FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys 2 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys contiene 2 mg de hidrocloruro de doxorubicina en una formulación liposomal pegilado.

Doxorubicina liposomal pegilado es hidrocloruro de doxorubicina encapsulado en liposomas con metoxipolietilenglicol (MPEG) unido a su superficie. Este proceso se denomina pegilación y evita que los liposomas sean detectados por el sistema mononuclear fagocítico (SMF), lo cual aumenta el tiempo de permanencia en sangre.

Excipientes con efecto conocido
Contiene fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (procedente de la soja) – ver sección 4.3.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión para perfusión (concentrado estéril).

La dispersión es estéril, translúcida y de color rojo con un pH de 6,0 a 7,0 y una osmolalidad de 310 a 390 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Doxorubicina liposomal pegilado está indicado:
- En monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- Para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.
- En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo.
- Para el tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK) asociado con SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD_4 (< 200 linfocitos CD_4/mm^3) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral.

Doxorubicina liposomal pegilado se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, la quimioterapia sistémica de combinación previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina).

4.2 Posología y forma de administración

Doxorubicina liposomal pegilado sólo se debe administrar bajo la supervisión de un oncólogo titulado especializado en la administración de agentes citotóxicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Doxorubicina liposomal pegilado presenta unas propiedades farmacocinéticas particulares por lo que no se debe utilizar de manera intercambiable con otras formulaciones de hidrocloruro de doxorubicina.

Posología

Cáncer de mama/Cáncer de ovario
Doxorubicina liposomal pegilado se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m² una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Mieloma múltiple
Doxorubicina liposomal pegilado se administra en dosis de 30 mg/m², mediante perfusión de 1 hora de duración inmediatamente después de la perfusión de bortezomib, en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib. El régimen de bortezomib consiste en 1,3 mg/m² administrados los días 1, 4, 8, y
11 cada 3 semanas. La dosis se debe repetir siempre que los pacientes respondan satisfactoriamente y toleren el tratamiento. La administración de ambos medicamentos en el día 4 se puede retrasar hasta 48 horas según criterio médico. Las dosis de bortezomib se deben distanciar al menos 72 horas.

SK asociado con SIDA
Doxorubicina liposomal pegilado se administra por vía intravenosa a 20 mg/m² cada dos a tres semanas. Evitar intervalos de tiempo menores a 10 días ya que no se pueden excluir ni la acumulación del medicamento ni el incremento de toxicidad. Con el fin de alcanzar una respuesta terapéutica se recomienda tratar a los pacientes durante dos a tres meses. Continuar el tratamiento según sea necesario para mantener la respuesta terapéutica.

Para todos los pacientes
Si el paciente experimenta signos o síntomas precoces de reacción a la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.8), interrumpir inmediatamente la perfusión, administrar tratamiento sintomático adecuado (antihistamínico y/o corticosteroide de corta acción) y reanudar a una velocidad más lenta.

Pautas para la modificación de la dosis de Doxorubicina liposomal pegilado
Para manejar acontecimientos adversos como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatitis o toxicidad hematológica, la dosis se puede reducir o espaciar. En las tablas que se muestran a continuación se proporcionan las normas de modificación de la dosis de Doxorubicina liposomal pegilado en función de estos efectos adversos. El grado de toxicidad en estas tablas se basa en los Criterios de Toxicidad Común del National Cancer Institute (CTC-NCI).
Las tablas para EPP (Tabla 1) y estomatitis (Tabla 2) proporcionan la pauta seguida para los ajustes de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento del cáncer de mama o de ovario (modificación del ciclo de tratamiento recomendado de 4 semanas): si estas toxicidades se producen en pacientes con SK asociado con SIDA, el ciclo de tratamiento recomendado de 2 a 3 semanas se puede modificar de una forma similar.

La tabla para la toxicidad hematológica (Tabla 3) proporciona la pauta seguida para el ajuste de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama o de ovario solamente. El ajuste de dosis en pacientes con SK-SIDA se proporciona a continuación en la Tabla 4.

Tabla 1. Eritrodisestesia palmo–plantar

	Semana después a la dosis previa de Doxorubicina liposomal pegilado		
Grado de toxicidad en la valoración actual	**Semana 4**	**Semana 5**	**Semana 6**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Doxorubicina liposomal pegilado		
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 estomatitis 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 estomatitis 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 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**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Grado 4 (requiere mantenimiento parenteral o enteral)	**Esperar una semana adicional**	**Esperar una semana adicional**	**Retirada del tratamiento del paciente**

Tabla 3. Toxicidad hematológica (recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas) – Manejo de pacientes con cáncer de mama o de ovario

GRADO	Recuento absoluto de neutrófilos	PLAQUETAS	MODIFICACIÓN
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 dosis.
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 dosis.
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 tratados con Doxorubicina liposomal pegilado en combinación con bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de Doxorubicina liposomal pegilado se debe modificar tal y como se describe en las Tablas 1 y 2 anteriores, respectivamente. La Tabla 4 que figura a continuación incluye la posología que se siguió en otras modificaciones de dosis durante el ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que recibían el tratamiento combinado de Doxorubicina liposomal pegilado y bortezomib. Para obtener una información más detallada sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de bortezomib.

