

do en la administración de agentes citotóxicos.

Doxorubicina liposomal pegilada muestra unas propiedades farmacocinéticas que le son exclusivas, por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otros formulaciones de Doxorubicina Clorhidrato.

Cáncer de ovario:

Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m² una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Cáncer de mama metastásico:

Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m² una vez cada 4 semanas, mientras la enfermedad no prospere y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Mieloma múltiple:

Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL se administra por vía intravenosa a dosis de 30 mg/m² a pasaren una hora, el día 4, después de Bortezomib que es administrado a dosis de 1,3 mg/m² en bolo en los días1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas.

Para dosis ≤90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL en 250 mL de solución de glucosa al 5% (50 mg/mL).

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

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

Sarcoma de Kaposi asociado con SIDA:

Doxorubicina liposomal pegilada 2mg/mL se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/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.

La dosis de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL se diluye en 250 mL de solución glucosada al 5%(50 mg/mL) y se administra mediante infusión intravenosa en 30 minutos.

Para todos los pacientes

Ante la aparición de síntomas o signos precoces de reacción a la infusión interrumpir inmediatamente la infusión, administrar tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos y/o corticosteroides de acción cor-ta) y reanudar a una velocidad más lenta.

No administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL en forma de inyección en bolo o en solución sin diluir. Se recomienda que el gotero de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL se conecte lateralmente a una infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/mL) para conseguir una mayor dilución y reducir al máximo el riesgo de trombosis y extravasación. La infusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar filtros en la línea de infusión. No se debe administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL por vía intramuscular o subcutánea.

Instrucciones para la modificación de dosis:

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

ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR			
Grado de Toxicidad en la Valoración Actual	Semana Después a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfiera con las actividades diarias)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional.	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional.	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas.
Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que interfiera, pero que no imposibilite las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas.
Grado 3 (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiera al caminar o con las actividades diarias normales; no poder llevar la ropa habitual)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Retirada del tratamiento del paciente.
Grado 4 (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración u hospitalización)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Retirada del tratamiento del paciente.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA			
Grado	Recuento absoluto de neutrófilos	Plaquetas	Modificación
1	1500 - 1900	75.000 - 150.000	Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis.
2	1000 - < 1500	50.000 - <75.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥75000; volver a dosificar sin reducción de dosis
3	500 - < 1000	25.000 - <50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥75000; volver a dosificar sin reducción de dosis.
4	<500	< 25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥1500 y plaquetas ≥75000; re disminuir la dosis en un 25% o continuar con dosis completa con la ayuda de un factor de crecimiento.

ESTOMATITIS			
Grado de Toxicidad en la Valoración Actual	Semana después a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico.
Grado 2 (eritema, doloroso, edema o úlceras, pero puede comer)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Disminuir la dosis en un 25%; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico.
Grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Esperar una semana adicional.	Esperar una semana adicional.	Retirada del tratamiento del paciente.

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

AJUSTE POSOLÓGICO DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO CON Doxorubicina Y BORTEZOMIB ENPACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE			
Estado del Paciente	Doxorubicina	Bortezomib	
Fiebre ≥ 38°C y recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/mm³	Si es antes del Día 4 no administrarla dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del Día4, reducir la siguiente dosis en un 25 %.	Reducir la siguiente dosis en un 25 %.	
En cualquier día de administración de medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario < 25.000/mm³ Hemoglo- bina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm³	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4 reduciría siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de bortezo- mib por toxicidad hematológica.*	No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis en un ciclo, reducir la dosis en un 25% en los siguientes ciclos.	
Toxicidad no hematológica de Grado 3 ó 4 relacionada con el medicamento	No administrar la dosis hasta que se recupere un Grado < 2 y reduciría 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 posológico.	Ver la ficha técnica o el resumen de las características del producto bortezomib.	

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

La Farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal:sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse en base a la experiencia del programa de ensayo clínico en ovario de la siguiente forma: al inicio de la terapia, si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25%. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50%. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo2 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 el75% de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL se puede administrar a pacientes con metastásis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta cuatro veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL, evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST,(GOT-GPT) fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con SK-SIDA con esplenectomía:

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

Pacientes pediátricos:

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

Pacientes geriátricos:

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

Instrucciones para el uso: no utilizar un material que muestre evidencias de precipitacióno presencia de cualquier otra partícula.
Determinar la dosis de Doxorubicina liposomal pegilada a administrar (en base a la dosis recomendada y a la superficie corporal del paciente). Cargar el volumen apropiado en una jeringa estéril. Observar una técnica estrictamente aséptica, dado que Doxorubicina liposomal pegilada no contiene agentes conservadores ni bacteriostáticos.
Previo a la administración, diluir la dosis apropiada de Doxorubicina liposomal pegilada en 250 mL de Dextrosa al 5%.
El empleo de cualquier otro diluyente distinto a la Dextrosa al 5% para infusión, o la presencia de algún agente bacteriostático, como por ej. El alcohol bencílico, puede ocasionar la precipitación de Doxorubicina liposomal pegilada.
Se recomienda conectar la línea de infusión de Doxorubicina liposomal pegilada a través del orificio lateralde una infusión intravenosa de Dextrosa al 5%.
Se recomienda precaución al manejar la solución de Doxorubicina liposomal pegilada. Es necesario el uso de guantes. Si Doxorubicina liposomal pegilada entra en contacto con la piel o mucosas, lavar de inmediato y minuciosamente el área con agua y jabón.
Doxorubicina liposomal pegilada debe manipularse y descartarse en forma similar a otras drogas anti-neoplásicas.

INCOMPATIBILIDADES: NO MEZCLAR CON OTROS FARMACOS.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y Lactancia:

Pacientes portadores de sarcoma de Kaposi y SIDA que puedan ser tratados eficazzmente con interferón alfasistémico o terapia local.

ADVERTENCIAS

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

Esta toxicidad puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva grave que no responde a las medidas terapéuticas habituales. Esta puede presentarse cuando la dosis total de Doxorubicina se acerca a 550 mg/m².

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

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

de varias horas hasta un día, una vez que la infusión se haya acabado.

Puede ocurrir severa mielosupresión.

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

--

PRECAUCIONES:

Riesgo cardíaco:

Se recomienda que todos los pacientes que reciban Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL se monitoren de forma unitaria con ECG frecuentes. Cambios pasajeros en el ECG como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Ante esta posibilidad, deberá considerarse la biopsia endomiocárdica.

La fracción de eyección ventricular izquierda mediante eco cardiografía o preferiblemente mediante ventriculografíaisotópica (FEV), es el método más confiable para la evaluación de la función cardíaca. Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento y deben repetirse periódicamente durante el mismo. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL que exceda una dosis acumulada de 450 mg/m².

Ante la posibilidad de una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de eyección ventricular izquierda se encuentre relativamente disminuida con respecto a los valores previos al tratamiento y/o (al mismo tiempo) la eyección ventricular sea menor a un valor pronósticamente relevante (por ejemplo <45%) se recomienda la práctica de biopsias endo miocárdicas y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir en forma repentina, sin haberse presentado cambios previos en el ECG y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento.

Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización del funcionamiento cardíaco durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyección ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si un resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada2 mg/mL se debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, administrar Doxorubicina liposomal pegilada2 mg / mL sólo cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente y proceder con precaución.

En los pacientes que hayan recibido otras antracilinas debe tenerse precaución. La dosis total de Doxorubicina Clorhidrato también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotoxicas tales como antracilinas/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 irritación mediastínicas previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

Mielosupresión:

Muchos pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad HIV preexistentes o numerosos tratamientos concomitan-tes o previos, o tumores que afecten la médula ósea. En pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50mg/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 Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL frente a topotecan, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en los pacientes con cáncer de ovario tratados con Doxorubicina liposomal-pegilada 2 mg/mL que en el grupo de tratamiento con topotecan. A diferencia de la experiencia en pacien-tes con cáncer de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de dosis parece ser la mielosupresión.

Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberá llevar a cabo recuentos sanguíneos frecuentes durante el transcurso del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL, y como mini-mo, antes de cada dosis de Doxorubicina liposomal pegilada.

No se ha observado en pacientes con cáncer de ovario mielosupresión grave persistente, aunque puede producir supú infección o hemorragia.

En estudios clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente al régimen bleomicina/vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han comunicado mielodisplasia y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habrían recibido tratamiento combinado con Doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con Doxorubicina.

Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y regímenes posológico, Doxorubicina liposomal pegi-lada2 mg/mL no deberá intercambiarse con otras formulaciones de Doxorubicina.

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

Pacientes diabéticos:

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

Interacciones con otras drogas:

No se han realizado estudios convencionales de interacción farmacológica con Doxorubicina liposomal pegilada2 mg/mL, aunque se han realizado estudios en combinación con agentes quimioterápicos convencionales ken pacientes con procesos malignos ginecológicos. Debe procederse con precaución en el empleo concomitante de medicamentos de los que se conozca que hay interacciones con Doxorubicina libre. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL, al igual que otros preparados de Doxorubicina Clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluido el cáncer de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observan nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agrava-miento de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de la 6- mercaptopurina con la Doxorubicina Clorhidrato. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

Teratogénesis, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Mutagenicidad y carcinogenicidad:

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

Toxicidad reproductiva:

Doxorubicina Clorhidrato 2 mg/mL provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada en el ratón tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos en la rata tras dosis repetidas >0,25 mg/kg/día y se observó una degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermátogénesis en el perro tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL es embriotóxico en la rata y abortivo en el conejo. La teratogenicidad no se puede descartar. No existe experiencia en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no

se recomienda la administración a mujeres embarazadas. Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fér-til que eviten el embarazo mientras ellas o sus parejas estén recibiendo Doxorubicina liposomal pegilada y durante los seis meses posteriores a la interrupción de la terapia con Doxorubicina liposomal pegilada.

Lactancia: Se desconoce si Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL se excreta en la leche materna, por lo que las madres deben abandonar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada, debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes.

Se recomienda que las mujeres infectadas con HIV no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del HIV.

--

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario (50 mg/m cada 4 semanas) fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notifi-cada de EPP fue del 44,0 % - 46,1 %. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (Grado III) entre un 17 % y un 19,5 % de las mismas. La notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (GradoIV) constituyó menos de un 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del trata-miento 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 pacien-tes suelen experimentar mejoría en una o dos semanas aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. La piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de EPP. Sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III.

Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP, que pueden iniciarse de 4 a 7 días después de comenzar del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL, incluyen mantener las manos y pies frios, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y mante-niéndolos 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 pa-cientes 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, mien-tras que en el Programa deSK-SIDA (20 mg/m² cada 2 semanas), la reacción adversa más frecuente fue la mielosupresión (principalmente leucopenia). Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL más bortezo-mib. Se notificó EPP de Grado 3 en el5 % 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 deriva-das del tratamiento) con el tratamiento combinado (Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL + bortezo-mib) fueron náuseas (40 %), diarrea (35 %), neutropenia(33 %), trombocitopenia (29 %), vómitos (28 %), fatiga (27 %), y estreñimiento (22%).

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos en cáncer de mama (50 mg/m² cada 4 semanas) [pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/mL] clasificada por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente Muy Frecuentes [≥ 1/10]; Frecuentes [≥1/100, < 1/10]; Poco Frecuentes [≥ 1/1.000, <1/100] CIOMS III			
Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de Mama Todos los Grados n=254 (> 5 %)	Cáncer de Mama Grados III/IV n=254 (> 5 %)	Cáncer de Mama n=404 [1-5 %] no notificados previamente en ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones Frecuentes Poco Frecuentes	Faringitis	Faringitis	Foliculitis, infección fúngica, herpes febril (no herpético), infección del tracto respiratorio superior.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes Poco Frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Leucopenia, anemia, Neutropenia	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy Frecuentes Frecuentes	Anorexia	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Poco Frecuentes	Parestesia Somnolencia	Parestesia	Neuropatía Periférica
Trastornos oculares Frecuentes			Lagrimo, visión borrosa
Trastornos cardíacos Frecuentes			Arritmia ventricular
Trastornos respirato-rios, torácicos y mediastínicos Frecuentes			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuentes Frecuentes Poco Frecuentes	Náuseas, estomatitis, vómitos	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, estomatitis	Dolor de boca
		Ulceración en la boca, estreñimiento, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy Frecuentes	EPP*, alopecia, rash	EPP*	
	Sequedad cutánea, de-coloración de la piel, pigmentación anormal, eritema	Rash	Erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa
Trastornos músculo esque-léticos y del tejido conjuntivo Frecuentes			Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor músculo esque-lético.
Trastornos del aparato reproductor y de la Mama Frecuentes			Dolor de mamas