

Doxlox Dispersión Coloidal Liposomal Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL
Doxorrubicina
Ficha Técnica

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

Doxlox Dispersión Coloidal Liposomal Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL

GRUPO FARMACOTERAPEUTICO

Agentes antineoplásicos. Antraciclinas y sustancias relacionadas

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorrubicina Clorhidrato 20 mg

Excipientes: Colesterol, Fosfatidil colina de soya completamente hidrogenada, Sal sódica de MPEG 2000-DSPE, Histidina, Sacarosa, Agua para inyección, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Sulfato de amonio, Alcohol deshidratado, c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión Coloidal Pegilada Inyectable

PARTICULARIDADES CLÍNICAS**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

DOXLOX es indicado para:

Tratamiento de Sarcoma de Kaposi asociada con el SIDA en pacientes con recuento de linfocitos inferior a 200 linfocitos/mm³ y daño mucocutáneo o visceral extenso.

Tratamiento de pacientes con Carcinoma metastásico de mama en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.

Tratamiento en el Cáncer de ovario recurrente, después de una quimioterapia basada en platino.

En combinación con bortezomib para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no hayan recibido previamente bortezomib y han recibido al menos una terapia previa.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Doxlox sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo titulado especializado en la administración de agentes citotóxicos.

DOXLOX presenta unas propiedades farmacocinéticas particulares por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de Doxorrubicina clorhidrato.

Posología*Cáncer de mama/Cáncer de ovario*

Doxlox 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

Doxlox 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

Doxlox 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, 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 Doxlox

Para manejar acontecimientos adversos como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatitis o toxicidad hematológica, la dosis puede reducirse o espaciarse. En las tablas que se muestran a continuación se proporcionan las normas de modificación de la dosis de Doxlox 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. La modificación de la dosis en pacientes con SIDA-SK se aborda en la sección, efectos indeseables.

Tabla 1. Eritrodisestesia palmo – plantar

Semana después a la dosis previa de Doxlox			
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	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas

	grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	
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 Doxlox			
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 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico
Grado 2 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico

Grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente
Grado 4 (requiere mantenimiento parenteral o enteral)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente

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

GRADO	Recuento absoluto de neutrófilos	PLAQUETAS	MODIFICACIÓN
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 Doxlox en combinación con Bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de Doxlox 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 Doxlox 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 Doxlox y Bortezomib - pacientes con mieloma múltiple

Estado del paciente	Doxlox	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 %.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Doxlox Dispersión Coloidal Liposomal Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL

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 del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4 reducir la siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de Bortezomib por toxicidad hematológica.*	No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis en un ciclo, reducir la dosis en un 25 % en los siguientes ciclos.
Toxicidad no hematológica de grado 3 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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Doxlox 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 Doxlox en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse en base a la experiencia de los programas de ensayo clínico en mama y ovario de la siguiente forma: si al iniciar la terapia la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25 %. Si la bilirrubina es $> 3,0 \text{ mg/dl}$, 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. Doxlox 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 Doxlox, 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 Doxlox 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 Doxlox en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con Doxlox.

Población pediátrica

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**Doxlox Dispersión Coloidal Liposomal Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL**

La experiencia en niños es limitada. Doxlox 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 Doxlox.

Forma de administración

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

La Doxorubicina liposomal exhibe propiedades farmacocinéticas únicas y no deben utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de clorhidrato de doxorubicina.

Doxlox se administra en forma de perfusión intravenosa. No administrar Doxlox en forma de inyección en bolus o en solución sin diluir. Se recomienda que el gotero de Doxlox 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 Doxlox por vía intramuscular o subcutánea.

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

Para dosis > 90 mg: diluir Doxlox en 500 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Cáncer de mama/Cáncer de ovario

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 Doxlox 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.

La dosis de Doxlox 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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

Advertencias Y Precauciones Especiales De Empleo

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

Toxicidad cardíaca

Se recomienda que todos los pacientes que reciban Doxlox 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 Doxlox. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Si se produce este cambio, deberá considerarse la prueba más definitiva de daño miocárdico por antraciclinas, esto es, la biopsia endomiocárdica.

Métodos más específicos que el ECG para la evaluación y monitorización de las funciones cardíacas son la medida de la fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (MUGA). Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con Doxlox y deben repetirse periódicamente durante el tratamiento. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Doxlox que exceda de una dosis de antraciclina acumulada de por vida de 450 mg/m².