Tabla 4. Ajustes posológicos durante el tratamiento combinado con Doxorubicina liposomal pegilado y bortezomib - pacientes con mieloma múltiple

Estado del paciente	Doxorubicina liposomal pegilado	Bortezomib
Fiebre ≥ 38°C y Recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/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/mm^3 Hemoglobina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos < 500/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 % 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Toxicidad no hematológica de grado 3 o 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 de bortezomib.

***** para mayor información sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver la Ficha Técnica o el Resumen de las Características del Producto de bortezomib

En pacientes con SK-SIDA tratados con Doxorubicina liposomal pegilado, la toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se debe interrumpir de forma temporal el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado 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/mm^3 se puede administrar G-CSF (o GM-CSF) en los ciclos posteriores como tratamiento concomitante para mantener el recuento sanguíneo.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilado 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 pegilado en pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir en base a la experiencia de los programas de ensayo clínico en mama y ovario de la siguiente forma: si al iniciar la terapia la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25 %. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50 %. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25 % en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50 % en la primera dosis, aumentar hasta el 75 % de la dosis completa en el ciclo 2.

La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Doxorubicina liposomal pegilado se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta 4 veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de Doxorubicina liposomal pegilado, evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

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 aclaramiento de Doxorubicina liposomal pegilado no se ve influenciado por la función renal. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml/min.

Pacientes con SK asociado a SIDA con esplenectomía

Debido a que no hay experiencia con Doxorubicina liposomal pegilado en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Doxorubicina liposomal pegilado no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Edad avanzada

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 pegilado.

Forma de administración

Doxorubicina liposomal pegilado se administra en forma de perfusión intravenosa. Para más instrucciones sobre la preparación y precauciones especiales de manipulación (ver sección 6.6).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No administrar Doxorubicina liposomal pegilado en forma de inyección en bolus o en dispersión sin diluir. Se recomienda que el gotero de Doxorubicina liposomal pegilado se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución y reducir el riesgo de trombosis y extravasación. La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar filtros en la línea de perfusión. No se debe administrar Doxorubicina liposomal pegilado por vía intramuscular o subcutánea (ver sección 6.6).

Para dosis < 90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilado en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).
Para dosis ≥ 90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilado en 500 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Cáncer de mama/Cáncer de ovario/Mieloma múltiple
Para reducir el riesgo de reacciones a la perfusión, la dosis inicial se administra a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la perfusión, las perfusiones posteriores de Doxorubicina liposomal pegilado se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos.
En aquellos pacientes que experimenten una reacción a la perfusión, el método de perfusión se debe modificar de la siguiente manera:
el 5 % de la dosis total se debe perfundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de perfusión se puede entonces doblar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la perfusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de perfusión total de 90 minutos.

SK asociado a SIDA
La dosis de Doxorubicina liposomal pegilado se diluye en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) y se administra mediante perfusión intravenosa de 30 minutos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, al cacahuete o a la soja, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No debe utilizarse Doxorubicina liposomal pegilado para tratar SK-SIDA que puede ser tratado eficazmente con terapia local o interferón-alfa sistémico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y regímenes posológicos, Doxorubicina liposomal pegilado no debe se utilizar de manera intercambiable con otras formulaciones de hidrocloruro de doxorubicina.

Toxicidad cardíaca
Se recomienda que todos los pacientes que reciban Doxorubicina liposomal pegilado sean monitorizados de forma rutinaria con ECG frecuentes. Cambios pasajeros en el ECG como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Si se produce este cambio, se deberá considerar la prueba más definitiva de daño miocárdico por antraciclinas, esto es, la biopsia endomiocárdica.
Métodos más específicos que el ECG para la evaluación y monitorización de las funciones cardíacas son la medida de la fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (MUGA). Estos métodos se deben realizar de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado y se deben repetir periódicamente durante el tratamiento. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Doxorubicina liposomal pegilado que exceda de una dosis de antraciclina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

acumulada de por vida de 450 mg/m^2.

Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización de la función cardíaca durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyección ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si el resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado se debe sopesar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con enfermedad cardíaca que requiera tratamiento, sólo se administrará Doxorubicina liposomal pegilado cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente.

Proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban Doxorubicina liposomal pegilado.

Siempre que se sospeche una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de eyección ventricular izquierda haya disminuido sustancialmente con respecto a los valores previos al tratamiento y/o la fracción de eyección ventricular izquierda sea menor a un valor pronósticamente relevante (por ejemplo, < 45 %), se puede considerar la práctica de una biopsia endomiocárdica y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de desarrollar un daño cardíaco irreversible.
La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir de forma repentina, sin haberse presentado cambios previos en el ECG y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento.
Se deberá tener precaución con los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas. La dosis total de hidrocloruro de doxorubicina también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como otras antraciclinas/antraquinonas o por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m^2 en pacientes con irradiación mediastínica previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

El perfil de seguridad cardiaco para el régimen posológico recomendado para ambos cánceres de mama y de ovario (50 mg/m^2) es similar al perfil de 20 mg/m^2 en pacientes con SK-SIDA (ver sección 4.8).

Mielosupresión
Muchos pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilado presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad VIH preexistente o numerosos tratamientos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea. En el ensayo principal en pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50 mg/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 pegilado 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 pegilado que en el grupo de tratamiento con topotecan. En pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron Doxorubicina liposomal pegilado en un ensayo clínico de primera línea se observó una baja incidencia similar de mielosupresión. A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de mama o de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de dosis parece ser la mielosupresión (ver sección 4.8). Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberán llevar a cabo recuentos sanguíneos periódicos frecuentemente durante el transcurso del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado y como mínimo, antes de cada dosis de Doxorubicina liposomal pegilado.
La mielosupresión grave persistente, puede producir superinfección o hemorragia.

En estudios clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente al régimen bleomicina/vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Neoplasias hematológicas secundarias

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de provocar alteración del ADN, se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con doxorubicina.

Neoplasias orales secundarias
Se han notificado casos muy raros de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a Doxorubicina liposomal pegilado durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de Doxorubicina liposomal pegilado mayor de 720 mg/m^2. Los casos de cáncer oral secundario fueron diagnosticados tanto, durante el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado como hasta 6 años después de la última dosis. Se debe explorar a los pacientes regularmente sobre la existencia de úlceras bucales o cualquier molestia bucal que pueda ser indicativo de cáncer oral secundario.

Reacciones asociadas a la perfusión
A los pocos minutos de iniciar la perfusión de Doxorubicina liposomal pegilado pueden producirse reacciones a la perfusión graves y a veces con amenaza para la vida, de tipo alérgico o anafilactoide, con síntomas que incluyen asma, enrojecimiento facial, urticaria, dolor torácico, fiebre, hipertensión, taquicardia, prurito, sudoración, dificultad al respirar, edema facial, escalofríos, dolor lumbar, opresión en el pecho y garganta e/o hipotensión. En relación con las reacciones a la perfusión también se han observado convulsiones muy raramente. Estos síntomas generalmente se resuelven con la interrupción temporal de la perfusión, sin terapia adicional. No obstante, deberán estar disponibles para un uso inmediato medicamentos para tratar estos síntomas (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina y anticonvulsivantes) así como un equipo de emergencia. En la mayoría de los pacientes el tratamiento se puede reanudar después de que todos los síntomas se hayan resuelto, sin recurrencia.
Raramente se vuelven a producir reacciones a la perfusión después del primer ciclo de tratamiento. Para disminuir al máximo el riesgo de reacciones a la perfusión, se deberá administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto (ver sección 4.2).

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)
La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular. Este evento se observa generalmente en los pacientes que lo padecen a los dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en 1 - 2 semanas, y en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. Piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de la EPP; sin embargo, estos tratamientos no se han evaluado en ensayos clínicos de fase 3. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1 - 2 semanas (ver sección 4.2). Sin embargo, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede tener un inicio agudo, se ha observado en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilado, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8). Si los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios tales como disnea, tos seca y fiebre, se debe suspender Doxorubicina liposomal pegilado y examinar de inmediato al paciente. Si se confirma la EPI, se recomienda suspender Doxorubicina liposomal pegilado y tratar al paciente adecuadamente.

Extravasación
Aunque muy raramente se ha notificado necrosis local tras la extravasación, Doxorubicina liposomal pegilado se considera un agente irritante. Estudios en animales indican que la administración de hidrocloruro de doxorubicina como formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema), se debe terminar inmediatamente la perfusión y reanudarla en otra vena. Puede ser útil la aplicación de hielo sobre el lugar de la extravasación durante aproximadamente 30 minutos para aliviar la reacción local. No se debe administrar Doxorubicina liposomal pegilado por vía intramuscular o subcutánea.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes diabéticos
Se debe tener en cuenta que cada vial de Doxorubicina liposomal pegilado contiene sacarosa y que la dosis se administra en solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Ver sección 4.8 para información acerca de las reacciones adversas frecuentes que requieren modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con Doxorubicina liposomal pegilado, aunque se han realizado ensayos fase II en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos. Debe procederse con precaución cuando se administren de forma concomitante medicamentos que se sabe que interaccionan con hidrocloruro de doxorubicina estándar. Doxorubicina liposomal pegilado, al igual que otros preparados de hidrocloruro de doxorubicina, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluido el cáncer de mama y de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observaron nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha notificado el agravamiento de la cistitis con hemorragia inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina con el hidrocloruro de doxorubicina estándar. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Se cree que hidrocloruro de doxorubicina puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, Doxorubicina liposomal pegilado no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres
Debido al potencial genotóxico de hidrocloruro de doxorubicina (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta ocho meses tras la última dosis de Doxorubicina liposomal pegilado.
Se recomienda a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y que eviten ser padres mientras estén en tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado y durante los seis meses posteriores a su finalización.

Lactancia
Se desconoce si Doxorubicina liposomal pegilado se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo antraciclinas, se excretan en la leche materna, y debido a las potenciales reacciones adversas graves en lactantes, las madres deben abandonar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilado. Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no amamanten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad
No se ha evaluado el efecto de hidrocloruro de doxorubicina sobre la fertilidad humana (ver sección 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia y fatiga.

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

Listado de reacciones adversas
La Tabla 5 resume las reacciones adversas al medicamento que se produjeron en 4.231 pacientes que recibían Doxorubicina liposomal pegilado para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple y SK asociado a SIDA. También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, indicadas mediante "b". Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, en caso relevante, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilado

Órgano o sistema	**Frecuencia Todos los grados**	**Reacción adversa al medicamento**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
		Neumonía
		Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
		Infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus
		Infección por *Mycobacterium avium complex*
		Candidiasis
		Herpes zóster
		Infección urinaria
		Infección
		Infección de vías respiratorias altas
		Candidiasis oral
		Foliculitis
		Faringitis
		Nasofaringitis
	Poco frecuentes	Herpes simple

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Infección fúngica
	Raras	Infección oportunista (incluyendo *Aspergillus, Histoplasma*, *Isospora*, *Legionella*, *Microsporidium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Toxoplasma*, *Tuberculosis*)[a]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuencia desconocida	Leucemia mieloide aguda[b]
		Síndrome mielodisplásico[b]
		Neoplasia oral[b]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia
		Neutropenia
		Linfopenia
		Anemia (incluido hipocrómica)
	Frecuentes	Trombocitopenia
		Neutropenia febril
	Poco frecuentes	Pancitopenia
		Trombocitosis
	Raras	Insuficiencia medular
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
		Reacción anafiláctica
	Raras	Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Caquexia
		Deshidratación
		Hipopotasemia
		Hiponatremia
		Hipocalcemia
	Poco frecuentes	Hiperpotasemia
		Hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Confusión
		Ansiedad
		Depresión
		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica
		Neuropatía sensorial periférica
		Neuralgia
		Parestesia
		Hipoestesia
		Disgeusia
		Cefalea
		Letargo
		Mareos
	Poco frecuentes	Polineuropatía
		Convulsiones
		Síncope
		Disestesia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis
	Poco frecuentes	Visión borrosa
		Aumento del lagrimeo
	Raras	Retinitis
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Palpitaciones
		Paro cardíaco
		Insuficiencia cardíaca
		Insuficiencia cardíaca congestiva
		Cardiomiopatía
		Cardiotoxicidad
	Raras	Arritmia ventricular
		Bloqueo de rama derecha
		Trastorno de la conducción cardíaca
		Bloqueo auriculoventricular
		Cianosis
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
		Hipotensión
		Enrojecimiento facial
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar
		Necrosis en el sitio de perfusión (incluido necrosis de partes blandas y necrosis cutánea)
		Flebitis
		Hipotensión ortostática
	Raras	Tromboflebitis
		Trombosis venosa
		Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
		Disnea por esfuerzo
		Epistaxis
		Tos
	Poco frecuentes	Asma
		Molestias torácicas
	Raras	Opresión en la garganta
	Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estomatitis
		Náuseas
		Vómitos
		Diarrea
		Estreñimiento
	Frecuentes	Gastritis
		Estomatitis aftosa
		Ulceración en la boca
		Dispepsia
		Disfagia
		Esofagitis
		Dolor abdominal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Dolor abdominal superior
		Dolor bucal
		Sequedad de boca
	Poco frecuentes	Flatulencia
		Gingivitis
	Raras	Glositis
		Ulceración en los labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar[a]
		Exantema (incluido eritematoso, maculopapuloso y papuloso)
		Alopecia
	Frecuentes	Exfoliación de la piel
		Ampollas
		Sequedad cutánea
		Eritema
		Prurito
		Hiperhidrosis
		Hiperpigmentación de la piel
	Poco frecuentes	Dermatitis
		Dermatitis exfoliativa
		Acné
		Úlceras cutáneas
		Dermatitis alérgica
		Urticaria
		Decoloración de la piel
		Petequias
		Pigmentación anormal
		Alteración en las uñas
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica
		Eritema multiforme
		Dermatitis ampollosa
		Queratosis liquenoide
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson[b]
Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético (incluido dolor musculoesquelético de pecho, dolor de espalda, dolor en las extremidades)
	Frecuentes	Espasmos musculares
		Mialgia
		Artralgia
		Dolor de huesos
	Poco frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disuria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del aparato reproductor	Poco frecuentes	Dolor de mamas
	Raras	Infección vaginal
		Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
		Fatiga
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión
		Dolor
		Dolor torácico
		Enfermedad similar a la gripe
		Escalofríos
		Mucositis
		Astenia
		Malestar general
		Edema
		Edema periférico
	Poco frecuentes	Extravasación en el lugar de administración
		Reacción en el punto de inyección
		Edema facial
		Hipertermia
	Raras	Alteración de las mucosas
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso
	Poco frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Raras	Anomalías en la prueba de función hepática (incluido niveles elevados de bilirrubina en sangre, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa)
		Niveles elevados de creatinina en sangre
Lesiones, intoxicación y complicaciones operatorias	Poco frecuentes	Fenómeno de reactivación por radioterapia[a]

[a] Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"
[b] Reacción adversa durante la poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eritrodisestesia palmo-plantar

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 41,3 % y 51,1 % en los ensayos clínicos de cáncer de ovario y de mama, respectivamente. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (grado 3) en el 16,3 % y 19,6 % de las pacientes. La notificación de reacciones adversas potencialmente mortales (grado 4) fue < 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (1,9 % y 10,8 %).

Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de Doxorubicina liposomal pegilado más bortezomib. Se notificó EPP de grado 3 en el 5 % de los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4. La tasa de EPP fue sustancialmente menor en la población con SK-SIDA (1,3 % para todos los grados; 0,4 % para EPP de grado 3; ningún caso para EPP de grado 4). Ver sección 4.4.

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

Toxicidad cardíaca
La terapia con doxorubicina a dosis acumuladas de por vida > 450 mg/m^2 o a dosis menores en pacientes con factores de riesgo cardíaco está asociada con una elevada incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Las biopsias endomiocárdicas de nueve de los diez pacientes con SK-SIDA que recibieron dosis acumuladas de Doxorubicina liposomal pegilado mayores a 460 mg/m^2 demostraron ausencia de cardiomiopatía inducida por antraciclinas. La dosis recomendada de Doxorubicina liposomal pegilado para los pacientes con SK-SIDA es de 20 mg/m^2 cada dos a tres semanas. La dosis acumulada a la que la cardiotoxicidad empezaría a ser preocupante en estos pacientes con SK-SIDA (> 400 mg/m^2) requeriría más de 20 ciclos de terapia con Doxorubicina liposomal pegilado durante 40 a 60 semanas.

Además, se realizaron biopsias endomiocárdicas en 8 pacientes con tumor sólido con dosis acumuladas de antraciclina de 509 mg/m^2 – 1.680 mg/m^2. El intervalo de las puntuaciones de cardiotoxicidad de Billingham fue de grados 0 - 1,5. Estos grados de afectación están de acuerdo con una toxicidad cardíaca leve o ausencia de ella.

En el ensayo pivotal fase III frente a doxorubicina, 58 de los 509 (11,4 %) pacientes aleatorizados (10 tratados con Doxorubicina liposomal pegilado a una dosis de 50 mg/m^2/cada 4 semanas frente a 48 tratados con doxorubicina a una dosis de 60 mg/m^2/cada 3 semanas) cumplieron los criterios de toxicidad cardíaca definidos en el protocolo durante el tratamiento y/o el seguimiento. Se definió la toxicidad cardíaca como una disminución en 20 puntos o más del valor basal si la FEVI en reposo permanecía en el rango normal o una disminución en 10 puntos o más si la FEVI llegaba a ser anormal (por debajo del límite inferior de la normalidad). Ninguno de los 10 pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilado que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En contraste, 10 de los 48 pacientes tratados con doxorubicina que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

En pacientes con tumores sólidos, incluyendo un subgrupo de pacientes con cáncer de mama y de ovario, tratados a una dosis de 50 mg/m^2/ciclo con dosis acumuladas de por vida de antraciclina hasta 1.532 mg/m^2, la incidencia de alteración cardíaca clínicamente significativa fue baja. De los 418 pacientes tratados con 50 mg/m^2/ciclo de Doxorubicina liposomal pegilado, y con una medida basal de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y por lo menos una medida de seguimiento evaluada mediante ventriculografía isotópica (MUGA), 88 pacientes recibieron una dosis acumulada de antraciclina > 400 mg/m^2, nivel de exposición asociado con un aumento del riesgo de toxicidad cardiovascular con doxorubicina convencional. Sólo 13 de estos 88 pacientes (15 %) presentaron una alteración en su FEVI clínicamente significativa, definida como un valor de FEVI menor del 45 % o una disminución de por lo menos 20 puntos respecto al basal. Además, sólo 1 paciente (dosis acumulada de antraciclina de 944 mg/m^2), interrumpió el tratamiento del estudio por síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.

*Fenómeno de reactivación por radioterapia*La reactivación de la reacción cutánea debida a radioterapia previa ha tenido lugar con poca frecuencia con la administración de Doxorubicina liposomal pegilado.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

La sobredosificación aguda de hidrocloruro de doxorubicina empeora los efectos tóxicos de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda del paciente intensamente mielosuprimido consiste en hospitalización, antibióticos, transfusiones de plaquetas y granulocitos y tratamiento sintomático de la mucositis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes citotóxicos (antraciclinas y sustancias relacionadas), código ATC: L01DB01.

Mecanismo de acción
El principio activo de Doxorubicina liposomal pegilado es hidrocloruro de doxorubicina, un antibiótico antraciclínico citotóxico obtenido a partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. No se conoce el mecanismo exacto de la actividad antitumoral de la doxorubicina. Se cree que la inhibición del ADN, del ARN y de la síntesis proteica es la responsable de la mayor parte del efecto citotóxico. Esto probablemente sea el resultado de la intercalación de la antraciclina entre pares de bases adyacentes de la doble hélice del ADN, impidiendo por consiguiente su desenrollamiento para la replicación.

Eficacia clínica y seguridad
Un estudio aleatorizado fase III de Doxorubicina liposomal pegilado frente a doxorubicina en pacientes con cáncer de mama metastásico fue finalizado en 509 pacientes. Se cumplió el objetivo especificado en el protocolo de demostrar no inferioridad entre Doxorubicina liposomal pegilado y doxorubicina, el hazard ratio para la supervivencia libre de progresión fue 1,00 (95% IC para el hazard ratio = 0,82 - 1,22). Cuando se ajustó para las variables de pronóstico, el hazard ratio del tratamiento fue consistente con la supervivencia libre de progresión para la población analizada por intención de tratar.

El análisis primario de la toxicidad cardíaca mostró que el riesgo de desarrollar un acontecimiento cardíaco dependiente de la dosis acumulada de antraciclina fue significativamente menor con Doxorubicina liposomal pegilado que con doxorubicina (hazard ratio = 3,16, $p < 0,001$). A dosis acumuladas superiores a 450 mg/m^2 no se produjeron acontecimientos cardíacos con Doxorubicina liposomal pegilado.

Un estudio fase III comparativo de Doxorubicina liposomal pegilado frente a topotecan se ha concluido en 474 pacientes con cáncer epitelial de ovario después de fracasar la quimioterapia de primera línea con platino. Se observó un beneficio en la supervivencia global para los pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilado sobre los pacientes tratados con topotecan indicado por un hazard ratio de 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), p=0,050. Las tasas de supervivencia con Doxorubicina liposomal pegilado a 1, 2 y 3 años fueron 56,3 %, 34,7 % y 20,2 % respectivamente, frente a 54,0 %, 23,6 % y 13,2 % con topotecan.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad sensible al platino la diferencia fue mayor: hazard ratio de 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923), p=0,017. Las tasas de supervivencia con Doxorubicina liposomal pegilado a 1, 2 y 3 años fueron 74,1%, 51,2% y 28,4% respectivamente, frente a 66,2%, 31,0% y 17,5% con topotecan.
En el subgrupo de pacientes con enfermedad refractaria al platino los tratamientos fueron similares: hazard ratio de 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), p=0,618. Las tasas de supervivencia con Doxorubicina liposomal pegilado a 1, 2 y 3 años fueron 41,5 %, 21,1 % y 13,8 % respectivamente, frente a 43,2 %, 17,2 % y 9,5 % con topotecan.

En un ensayo fase III aleatorizado, paralelo, abierto, multicéntrico, llevado a cabo en 646 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos 1 tratamiento previo y que no habían progresado al recibir

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

un tratamiento basado en antraciclinas, se comparó la seguridad y la eficacia de la combinación de Doxorubicina liposomal pegilado más bortezomib con respecto a bortezomib en monoterapia. Se observó una mejoría significativa en la variable primaria tiempo hasta progresión (THP), en los pacientes tratados con la combinación de Doxorubicina liposomal pegilado más bortezomib en comparación con aquellos tratados con bortezomib en monoterapia, tal y como indica la reducción del riesgo (RR) del 35% (95% IC: 21-47 %), p < 0,0001, basada en 407 eventos definidos como THP. La mediana del THP fue de 6,9 meses para los pacientes que recibieron bortezomib en monoterapia en comparación con 8,9 meses para los pacientes que recibieron la combinación de Doxorubicina liposomal pegilado más bortezomib. Un análisis intermedio definido en el protocolo (basado en 249 eventos definidos como THP) provocó la finalización precoz del ensayo en cuanto a eficacia. Este análisis intermedio mostró una reducción del riesgo de THP del 45% (95% IC: 29-57 %), p < 0,0001. La mediana del THP fue de 6,5 meses para los pacientes con bortezomib en monoterapia en comparación con 9,3 meses para los pacientes que recibían la combinación de Doxorubicina liposomal pegilado más bortezomib. Estos resultados, aunque no son definitivos, constituyen el análisis final definido en el protocolo. El análisis final de la supervivencia global (SG) realizado después de una mediana de seguimiento de 8,6 años mostró diferencias no significativas en la SG entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de SG fue de 30,8 meses (95% IC: 25,2-36,5 meses) para los pacientes con bortezomib en monoterapia y de 33,0 meses (95% IC: 28,9-37,1 meses) para los pacientes en tratamiento con la combinación de Doxorubicina liposomal pegilado más bortezomib.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

La farmacocinética plasmática de Doxorubicina liposomal pegilado en humanos difiere de forma significativa de la presentada en la bibliografía para los preparados de hidrocloruro de doxorubicina estándar. Doxorubicina liposomal pegilado presentó una farmacocinética lineal a dosis más bajas (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2). En el intervalo de dosis de 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 Doxorubicina liposomal pegilado presentó una farmacocinética no lineal. El hidrocloruro de doxorubicina estándar presenta una distribución en tejido extensa (volumen de distribución de entre 700 a 1.100 l/m^2) y un rápido aclaramiento de eliminación (de 24 a 73 l/h/m^2). En contraste, el perfil farmacocinético de Doxorubicina liposomal pegilado indica que Doxorubicina liposomal pegilado se restringe principalmente al volumen de fluido vascular y que el aclaramiento de doxorubicina de la sangre depende del portador liposomal. La doxorubicina se hace disponible una vez que los liposomas se extravasan y penetran en el compartimento tisular.

A dosis equivalentes, la concentración plasmática y los valores de AUC de Doxorubicina liposomal pegilado que representan principalmente el hidrocloruro de doxorubicina liposomal pegilado (conteniendo del 90 % al 95 % de la doxorubicina medida) son significativamente superiores con respecto a los alcanzados con los preparados de hidrocloruro de doxorubicina estándar.

Doxorubicina liposomal pegilado no deberá utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de hidrocloruro de doxorubicina.

Farmacocinética poblacional

La farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilado se evaluó en 120 pacientes de 10 ensayos clínicos diferentes utilizando el enfoque de la farmacocinética poblacional. La descripción mejor de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilado en el intervalo de dosis de 10 mg/m^2 a 60 mg/m^2 fue el modelo no lineal bicompartimental con cinética de orden cero y eliminación de Michaelis-Menten. El aclaramiento intrínseco medio de Doxorubicina liposomal pegilado fue
0,030 l/h/m^2 (intervalo 0,008 a 0,152 l/h/m^2) y el volumen de distribución central medio fue
1,93 l/m^2 (intervalo 0,96 – 3,85 l/m^2) aproximándose al volumen plasmático. La semivida aparente osciló entre 24 – 231 horas, con una media de 73,9 horas.

Pacientes con cáncer de mama
La farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilado determinada en 18 pacientes con carcinoma de mama fue similar a la farmacocinética determinada en la población más grande de 120 pacientes con varios cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,016 l/h/m^2 (intervalo 0,008 - 0,027 l/h/m^2), el volumen de distribución central medio fue 1,46 l/m^2 (intervalo 1,10 - 1,64 l/m^2). La media aparente de la semivida fue 71,5 horas (intervalo 45,2 - 98,5 horas).

Pacientes con cáncer de ovario
La farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilado determinada en 11 pacientes con carcinoma ovárico fue similar a la farmacocinética determinada en una población más grande de 120 pacientes con diversos cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,021 l/h/m^2 (intervalo 0,009 –
0,041 l/h/m^2), el volumen central medio de distribución fue 1,95 l/m^2 (intervalo 1,67 – 2,40 l/m^2). La semivida aparente media fue 75,0 horas (intervalo 36,1 – 125 horas).

Pacientes con SK asociado a SIDA
La farmacocinética plasmática de Doxorubicina liposomal pegilado se evaluó en 23 pacientes con SK, que recibieron dosis únicas de 20 mg/m^2 vía perfusión de 30 minutos. Los parámetros farmacocinéticos de Doxorubicina liposomal pegilado (representando principalmente hidrocloruro de doxorubicina liposomal pegilado y niveles bajos de hidrocloruro de doxorubicina sin encapsular) que se observaron después de las dosis de 20 mg/m^2 se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos en pacientes con SK-SIDA tratados con Doxorubicina liposomal pegilado

	Media ± error estándar
Parámetro	20 mg/m^2 (n=23)
Concentración plasmática máxima* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Aclaramiento plasmático (l/h/m^2)	0,041 ± 0,004
Volumen de distribución (l/m^2)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ_1 semivida (horas)	5,2 ± 1,4
λ_2 semivida (horas)	55,0 ± 4,8

*Medida al final de una perfusión de 30 minutos

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con dosis repetidas realizados en animales, el perfil de toxicidad de Doxorubicina liposomal pegilado parece ser muy similar al presentado en humanos sometidos a perfusiones de larga duración de hidrocloruro de doxorubicina estándar. En Doxorubicina liposomal pegilado la encapsulación de hidrocloruro de doxorubicina en liposomas pegilados hace que estos efectos difieran en intensidad de la siguiente manera.

Cardiotoxicidad
Estudios en conejo han mostrado que la cardiotoxicidad de Doxorubicina liposomal pegilado es reducida comparada con los preparados de hidrocloruro de doxorubicina convencionales.

Toxicidad dérmica
En estudios realizados tras la administración repetida de Doxorubicina liposomal pegilado a la rata y el perro, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

relevantes. En el estudio en el perro, la aparición y gravedad de estas lesiones se redujo disminuyendo la dosis o prolongando los intervalos entre dosis. Se observaron también lesiones dérmicas similares que se describen como eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes tras perfusión intravenosa de larga duración (ver sección 4.8).

Respuesta anafilactoide
Durante estudios toxicológicos con dosis repetidas en el perro, se observó una respuesta aguda caracterizada por hipotensión, palidez de mucosas, salivación, emesis y períodos de hiperactividad seguidos por hipoactividad y letargo, tras la administración de liposomas pegilados (placebo). Una respuesta similar pero menos grave se observó también en perros tratados con Doxorubicina liposomal pegilado y doxorubicina estándar.

La respuesta hipotensiva se redujo en magnitud mediante el pretratamiento con antihistamínicos. No obstante, la respuesta no amenazó la vida y los perros se recuperaron rápidamente una vez discontinuado el tratamiento.

Toxicidad local
Estudios de tolerancia subcutánea indican que Doxorubicina liposomal pegilado en comparación con hidrocloruro de doxorubicina estándar, causa una menor irritación local o daño al tejido tras una posible extravasación.

Mutagenicidad y carcinogenicidad
Aunque no se han realizado estudios con Doxorubicina liposomal pegilado, el hidrocloruro de doxorubicina, el componente farmacológicamente activo de Doxorubicina liposomal pegilado es mutagénico y carcinogénico. Los liposomas placebo pegilados no son ni mutagénicos ni genotóxicos.

Toxicidad reproductiva
Doxorubicina liposomal pegilado provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada en el ratón tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos en la rata tras dosis repetidas ≥ 0,25 mg/kg/día y se observó degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermatogénesis en el perro tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día (ver sección 4.6).

Nefrotoxicidad
Un estudio ha demostrado que Doxorubicina liposomal pegilado a una dosis intravenosa única por encima del doble de la dosis clínica produce toxicidad renal en el mono. Se ha observado toxicidad renal en la rata y el conejo con dosis únicas de doxorubicina HCl incluso menores. Como la valoración de la base de datos de seguridad después de la comercialización de Doxorubicina liposomal pegilado en pacientes no ha sugerido responsabilidad significativa de Doxorubicina liposomal pegilado en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en el mono pueden no tener relevancia en la evaluación del riesgo para el paciente.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

α-(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)-ϖ-metoxipoli(oxietilen)-40 sal sódica (MPEG-DSPE)
fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (HSPC)
colesterol
sulfato de amonio
sacarosa
histidina
ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
agua para preparaciones inyectables

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

18 meses

Después de la dilución:
- Se comprobó la estabilidad química y física durante su utilización, por un periodo de 24 horas entre 2°C y 8°C.
- Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utilizara inmediatamente, los periodos de almacenamiento durante su utilización y las condiciones antes de utilizarlo son responsabilidad de quién lo utiliza y no debería ser superior a 24 horas entre 2°C y 8°C.
- Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio, cada uno con un tapón de goma de bromobutilo gris y un sello flip off azul oscuro (10 ml) y rojo (25 ml), con un volumen administrable de 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys está disponible en envases individuales o en envases de diez viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No utilizar el producto si muestra evidencia de precipitación o presencia de partículas.

Se deberá tener cuidado al manejar una dispersión de Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys. Se requiere la utilización de guantes. En caso de que Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys entre en contacto con piel o mucosas, lávese inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys se deberá manejar y eliminar como otros medicamentos anticancerosos de acuerdo con la normativa local.

Determínese la dosis de Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys a administrar (en base a la dosis recomendada y la superficie corporal del paciente). Tómese el volumen adecuado de Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys en una jeringa estéril. Se deberán seguir de forma estricta medidas asépticas dado que Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys no tiene ningún agente conservante o bacteriostático presente. La dosis adecuada de Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys se debe diluir en solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) antes de la administración. Para dosis < 90 mg, diluir Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys en 250 ml, y para dosis ≥ 90 mg, diluir Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys en 500 ml. Esto puede perfundirse durante 60 o 90 minutos tal y como se detalla en la sección 4.2.

La utilización de cualquier diluyente que no sea solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml), o la presencia de cualquier agente bacteriostático, como puede ser el alcohol bencílico, puede causar la precipitación de Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys.

Se recomienda que el gotero de Doxorubicina liposomal pegilado Dr. Reddys se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml). La perfusión se puede administrar a través de una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

vena periférica. No utilizar con filtros en la línea de perfusión.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Reddy Pharma Iberia, S.A.
Avda. Josep Tarradellas nº 38
08029 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.025

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios