con DOXORRUBICINA LIPOSOMAL (n = 239)	Pacientes tratados con Topotecán (n = 235)
Neutropenia 500 - < 1000/mm ³	19 (7,9%)	33 (14,0%)
<500/mm ³	10 (4,2%)	146 (62,1%)
Anemia		

6,5 - < 8 g/dl	13 (5,4%)	59 (25,1%)
< 6,5 g/dl	1 (0,4%)	10 (4,3%)
Trombocitopenia		
10.000 - < 50.000/mm ³	3 (1,3%)	40 (17,0%)
<10.000/mm ³	0 (0,0%)	40 (17,0%)

Efectos adversos adicionales:

Incidencia de 1% al 10%.

Cardiovasculares: vasodilatación, taquicardia, tromboflebitis profunda, hipotensión, palidez, paro cardíaco.

Digestivos: moniliasis oral, úlceras bucales, boca seca, gingivitis, esofagitis, disfagia, flatulencia, hemorragia rectal, íleo, agrandamiento del abdomen, ascitis.

Hemáticos y linfáticos: equimosis.

Metabólicos y nutricionales: deshidratación, pérdida de peso, hiperbilirrubinemia, hipopotasemia, hipercalcemia, edema, caquexia, hiperglucemia, hiponatremia.

Osteomusculares: mialgia, artralgia, fractura espontánea.

Nerviosos: somnolencia, mareos, depresión, insomnio, ansiedad, confusión, neuropatía, hipertensión, agitación, neuralgia, neuritis periférica, vértigo.

Respiratorios: rinitis, neumonía, efusión pleural, sinusitis, apnea, epistaxis.

Piel y faneras: prurito, pigmentación cutánea, exantema vesiculo-buloso, exantema maculopapular, dermatitis exfoliativa, herpes zoster, transpiración, piel seca, herpes simple, dermatitis micótica, furunculosis, acné.

Sentidos especiales: conjuntivitis, alteración del gusto, sequedad ocular, dolor de oídos.

Urinarios: Infección del tracto urinario, disuria, leucorrea, frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, incontinencia urinaria, urgencia urinaria, moniliasis vaginal, hemorragia vaginal, dolor pélvico.

Pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA

En muchas ocasiones, fue difícil determinar si los efectos adversos se produjeron por Doxorubicina liposomal, por la terapia concomitante, o por la enfermedad(s) subyacente(s) del paciente.

El 83% de los pacientes informó efectos adversos que se consideraron posible o probablemente relacionados con el tratamiento con Doxorubicina liposomal.

Ocasionalmente (5%), las reacciones adversas originaron la suspensión del tratamiento. Esas reacciones adversas incluyen supresión de la médula ósea, eventos adversos cardíacos, reacciones relacionadas con la infusión, toxoplasmosis, EPP (eritrodisestesia palmo-plantar), neumonía, tos/disnea, fatiga, neuritis óptica, progresión tumoral sin relación con el Sarcoma de Kaposi, alergia a la penicilina y motivos no especificados.

Los siguientes efectos adversos adicionales:

Incidencia del 1% al 5%.

Organismo completo: cefalea, lumbalgia, infección, reacciones alérgicas, escalofríos.

Cardiovasculares: dolor torácico, hipotensión, taquicardia.

Cutáneos: herpes simple, exantema, prurito.

Digestivos: úlceras bucales, glositis, constipación, estomatitis ulcerosa, anorexia, disfagia, dolor abdominal.

Hematológicos: hemólisis, aumento del tiempo de protombina.

Metabólicos y nutricionales: aumento de la SGPT (alanino aminotransferasa), pérdida de peso, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia.

Otros: disnea, albuminuria, neumonía, retinitis, inestabilidad emocional, mareos, somnolencia.

Incidencia menor al 1%

Organismo completo: edema facial, celulitis, sepsis, abscesos, lesiones por irradiación, síndrome gripal, moniliasis, hipotermia, hemorragia en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, criptococosis, ascitis.

Cardiovasculares: tromboflebitis, cardiomiopatía, derrame pericárdico, palpitaciones, síncope, bloqueo de rama del haz, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, paro cardíaco, migraña, trombosis, arritmia ventricular.

Digestivos: dispepsia, ictericia colestásica, gastritis, gingivitis, proctitis ulcerosa, colitis, úlcera esofágica, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia hepática, leucoplasia oral, pancreatitis, estomatitis ulcerosa, hepatitis, hepatoesplenomegalia, aumento del apetito, ictericia, colangitis esclerosante, tenesmo, retención fecal, neoplasia oral.

Endocrinos: diabetes mellitus.

Hemáticos y linfáticos: eosinofilia, linfadenopatía, linfangitis, linfedema, petequia, disminución de la tromboplastina.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Aumento de la deshidrogenasa láctica, hipernatriemia, aumento de la creatinina, aumento del BUN, deshidratación, edema, hipercalcemia, hipercaliemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipocaliemia, hipolipemia, hipomagnesemia, hyponatriemia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, cetosis, aumento de peso.

Osteomusculares: mialgia, artralgia, dolor óseo, miositis.

Nerviosos: parestesia, insomnio, neuritis periférica, depresión, neuropatía, ansiedad, convulsiones, hipotonía, síndrome cerebral agudo, confusión, hemiplejía, hipertonía, hipocinesia, vértigo.

Respiratorios: efusión pleural, asma, bronquitis, aumento de la tos, hiperventilación, faringitis, neumotórax, rinitis, sinusitis.

Piel y faneras: exantema maculopapular, úlceras cutáneas, pigmentación cutánea, herpes zoster, dermatitis exfoliativa, moniliasis cutánea, eritema multiforme, eritema nudoso, furunculosis, soriasis, exantema pustular, necrosis cutánea, urticaria, exantema vesiculobullosa, queratosis liquenoide.

Sentidos especiales: otitis media, disgeusia, visión anormal, ceguera, conjuntivitis, dolor ocular, neuritis óptica, tinnitus, defecto del campo visual.

Urogenitales: hematuria, balanitis, cistitis, disuria, edema genital, glicosuria, insuficiencia renal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail el siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 Opción 2

Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

La sobredosis aguda con Clorhidrato de Doxorrubicina provoca aumentos de la mucositis, la leucopenia y la trombocitopenia.

El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento de los pacientes gravemente mielosuprimidos con internación, antibioticoterapia, transfusiones de trombocitos y granulocitos, y tratamiento sintomático de la mucositis.

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

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (01) 4962-6666/ 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (01) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES

Doxplax®: 1 frasco ampolla con 10 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar los viales en heladera, de 2°C a 8°C. Evítese el congelamiento. El congelamiento prolongado de los productos farmacéuticos liposomales puede afectarlos.

Los viales parcialmente utilizados deben ser desechados.

Doxplax® no debe utilizarse después de la fecha de caducidad.

Si observa evidencia de precipitación o presencia de partículas extrañas no utilice este medicamento.

“Este medicamento debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos oncológicos”

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.026

LABORATORIO LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

Elaborado en: Av. Gral. Villegas N°1.320/1510, localidad de San Justo, Partido de la Matanza, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de última revisión: febrero 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-98221841- LKM - prospectos - Certificado N56.026

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 12:05:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 12:05:55 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Doxplax[®]

**Clorhidrato de Doxorubicina Liposomal pegilado 20 mg
Inyectable intravenoso**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

1) ¿QUÉ ES Y PARA QUE SE UTILIZA DOXPLAX[®]?

Doxplax[®] (Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilado inyectable) es un antineoplásico utilizado para el tratamiento de cáncer mama en pacientes con riesgo de problemas cardíacos y para tratar el cáncer de ovario afectando células tumorales reduciendo el tamaño del tumor, retrasando el desarrollo del tumor, aumentando la supervivencia de los pacientes.

Doxplax[®] utiliza también en combinación con bortezomib para tratar el mieloma múltiple en paciente que han recibido por lo menos un tratamiento previo.

Doxplax[®] es utilizado también para producir una mejora en pacientes diagnosticados con sarcoma de Kaposi, incluyendo aplanamiento, adelgazamiento e incluso disminución del carcinoma. Asimismo, pueden mejorar e incluso eliminarse otras sintomatologías del sarcoma de Kaposi, tales como la tumefacción próxima al tumor.

Doxplax[®] es capaz de interaccionar con las células, de tal modo que afecta selectivamente las células afectadas por el cáncer. Esta forma farmacéutica desarrollada como pequeñas esferas llamadas liposomas pegilados poseen dentro el fármaco clorhidrato de doxorubicina que es capaz de salir fácilmente desde el medicamento desde el flujo sanguíneo hasta el tejido blanco canceroso antes que al tejido normal y sano.

2) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR DOXPLAX[®] Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Doxplax[®]?

- Si es alérgico a Clorhidrato de doxorubicina, al maní o a la soja, o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Doxplax®?

Antes de tomar Doxplax® dígame a su médico:

- Si está recibiendo algún tratamiento para una enfermedad cardíaca o hepática;
- Si es diabético, ya que Doxplax® (Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilado inyectable) contiene azúcar y puede ser necesario un ajuste del tratamiento de su diabetes;
- Si tiene sarcoma de Kaposi y se le ha quitado el bazo;
- Si observa úlceras, decoloración o cualquier molestia en su boca.
- Si usted tiene otro problema de salud.

¿Puedo tomar Doxplax® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta.
- Medicamentos de venta libre.
- Suplementos a base de hierbas.
- Otros tratamientos antitumorales que esté recibiendo o haya recibido, ya que se debe tener especial cuidado con los tratamientos que reducen el número de glóbulos blancos, ya que pueden causar una reducción aún mayor del número de glóbulos blancos.

Embarazo y lactancia

No debe tomar Doxplax® si se encuentra embarazada o cree que puede estar embarazada debido a que el Clorhidrato de Doxorubicina puede provocar defectos de nacimiento. Tampoco debe amamantar al bebé si está tomando Doxplax® debido a que el Clorhidato de Doxorubicina puede ser dañino para los lactantes. Si usted está embarazada, tiene intenciones de quedar embarazada o cree que podría estar embarazada o si se encuentra en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta ocho meses después de finalizar el tratamiento. Los pacientes hombre con cuya pareja femenina podría quedar embarazada, deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Doxplax® y hasta seis meses después de la última dosis.

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

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente cansado o somnoliento como consecuencia del tratamiento con Doxplax® (Clorhidrato de Doxorubicina liposomal pegilado inyectable)

3) ¿CÓMO SE ADMINISTRA DOXPLAX®?

Doxplax® se administra bajo supervisión de un médico mediante un goteo (perfusión) en una vena. Dependiendo de la dosis e indicación, esto puede durar desde 30 minutos a más de una hora.

Si se le está tratando por cáncer de mama o de ovario, se le administrará Doxplax® a una dosis de 50 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se obtiene a partir de su altura y peso). La dosis se repite cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y usted pueda tolerar el tratamiento.

Si está siendo tratado de mieloma múltiple, y ha recibido al menos un tratamiento previo, se le administrará Doxplax® en una dosis de 30 mg por metro cuadrado de su superficie corporal en perfusión intravenosa de 1 hora en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib e inmediatamente después de la perfusión de bortezomib. Se repetirá la dosis siempre que responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento.

Si padece de Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA, se le administrará Doxplax® por vía intravenosa con dosis de 20mg por metro cuadrado a una velocidad inicial de 1mg por minuto para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión. Se puede aumentar la velocidad si no se observan reacciones adversas para completar la infusión en una hora. La dosis debe repetirse una vez cada tres semanas, mientras el paciente responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento por lo menos por dos o tres meses con el fin de alcanzar la respuesta terapéutica.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

En los casos de sobredosificación aguda se empeoran los efectos adversos como las úlceras bucales o disminuye el número de glóbulos blancos y plaquetas en la sangre. El tratamiento incluirá la administración de antibióticos, transfusiones de plaquetas, uso de factores que estimulan la producción de glóbulos blancos y tratamiento sintomático de úlceras bucales.

En caso de intoxicación con Doxplax®, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

4) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER DOXPLAX®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Luego de la administración, Doxplax® puede impartir una coloración rojiza-anaranjada a la orina y a otros líquidos corporales.

Esta reacción no toxica se debe al color del producto y desaparecerá gradualmente, a medida que el fármaco se elimine del organismo.

Durante la perfusión de Doxplax® pueden aparecer las siguientes reacciones:

- Aumento o disminución de la tensión arterial
- Crisis (convulsiones)
- Dificultad para tragar o respirar; exantema pruriginoso (urticaria)
- Dolor o malestar en el pecho y/o en la espalda
- Enrojecimiento, sudoración, escalofríos o fiebre
- Inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias pulmonares, causando desde tos, sibilancias y hasta dificultad para respirar (asma)
- Reacción alérgica grave incluyendo hinchazón en cara, labios, boca, lengua y/o garganta
- Ritmo cardíaco acelerado

Es posible que se produzca una fuga del líquido de la inyección de las venas al tejido situado bajo la piel. En caso de que el goteo le pique o duela cuando esté recibiendo una dosis de Doxplax[®], notifíquesele inmediatamente al médico.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Si tiene fiebre, se siente cansado, si presenta signos de hematomas o sangrado (muy frecuentes)
- Nota llagas en la boca, estomatitis, diarrea grave o vómitos o náuseas (muy frecuentes)
- Infecciones (frecuentes), incluyendo infecciones pulmonares (neumonía) o infecciones que pueden afectar a su visión
- Debilidad grave (frecuente)
- Dificultad para respirar (frecuente)
- Fuerte dolor de estómago (frecuente)
- Reacción alérgica grave que puede incluir hinchazón en cara, labios, boca, lengua o garganta;
- Dificultad para tragar o respirar; exantema pruriginoso (urticaria) (poco frecuente)
- Neutropenia
- Exantema o caída del cabello leve
- Paro cardíaco (el corazón deja de latir); insuficiencia cardíaca, en la que el corazón no bombea suficiente sangre al resto del cuerpo, que puede producirle dificultad para respirar y puede
- Formación de coágulos en la sangre que llega a los pulmones, causando dolor torácico y dificultad para respirar (poco frecuente)
- Provocar hinchazón de las piernas (poco frecuente)
- Hinchazón, calor o dolor a la palpación en alguna zona de la pierna, a veces con dolor que empeora cuando está de pie o camina (raro)
- Erupción grave o potencialmente mortal con ampollas y descamación, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) o en la mayor parte del cuerpo (necrólisis epidérmica tóxica) (raro)
- Presenta enrojecimiento, hinchazón, descamación o dolor a la palpación, principalmente en manos o pies (síndrome mano-pie).

La presencia del síndrome mano-pie se ha visto muy frecuentemente y algunas veces, pueden llegar a ser graves. En casos graves, estos efectos pueden interferir con ciertas actividades diarias y pueden durar hasta 4 semanas o más antes de solucionarse completamente. Cuando es así, el médico puede decidir retrasar el comienzo y/o reducir la dosis del siguiente tratamiento.

Las estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie incluyen:

- ✓ Poner en remojo las manos y/o pies en recipientes con agua fría cuando pueda
- ✓ Mantener las manos y pies descubiertos (sin guantes, medias, etc.)
- ✓ Permanecer en lugares frescos
- ✓ Tomar baños de agua fría cuando hace calor
- ✓ Evitar el ejercicio enérgico que pueda causar trauma a los pies (correr, etc.)
- ✓ Evitar la exposición de la piel al agua muy caliente (jacuzzis, saunas, etc.)
- ✓ Evitar calzado que le quede estrecho o zapatos con tacones altos.
- ✓ Puede consumir Piridoxina (Vitamina B6) que se encuentra disponible sin receta, de 50-150mg al día, empezando cuando aparezcan los primeros signos de enrojecimiento u hormigueo.

Otros efectos adversos son:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Disminución en el número de glóbulos blancos, que puede aumentar las posibilidades de infección. En casos raros, la disminución de glóbulos blancos puede llevar a una infección grave. La anemia (disminución de los glóbulos rojos) puede provocar cansancio, y la disminución de plaquetas en sangre puede aumentar el riesgo de hemorragia. Debido a los posibles cambios en sus células sanguíneas usted estará sometido a análisis de sangre periódicos
- Pérdida de apetito
- Estreñimiento
- Erupciones cutáneas, incluyendo enrojecimiento de la piel, erupción cutánea alérgica, sarpullido abultado o enrojecido en la piel
- Caída del cabello
- Dolor, incluyendo los músculos y dolor en pecho, articulaciones, brazos o piernas
- Sensación de mucho cansancio

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

- Dolor, incluyendo los músculos y dolor en pecho, articulaciones, brazos o piernas
- Sensación de mucho cansancio
- Infecciones, incluyendo infección grave en todo el cuerpo (sepsis), infecciones pulmonares, infecciones por el virus del herpes zóster (herpes), un tipo de infección bacteriana (infección por *mycobacterium avium complex*), infección urinaria, infecciones por hongos (incluyendo afta y afta oral en la boca), infección de los folículos pilosos, infección o irritación de garganta, infección de nariz, fosas nasales o garganta (resfriado)
- Disminución en el número de un tipo de glóbulos blancos (neutrófilos), con fiebre
- Pérdida de peso grave y debilidad muscular, agua insuficiente en el cuerpo (deshidratación), niveles bajos de potasio, sodio o calcio en sangre
- Sensación de confusión, ansiedad, depresión, dificultad para dormir
- Daño nervioso que puede causar hormigueo, entumecimiento, dolor o pérdida de sensación de dolor, dolor en nervios, sensación extraña en la piel (como hormigueo o cosquilleo), disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel

- Modificación en el sentido del gusto, dolor de cabeza, sentir mucho cansancio con poca energía, sentirse mareado;
- Inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- Ritmo cardíaco acelerado
- Aumento o disminución de la tensión arterial, enrojecimiento facial
- Dificultad para respirar que puede aparecer tras la realización de actividad física, sangrado nasal, tos
- Inflamación de la mucosa gástrica o del esófago, úlceras (llagas) en la boca, indigestión, dificultad para tragar, dolor en la boca, boca seca
- Problemas de piel, incluyendo piel seca o escamosa, eritema, ampollas o úlceras (llagas) en la piel, prurito, manchas oscuras en la piel
- Sudoración excesiva
- Espasmos o dolores musculares
- Dolor que afecta a músculos, huesos o espalda
- Dolor al orinar
- Reacción alérgica a la perfusión del medicamento, enfermedad similar a la gripe, escalofríos, inflamación de la mucosa de diferentes cavidades y conductos del cuerpo, tales como nariz, boca o tráquea, sensación de debilidad, sensación generalizada de malestar, hinchazón causada por retención de líquidos, sensación de hinchazón de manos, tobillos o pies
- Pérdida de peso

Cuando Doxplax[®] se utiliza como único medicamento, es menos probable que se produzcan algunos de estos efectos adversos.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen:

- Alto nivel de potasio en sangre, bajo nivel de magnesio en sangre
- Bajo número de todos los tipos de células sanguíneas, aumento del número de ‘plaquetas’ (células que ayudan a que la sangre se coagule)
- Cara hinchada, elevada temperatura corporal
- Crisis (convulsiones), desmayo
- Daño en los nervios que afecta a más de una zona del cuerpo
- Daño en los tejidos (necrosis) en el punto de inyección, inflamación de las venas que causa hinchazón y dolor, sensación de mareo al sentarse o levantarse
- Debilidad muscular
- Dolor en las mamas
- Flatulencia
- Encías inflamadas (gingivitis)
- Infecciones por el virus del herpes simple (herpes labial o herpes genital), infección por hongos
- Irritación o dolor en el punto de inyección
- Malestar en el pecho
- Problemas de piel o erupciones, incluyendo piel seca o escamosa, erupción alérgica, úlceras (llagas) o ampollas en la piel, decoloración de la piel, cambio en el color natural (pigmentación) de la piel, pequeños puntos rojos o morados causados por hemorragias bajo la piel, problemas en las uñas, acné
- Reacción alérgica
- Sensación desagradable o dolorosa, especialmente al tacto, somnolencia
- Sensación de latido del corazón rápido o irregular (palpitaciones), enfermedad del músculo cardíaco, daño cardíaco
- Síntomas (como inflamación, enrojecimiento o dolor) en partes del cuerpo que han sido tratadas previamente con radioterapia o que han sufrido daños como consecuencia de una inyección intravenosa de quimioterapia
- Visión borrosa, ojos llorosos

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), son:

- Bajo número de células sanguíneas generadas en la médula ósea
- Dilatación de los vasos sanguíneos
- Erupción cutánea con ampollas llenas de líquido
- Infección que se producen en personas con un sistema inmunitario debilitado
- Inflamación de la retina, que puede causar cambios en la visión o ceguera
- Infección vaginal, enrojecimiento del escroto
- Llagas e hinchazón en la lengua, úlceras (llagas) en los labios
- Problemas con las mucosas de las diferentes cavidades y conductos del cuerpo, tales como nariz, boca o tráquea
- Resultados anormales en pruebas sanguíneas del hígado, aumento del nivel de “creatinina” en la sangre
- Ritmo cardíaco anormal, trazado anormal en un ECG (electrocardiograma) que se puede producir con baja frecuencia cardíaca, problema de corazón que afecta a la frecuencia cardíaca y al ritmo cardíaco, coloración azulada de la piel y las mucosas causada por una baja concentración de oxígeno en la sangre
- Sensación de opresión en la garganta

Efectos adversos de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), son:

- Cáncer de la sangre que se desarrolla rápidamente y que afecta a las células sanguíneas (leucemia mieloide aguda)
- Enfermedad de la médula ósea que afecta a las células sanguíneas (síndrome mielodisplásico)
- Cáncer de boca o de labios

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

Comunicación de Efectos Adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail el siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 Opción 2

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la [Página Web](https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia) de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT (011) 4340-0800 interno 5166.

6) ¿CÓMO CONSERVAR DOXPLAX®?

Conservar los viales en heladera, de 2°C a 8°C. Evítese el congelamiento. El congelamiento prolongado de los productos farmacéuticos liposomales puede afectarlos.

Los viales parcialmente utilizados deben ser desechados.
Si observa evidencia de precipitación o presencia de partículas extrañas no utilice este medicamento.

7) INFORMACIÓN ADICIONAL

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina 20mg /10ml

Excipientes: Sacarosa, fosfatidil colina de soja hidrogenada, colesterol, N-(Carbonil-Metoxi-Polietilenglicol2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina sódica, sulfato de amonio, histidina, hidróxido de sodio, agua para inyectables c.s.p., 10ml,

Este folleto resume la información más importante de Doxplax[®], para más información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO USE ESTE MEDICAMENTO SI LA ETIQUETA O EL ENVASE ESTÁ DAÑADO.

Ud. puede usar Doxplax[®] hasta el último día del mes indicado en el envase. No utilizar Doxplax[®] luego de la fecha de vencimiento.

Presentaciones:

Doxplax[®] 20 (Clorhidrato de Doxorubicina Liposomal pegilado 20 mg) en Suspensión Inyectable en frasco ampolla con 10 mL.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56026**

Laboratorio LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Elaborado en: Av. Gral. Villegas n°1.320/1510, localidad de San Justo, Partido de la Matanza, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de la última revisión: marzo 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-98221841- LKM - inf pacientes - Certificado N56.026.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 12:06:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 12:06:11 -03:00