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 Doxlox 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 Doxlox cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente.

Proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban Doxlox.

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 Doxorubicina clorhidrato también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como otras antraciclinas/antraquinonas o por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m² en pacientes con irradiación mediastínica previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

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

Mielosupresión

Muchos pacientes tratados con Doxlox 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/m², 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 Doxlox frente a topotecan, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en los pacientes con cáncer de ovario tratados con Doxlox que en el grupo de tratamiento con topotecan. En pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron Doxlox 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. 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 Doxlox y como mínimo, antes de cada dosis de Doxlox.

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 Doxlox. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Neoplasias hematológicas secundarias

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de 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 Doxlox durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de Doxlox mayor de 720 mg/m². Los casos de cáncer oral secundario fueron diagnosticados tanto, durante el tratamiento con Doxlox 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 Doxlox 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

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**Doxlox Dispersión Coloidal Liposomal Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL**

anticonvulsivantes) así como un equipo de emergencia. En la mayoría de los pacientes el tratamiento se puede reanudar después de que todos los síntomas se hayan resuelto, sin recurrencia. Raramente vuelven a producirse reacciones a la perfusión después del primer ciclo de tratamiento. Para disminuir al máximo el riesgo de reacciones a la perfusión, se deberá administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto.

Pacientes diabéticos

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

Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

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

Fertilidad, Embarazo Y Lactancia**Embarazo**

Se cree que Doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, Doxlox no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Y Utilizar Máquinas

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

Reacciones AdversasResumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 44,0 % - 46,1 %. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (grado 3) entre un 17 % y un 19,5 % de las mismas. La notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (grado 4) constituyó menos de un 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (3,7 % - 7,0 %). La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular y aparece generalmente tras dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en una o dos semanas aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. La piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de EPP sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1 -

2 semanas. No obstante, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento.

También se notificaron frecuentemente en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama/ovario casos de estomatitis/mucositis y náuseas, mientras que en el Programa de SK-SIDA (20 mg/m² cada 2 semanas), la reacción adversa más frecuente fue la mielosupresión (principalmente leucopenia) (ver SK-SIDA). Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de Doxlox más Bortezomib. Se notificó EPP de grado 3 en el 5 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (relacionadas con el medicamento y derivadas del tratamiento) con el tratamiento combinado (Doxlox + Bortezomib) fueron náuseas (40 %), diarrea (35 %), neutropenia (33 %), trombocitopenia (29 %), vómitos (28 %), fatiga (27 %), y estreñimiento (22 %).

Programa de cáncer de mama

En un ensayo clínico de fase III (I97-328), 509 pacientes con cáncer de mama avanzado que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, se trataron con Doxlox (n=254) a una dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas, o Doxorubicina (n=255) a una dosis de 60 mg/m² cada 3 semanas. De las reacciones adversas frecuentes, las siguientes se notificaron con una frecuencia superior para Doxorubicina que para Doxlox: náuseas (53 % frente a 37 %; grado 3/4 5 % frente a 3 %), vómitos (31 % frente a 19 %; grado 3/4 4 % frente a menos del 1 %), cualquier alopecia (66 % frente a 20 %), alopecia marcada (54 % frente a 7 %) y neutropenia (10 % frente a 4 %; grado 3/4 8 % frente a 2 %).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron con una frecuencia superior en el grupo de Doxlox que en el de Doxorubicina: mucositis (23 % frente a 13 %; grado 3/4 4 % frente a 2 %) y estomatitis (22 % frente a 15 %; grado 3/4 5 % frente a 2 %). La duración media de las reacciones clasificadas como

severas (grado 3/4) para ambos grupos fue de 30 días o menos. La lista completa de reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Doxlox se proporciona en la tabla 5.

La incidencia de efectos hematológicos con amenaza para la vida (grado 4) fue < 1,0 % y se notificaron casos de sepsis en el 1 % de los pacientes. Fue necesario el tratamiento con factor estimulante de colonias celulares o transfusiones en el 5,1 % y 5,5 % de los pacientes respectivamente.

Las alteraciones de laboratorio clínicamente significativas (grados 3 y 4) en este grupo fueron bajas con elevación de la bilirrubina total, AST y ALT notificadas en el 2,4 %, 1,6 % y < 1 % de los pacientes respectivamente. No se notificaron aumentos clínicamente significativos de la creatinina sérica.

Tabla 5. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos en cáncer de mama (50 mg/m² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxlox) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100)

Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de mama Todos los grados n=254 (≥ 5 %)	Cáncer de mama Grados 3/4 n=254 (≥ 5 %)	Cáncer de mama n=404 (1-5 %) No notificados previamente en ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Faringitis		Foliculitis, infección fúngica, herpes febril (no herpético), infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes		Faringitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Leucopenia, anemia	Trombocitopenia
Poco frecuentes		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Anorexia		
Frecuentes		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Parestesia	Parestesia	Neuropatía periférica
Poco frecuentes	Somnolencia		
Trastornos oculares			
Frecuentes			Lagrimo, visión borrosa
Trastornos cardiacos			

Frecuentes			Arritmia ventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales			
Muy Frecuentes	Náuseas, estomatitis, vómitos		
Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, ulceración en la boca	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, estomatitis	Dolor de boca
Poco frecuentes		Ulceración en la boca, estreñimiento, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy Frecuentes	EPP*, alopecia, rash	EPP*	
Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel, pigmentation anormal, eritema	Rash	Erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa
Poco frecuentes		Pigmentación anormal, eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes			Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor musculoesquelético
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Dolor de mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy Frecuentes	Astenia, fatiga, mucositis		
Frecuentes	Debilidad, fiebre, dolor	Astenia, mucositis	Edema, edema en las piernas.
Poco frecuentes		Fatiga, debilidad, dolor	

*eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome mano-pie)

Programa de cáncer de ovario

En los distintos ensayos clínicos, 512 pacientes con cáncer de ovario (subgrupo de 876 pacientes con tumores sólidos) fueron tratados con Doxlox a una dosis de 50 mg/m². El listado de reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Doxlox se encuentra en la tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos de cáncer de ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxlox) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente
Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de ovario Todos los grados n=512 (≥ 5 %)	Cáncer de ovario Grados 3/4 n=512 (≥5%)	Cáncer de ovario n=512 (1-5 %)
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Faringitis		Infección, moniliasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario
Poco frecuentes		Faringitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia	
Frecuentes		Leucopenia, anemia, trombocitopenia	Anemia hipocrómica
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes			Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Anorexia		
Frecuentes			Deshidratación, caquexia
Poco frecuentes		Anorexia	
Trastornos psiquiátricos			
Frecuentes			Ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Parestesia, somnolencia		Cefalea, mareo, neuropatía, hipertensión
Poco frecuentes		Parestesia, somnolencia	
Trastornos oculares			
Frecuentes			Conjuntivitis
Trastornos cardiacos			

Frecuentes			Trastorno cardiovascular
Trastornos vasculares			
Frecuentes			Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes			Disnea, aumento de la tos
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Estreñimiento, diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos		
Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca	Náuseas, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, diarrea	Ulceración en la boca, esofagitis, náuseas y vómitos, gastritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto
Poco frecuentes		Estreñimiento, dispepsia, ulceración en la boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	EPP*, alopecia, rash	EPP*	
Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel	Alopecia, rash	Rash vesiculobullosos, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculopapular, sudoración, acné, úlcera cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes			Dolor de espalda, mialgia
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes			Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Astenia, alteración de mucosas		
Frecuentes	Fiebre, dolor	Astenia, alteración de mucosas, dolor	Escalofríos, dolor torácico, malestar general, edema periférico

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Doxlox Dispersión Coloidal Liposomal Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL

Poco frecuentes		Fiebre	
Exploraciones complementarias			
Frecuentes			Pérdida de peso

*eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome mano-pie).

La mayoría de los casos de mielosupresión fueron leves o moderados y controlables. Se observaron de manera infrecuente (< 1 %) casos de sepsis asociada con leucopenia. En escasas ocasiones (< 5 %) se requirió la ayuda de factores estimulantes de colonias y aproximadamente el 15 % de los pacientes necesitaron transfusión.

En un subgrupo de 410 pacientes con cáncer de ovario, las alteraciones de laboratorio clínicamente significativas ocurridas en ensayos clínicos con Doxlox incluyeron aumentos en la bilirrubina total (generalmente en pacientes con metástasis hepáticas) (5 %) y en los niveles de creatinina sérica (5 %). Los aumentos en la AST se notificaron menos frecuentemente (< 1 %).

Pacientes con tumores sólidos: en una cohorte más amplia de 929 pacientes con tumores sólidos (incluidos cáncer de mama y de ovario) tratados en su mayoría con una dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas, el perfil de seguridad y la incidencia de efectos adversos son comparables a los de los pacientes tratados en los ensayos pivotales de cáncer de mama y de ovario.

Programa de mieloma múltiple

En un ensayo clínico fase III que incluyó a 646 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos 1 tratamiento previo, 318 pacientes fueron tratados con la combinación de 30 mg/m² de Doxlox en perfusión intravenosa de una hora, administrada el día 4 tras la administración de Bortezomib el cual se administra en dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8, y 11, cada tres semanas o con Bortezomib en monoterapia. Ver la Tabla 7 para las reacciones adversas notificadas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con el tratamiento combinado de Doxlox junto con Bortezomib.

Las reacciones hematológicas notificadas con mayor frecuencia fueron neutropenia, trombocitopenia y anemia tanto con el tratamiento combinado de Doxlox junto con Bortezomib como con Bortezomib en monoterapia. La incidencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue superior en el grupo que recibía el tratamiento combinado que en el grupo al que se administró Bortezomib en monoterapia (28 % frente a 14 %). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue superior en el grupo que recibía el tratamiento combinado que en el grupo al que se administró Bortezomib en monoterapia (22 % frente a 14 %). La incidencia de anemia fue similar en ambos grupos de tratamiento (7 % frente a 5 %).

La estomatitis se notificó más frecuentemente en el grupo que recibía el tratamiento combinado (16 %) que en el grupo al que se administró Bortezomib en monoterapia (3 %), y la mayoría de los casos fueron de gravedad de grado 2 o menor. Se notificó estomatitis de grado 3 en el 2 % de los pacientes del grupo que recibía el tratamiento combinado. No se notificó ningún caso de estomatitis de grado 4.

Se notificaron náuseas y vómitos más frecuentemente en el grupo que recibía el tratamiento combinado (40 % y 28 %) que en el grupo al que se administró Bortezomib en monoterapia (32 % y 15 %) y la mayoría fueron de gravedad de grado 1 y 2.

El 38 % de los pacientes interrumpió el tratamiento con uno o ambos medicamentos a consecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento con Bortezomib y Doxlox incluyen EPP, neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, trombocitopenia, disminución de la fracción de eyección y fatiga.

Tabla 7. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en un ensayo clínico en mieloma múltiple (Doxlox 30 mg/m² en combinación con Bortezomib cada 3 semanas) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

CIOMS III

Reacciones adversas por sistemas	Todos los Grados n=318 ($\geq 5\%$)	Grados 3/4** n=318 ($\geq 5\%$)	Todos los Grados n=318 (1-5 %)
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	Anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia, trombocitopenia	
Frecuentes	Leucopenia	Anemia, leucopenia	Neutropenia febril, linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muyfrecuentes	Anorexia		
Frecuentes	Disminución del apetito	Anorexia	Deshidratación, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia
Poco frecuentes		Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos			
Frecuentes	Insomnio		Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso			

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Doxlox Dispersión Coloidal Liposomal Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL

Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea, neuropatía, parestesia,		
Frecuentes	polineuropatía, mareos, disgeusia	Neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía	Letargia, hipoestesia, síncope, disestesia
Poco frecuentes		Cefalea, neuropatía sensorial periférica, parestesia, mareo	
Trastornos oculares			
Frecuentes			Conjuntivitis
Trastornos vasculares			
Frecuentes			Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial, hipertensión, flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes	Disnea		Tos, epistaxis, disnea por esfuerzo
Poco frecuentes		Disnea	

Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis		
Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia	Náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis	Dolor abdominal superior, ulceración en la boca, boca seca, disfagia, estomatitis aftosa
Poco frecuentes		Estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	EPP*, rash		
Frecuentes	Sequedad cutánea	EPP*	Prurito, rash papular, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación de la piel, petequias, alopecia, erupción por medicamentos
Poco frecuentes		Rash	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes	Dolor en extremidades		Artralgia, mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Astenia, fatiga, pirexia		
Frecuentes		Astenia, fatiga	Edema periférico, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia
Poco frecuentes		Pirexia	

Exploraciones complementarias			
Frecuentes	Pérdida de peso		Elevación de la aspartato aminotransferasa, disminución de la fracción de eyección, aumento de la creatinina sérica, aumento de alanine aminotransferasa

*Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie).

**Las reacciones adversas de grado 3/4 se basan en las reacciones adversas de todos los niveles de gravedad con una incidencia global $\geq 5\%$ (ver las reacciones adversas mencionadas en la primera columna).

SK asociado a SIDA

Ensayos clínicos en pacientes con SK-SIDA tratados con 20 mg/m² de Doxlox muestran que la mielosupresión fue la reacción adversa más frecuente que se consideró relacionada con Doxlox, apareciendo muy frecuentemente (en aproximadamente la mitad de los pacientes).

La leucopenia es la reacción adversa más frecuente experimentada con Doxlox en esta población; también se han observado neutropenia, anemia y trombocitopenia. Estos acontecimientos pueden ocurrir al principio del tratamiento. La toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se deberá interrumpir de forma temporal el tratamiento con Doxlox en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea $< 1.000/\text{mm}^3$ y/o el recuento plaquetario $< 50.000/\text{mm}^3$. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea $< 1.000/\text{mm}^3$ puede administrarse G-CSF (ó GM-CSF) en los ciclos posteriores como terapia concomitante para mantener el recuento sanguíneo. La toxicidad hematológica en los pacientes con cáncer de ovario es menos severa que la observada en el SK-SIDA (ver la sección para los pacientes con cáncer de ovario más arriba).

En estudios clínicos con Doxlox aparecieron frecuentemente reacciones adversas respiratorias que pueden estar relacionadas con infecciones oportunistas en la población afectada de SIDA. Las infecciones oportunistas (IO) se observaron en pacientes con SK tras la administración de Doxlox y se observan de forma frecuente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por VIH. Las IO más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, citomegalovirus, herpes simplex, neumonía por *Pneumocystis carinii* y el complejo mycobacterium avium.

Tabla 8. Las reacciones adversas observadas en pacientes con SK asociado a SIDA según las categorías de frecuencia CIOMS III

Muy frecuentes ($> 1/10$); Frecuentes ($> 1/100, < 1/10$); Poco frecuentes ($> 1/1.000, < 1/100$)

Infecciones e infestaciones	
frecuentes	moniliasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
muy frecuentes	neutropenia, anemia, leucopenia
frecuentes	trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
frecuentes	anorexia
Trastornos psiquiátricos	
poco frecuentes	confusión
Trastornos del sistema nervioso	
frecuentes	mareo
poco frecuentes	parestesia
Trastornos oculares	
frecuentes	retinitis
Trastornos vasculares	
frecuentes	vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
frecuentes	disnea
Trastornos gastrointestinales	
muy frecuentes	náuseas
frecuentes	diarrea, estomatitis, vómitos, ulceración en la boca, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, náuseas y vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
frecuentes	alopecia, rash
poco frecuentes	eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
frecuentes	astenia, fiebre, reacciones agudas asociadas a la perfusión
Exploraciones complementarias	
frecuentes	pérdida de peso

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

Se han notificado frecuentemente ($\geq 5\%$) alteraciones significativas de las pruebas clínicas de laboratorio entre las que se incluyen incrementos en la fosfatasa alcalina, AST y bilirrubina; se creía que estas reacciones estaban relacionadas con la enfermedad subyacente y no con Doxlox. De forma menos frecuente ($< 5\%$) se han notificado disminuciones en los niveles de hemoglobina y en el número de plaquetas. Raramente ($< 1\%$) se observó sepsis relacionada con leucopenia. Algunas de estas anomalías se pueden haber relacionado con la infección VIH subyacente y no con Doxlox.

Todos los pacientes

En 100 de los 929 pacientes (10,8 %) con tumores sólidos se describió una reacción asociada a la perfusión durante el tratamiento con Doxlox definida bajo los siguientes términos Costart (Símbolos de codificación para un tesoro de términos de reacciones adversas): reacción alérgica, reacción anafilactoide, asma, edema facial, hipotensión, vasodilatación, urticaria, dolor de espalda, dolor torácico, escalofríos, fiebre, hipertensión, taquicardia, dispepsia, náuseas, mareo, disnea, faringitis, rash, prurito, sudoración, reacción en el punto de inyección e interacción farmacológica. El 2 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento de manera permanente. En el programa de cáncer de mama se observó una incidencia similar de reacciones a la perfusión (12,4 %) y de interrupción del tratamiento (1,5 %). En pacientes con mieloma múltiple que recibieron Doxlox junto con Bortezomib, se han notificado reacciones adversas asociadas a la perfusión con una frecuencia del 3 %. En los pacientes con SK-SIDA, las reacciones asociadas a la perfusión se caracterizaron por enrojecimiento facial, dificultad al respirar, edema facial, cefalea, escalofríos, dolor de espalda, opresión en el pecho y garganta y/o hipotensión y su frecuencia de aparición fue del 5 % al 10 %. En relación con las reacciones a la perfusión se han observado convulsiones muy raramente. En todos los pacientes, las reacciones asociadas a la perfusión ocurrieron principalmente durante la primera perfusión. La interrupción temporal de la perfusión generalmente revierte estos síntomas sin necesidad de terapia posterior. El tratamiento con Doxlox se puede continuar en casi todos los pacientes una vez que todos los síntomas se hayan resuelto sin que los mismos recurran. Las reacciones a la perfusión raramente vuelven a producirse después del primer ciclo de tratamiento con Doxlox.

Se ha notificado en pacientes tratados con Doxlox mielosupresión asociada con anemia, trombocitopenia, leucopenia y raramente neutropenia febril.

Se ha notificado estomatitis en pacientes que recibieron perfusiones continuas de Doxorubicina clorhidrato convencional; esta reacción se ha notificado de forma frecuente en pacientes que recibieron Doxlox. La aparición de la reacción no impidió a los pacientes terminar el tratamiento y generalmente no requiere ajuste de la dosis, salvo en los casos en los que la estomatitis afecte la capacidad de comer del paciente. En este caso, el intervalo de dosis se puede ampliar 1-2 semanas o bien se puede reducir la dosis.

La terapia con Doxorubicina a dosis acumuladas de por vida $> 450 \text{ mg/m}^2$ 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 Doxlox mayores a 460 mg/m^2 demostraron ausencia de cardiomiopatía inducida por antraciclinas. La dosis recomendada de Doxlox para los pacientes con SK-SIDA es de

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**Doxlox Suspensión Liposomada Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL**

20 mg/m² cada dos a tres semanas. La dosis acumulada a la que la cardiotoxicidad empezaría a ser preocupante en estos pacientes con SK-SIDA (> 400 mg/m²) requeriría más de 20 ciclos de terapia con Doxlox durante 40 a 60 semanas.

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

En el ensayo pivotal fase III frente a Doxorubicina, 58 de los 509 (11,4 %) pacientes aleatorizados (10 tratados con Doxlox a una dosis de 50 mg/m²/cada 4 semanas frente a 48 tratados con Doxorubicina a una dosis de 60 mg/m²/cada 3 semanas) cumplieron los criterios de toxicidad cardíaca definidos en el protocolo durante el tratamiento y/o el seguimiento. Se definió la toxicidad cardíaca como una disminución en 20 puntos o más del valor basal si la FEVI en reposo permanecía en el rango normal o una disminución en 10 puntos o más si la FEVI llegaba a ser anormal (por debajo del límite inferior de la normalidad). Ninguno de los 10 pacientes tratados con Doxlox que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En contraste, 10 de los 48 pacientes tratados con Doxorubicina que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

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

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el 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.

Aunque muy raramente se ha notificado necrosis local tras la extravasación, Doxlox se considera un agente irritante. Estudios en animales indican que la administración de Doxorubicina clorhidrato como una formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema) se debe detener inmediatamente la perfusión y reanudarla en otra vena. Puede ser útil la aplicación de hielo sobre el lugar de la extravasación durante

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Doxlox Suspensión Liposomada Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL

aproximadamente 30 minutos para aliviar la reacción local. No se debe administrar Doxlox por vía intramuscular o subcutánea.

La reactivación de la reacción cutánea debida a radioterapia previa raramente ha tenido lugar con la administración de Doxlox.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con Doxlox se describen en la Tabla 9. Las frecuencias se establecen de acuerdo con el siguiente convenio:

Muy frecuente $\geq 1/10$ Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$ incluyendo informes aislados

Tabla 9. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia postcomercialización con Doxlox

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
muy raras	neoplasias orales secundarias ¹
Trastornos vasculares	
poco frecuentes	tromboembolismo venoso, incluyendo tromboflebitis, trombosis venosa y embolismo pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
muy raras	eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

¹ Se han notificado casos de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a Doxlox durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de Doxlox mayor de 720 mg/m².

Sobredosis

La sobredosificación aguda de Doxorubicina clorhidrato 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**Doxlox Suspensión Liposomada Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL**

Mecanismo de acción

El principio activo de Doxlox es Doxorubicina clorhidrato, 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 Doxlox 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 Doxlox 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 Doxlox que con Doxorubicina (hazard ratio = 3,16, $p < 0,001$). A dosis acumuladas superiores a 450 mg/m² no se produjeron acontecimientos cardíacos con Doxlox.

Un estudio fase III comparativo de Doxlox 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 Doxlox 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 Doxlox 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 Doxlox 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 Doxlox 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 un tratamiento basado en antraciclinas, se comparó la seguridad y la eficacia de la combinación de Doxlox más Bortezomib con respecto a Bortezomib en monoterapia. Se observó una mejoría significativa en la variable principal tiempo hasta progresión (THP), en los pacientes tratados con la combinación de Doxlox 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 Doxlox 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 Doxlox 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 Doxlox más Bortezomib.

Propiedades Farmacocinéticas

Doxlox es una formulación liposomal pegilada de Doxorubicina clorhidrato 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 Doxlox circulen durante períodos prolongados de tiempo por el flujo sanguíneo. Los liposomas pegilados son lo suficientemente pequeños (diámetro medio de aproximadamente 100 nm) como para que pasen intactos (extravasación) a través de los vasos sanguíneos defectuosos que riegan los tumores. La penetración de los liposomas pegilados desde los vasos sanguíneos y su entrada y acumulación en tumores, ha sido comprobada en ratones con tumores de carcinoma de colon C-26 y en ratones transgénicos con lesiones de tipo SK. Los liposomas pegilados también tienen una matriz lipídica de baja permeabilidad y un sistema regulador acuoso interno que se combinan para mantener la Doxorubicina clorhidrato encapsulada durante el tiempo de permanencia del liposoma en circulación.

La farmacocinética plasmática de Doxlox en humanos difiere de forma significativa de la presentada en la bibliografía para los preparados de Doxorubicina clorhidrato estándar. Doxlox presentó una farmacocinética lineal a dosis más bajas ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$). En el intervalo de dosis de $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ Doxlox presentó una farmacocinética no lineal. La Doxorubicina clorhidrato estándar presenta una distribución en tejido extensa (volumen de distribución de entre 700 a 1.100 l/m^2) y un rápido aclaramiento de eliminación (de 24 a 73 l/h/m^2). En contraste, el perfil farmacocinético de Doxlox indica que Doxlox 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 Doxlox que representan principalmente la Doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada (conteniendo del 90 % al 95 % de la Doxorubicina medida) son significativamente superiores con respecto a los alcanzados con los preparados de Doxorubicina clorhidrato estándar.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Doxlox Suspensión Liposomada Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL

Doxlox no deberá utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de Doxorubicina clorhidrato.

Farmacocinética poblacional

La farmacocinética de Doxlox se evaluó en 120 pacientes de 10 ensayos clínicos diferentes utilizando el enfoque de la farmacocinética poblacional. La descripción mejor de la farmacocinética de Doxlox en el intervalo de dosis de 10 mg/m² a 60 mg/m² fue el modelo no lineal bicompartimental con cinética de orden cero y eliminación de Michaelis-Menten. El aclaramiento intrínseco medio de Doxlox fue 0,030 l/h/m² (intervalo 0,008 a 0,152 l/h/m²) y el volumen de distribución central medio fue 1,93 l/m² (intervalo 0,96 – 3,85 l/m²) aproximándose al volumen plasmático. La semivida aparente osciló entre 24 – 231 horas, con una media de 73,9 horas.

Pacientes con cáncer de mama

La farmacocinética de Doxlox determinada en 18 pacientes con carcinoma de mama fue similar a la farmacocinética determinada en la población más grande de 120 pacientes con varios cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,016 l/h/m² (intervalo 0,008 - 0,027 l/h/m²), el volumen de distribución central medio fue 1,46 l/m² (intervalo 1,10 - 1,64 l/m²). La media aparente de la semivida fue 71,5 horas (intervalo 45,2 - 98,5 horas).

Pacientes con cáncer de ovario

La farmacocinética de Doxlox determinada en 11 pacientes con carcinoma ovárico fue similar a la farmacocinética determinada en una población más grande de 120 pacientes con diversos cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,021 l/h/m² (intervalo 0,009 – 0,041 l/h/m²), el volumen central medio de distribución fue 1,95 l/m² (intervalo 1,67 – 2,40 l/m²). La semivida aparente media fue 75,0 horas (intervalo 36,1 – 125 horas).

Pacientes con SK asociado a SIDA

La farmacocinética plasmática de Doxlox se evaluó en 23 pacientes con SK, que recibieron dosis únicas de 20 mg/m² vía perfusión de 30 minutos. Los parámetros farmacocinéticos de Doxlox (representando principalmente Doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada y niveles bajos de Doxorubicina clorhidrato sin encapsular) que se observaron después de las dosis de 20 mg/m² se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos en pacientes con SK-SIDA tratados con Doxlox

Parámetro	Media ± error estándar 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

Datos Preclínicos Sobre Seguridad

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

Cardiotoxicidad

Estudios en conejo han mostrado que la cardiotoxicidad de Doxlox es reducida comparada con los preparados de Doxorubicina clorhidrato convencionales.

Toxicidad dérmica

En estudios realizados tras la administración repetida de Doxlox a la rata y el perro, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente relevantes. En el estudio en el perro, la aparición y gravedad de estas lesiones se redujo disminuyendo la dosis o prolongando los intervalos entre dosis. Se observaron también lesiones dérmicas similares que se describen como eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes tras perfusión intravenosa de larga duración.

Respuesta anafilactoide

Durante estudios toxicológicos con dosis repetidas en el perro, se observó una respuesta aguda caracterizada por hipotensión, palidez de mucosas, salivación, emesis y períodos de hiperactividad seguidos por hipoactividad y letargo, tras la administración de liposomas pegilados (placebo). Una respuesta similar pero menos grave se observó también en perros tratados con Doxlox 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 Doxlox en comparación con Doxorubicina clorhidrato estándar, causa una menor irritación local o daño al tejido tras una posible extravasación.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Aunque no se han realizado estudios con Doxlox, la Doxorubicina clorhidrato, el componente farmacológicamente activo de Doxlox es mutagénico y carcinogénico. Los liposomas placebo pegilados no son ni mutagénicos ni genotóxicos.

Toxicidad reproductiva

Doxlox 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

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**Doxlox Suspensión Liposomada Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL**

≥ 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.

Nefrotoxicidad

Un estudio ha demostrado que Doxlox 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 Doxlox en pacientes no ha sugerido responsabilidad significativa de Doxlox en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en el mono pueden no tener relevancia en la evaluación del riesgo para el paciente.

DATOS FARMACÉUTICOS**Lista De Excipientes**

Sal sódica MPEG-DSPE

Fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada

Colesterol

Sulfato de amonio

Sacarosa

Histidina

Agua para inyección

Alcohol deshidratado

Ácido clorhídrico

Hidróxido de sodio

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, exceptos los mencionados anteriormente.

Periodo De Validez

20 meses.

Después de la dilución:

- La solución diluida es estable por 4 horas cuando se almacena a 25 ° C y durante 36 horas cuando se almacena a 2-8 °C ambas en suero glucosado al 5%.

- Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.

Precauciones Especiales De Conservación

Almacenar entre 2°C y 8°C. No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido.

Precauciones Especiales De Eliminación Y Otras Manipulaciones

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

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Doxlox Suspensión Liposomada Pegilada Inyectable 20 mg/10 mL

Se deberá tener cuidado al manejar una solución de Doxlox. Se requiere la utilización de guantes. En caso de que Doxlox entre en contacto con piel o mucosas, lávese inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. Doxlox deberá manejarse y eliminarse como otros medicamentos anticancerosos de acuerdo con la normativa local.

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

Se recomienda que el gotero de Doxlox se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml). La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar con filtros en la línea de perfusión.

Fabricado por Natco Pharma Ltd, Unidad V, Kothur, Rangareddy, Telangana - 509228, India; para Dr Reddy's Laboratories Limited, India; Importado por Dr Reddy's Laboratories Chile SpA; Distribuido por Laboratorio Pharma Isa Limitada, Colo – Colo 263 Quilicura.


Q.F. ALEX MATUS MANDIOLA

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Responsable Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA