DOXOPEG®

(cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado)

Adium S.A.

suspensão injetável de liberação prolongada

2 mg/mL

DOXOPEG®

cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável de liberação prolongada

20 mg (2 mg/mL)

DOXOPEG® é apresentado em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 10 mL de suspensão injetável.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de DOXOPEG® contém:

cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado..... 20 mg

Excipientes: N-(carbamoil-o-metil-polietilenoglicol 2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfatidil-etanolamina, sal sódica, fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, sulfato de amônio, sacarose, histidina, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama:

DOXOPEG® (cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado) é indicado para o tratamento de:

- Câncer de mama metastático em mulheres com indicação de uso de antraciclina.
- Câncer de mama metastático em mulheres que não responderam a um esquema contendo taxano.

Câncer de ovário:

DOXOPEG® é indicado para o tratamento de câncer de ovário avançado em mulheres com falha na terapia de primeira linha com quimioterapia à base de platina.

Mieloma múltiplo:

DOXOPEG® é indicado em combinação com bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em progressão em pacientes que receberam pelo menos uma terapia anterior e que já foram submetidos a transplante de medula óssea, ou seja, inadequados a ele.

Sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida:

DOXOPEG® também é indicado para o tratamento do sarcoma de Kaposi (SK) relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida em pacientes com baixa contagem de células CD4 (< 200 linfócitos CD4/mm^3) e doença mucocutânea ou visceral extensa.

DOXOPEG® pode ser usado como quimioterápico sistêmico de primeira ou de segunda linha em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida com doença que tenha evoluído durante quimioterapia sistêmica combinada prévia, incluindo pelo menos dois dos seguintes agentes: um alcaloide da vinca, bleomicina e doxorrubicina convencional (ou outras antraciclinas) ou em pacientes com intolerância a esses esquemas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama[1-4]: Um estudo randomizado fase III do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado *versus* cloridrato de doxorrubicina em pacientes com câncer de mama metastático foi concluído em 509 pacientes. O objetivo especificado pelo protocolo de demonstrar a não inferioridade entre o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado e a doxorrubicina foi atingido: a razão de risco (RR) para a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 1,00 (IC de 95% para RR=0,82 a 1,22). A razão de risco do tratamento para a sobrevida livre de progressão quando ajustada para as variáveis prognósticas foi compatível com a SLP para a população com intenção de tratamento (IT).

Trezentas e uma (301) pacientes com câncer de mama avançado, que não responderam a um esquema contendo taxano, foram randomizadas em um estudo comparativo fase III do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado *versus* um esquema de resgate aprovado (vinorelbina ou mitomicina C + vimblastina). A SLP foi semelhante para o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado e para o comparativo ativo, com uma forte tendência a favor do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado (RR=1,26; IC de 95% de 0,98 a 1,62; p=0,11). Em todos os subgrupos analisados, inclusive daquelas pacientes ≥ 55 anos de idade (n=166), houve um efeito

terapêutico compatível com a SLP a favor do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em relação ao comparativo ativo (todas as razões de risco foram > 1,00).

Câncer de ovário[5-7]: Um estudo comparativo de fase III do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado *versus* topotecana em pacientes com câncer de ovário epitelial após fracasso da quimioterapia de primeira linha à base de platina foi concluído em 474 pacientes. Houve benefício na sobrevida global (SG) em pacientes tratadas com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado sobre pacientes tratadas com topotecana conforme indicado pela razão de risco (RR) de 1,216 (IC de 95%; 1,000 a 1,478), p=0,050. Os índices de sobrevida em 1, 2 e 3 anos foram 56,3%, 34,7% e 20,2%, respectivamente, para cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em comparação com 54,0%, 23,6% e 13,2% para topotecana.

Para o subgrupo de pacientes com doença sensível à platina a diferença foi maior: RR de 1,432 (IC de 95%; 1,066 a 1,923), p=0,017. Os índices de sobrevida em 1, 2 e 3 anos foram 74,1%, 51,2% e 28,4%, respectivamente, para cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, comparados a 66,2%, 31,0% e 17,5% para topotecana.

Os tratamentos foram similares nos subgrupos de pacientes com doença refratária à platina: RR de 1,069 (IC de 95%; 0,823 a 1,387), p=0,618. Os índices de sobrevida em 1, 2 e 3 anos foram 41,5%, 21,1% e 13,8%, respectivamente, para cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em comparação com 43,2%, 17,2% e 9,5% para topotecana.

Mieloma múltiplo[8]: Um estudo fase III, randomizado, de grupo paralelo, aberto, multicêntrico comparando a segurança e a eficácia da terapia combinada do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado mais bortezomibe com a monoterapia com bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapia anterior foi conduzido em 646 pacientes. Houve uma melhora significativa no desfecho primário relativo ao tempo para progressão (TPP) nos pacientes tratados com terapia combinada de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado mais bortezomibe quando comparada com pacientes tratados com a monoterapia com bortezomibe conforme indicado pela redução do risco (RR) de 35% (95% IC; 21 a 47%), p<0,0001, baseado nos 407 eventos TPP. A mediana de TPP foi de 6,9 meses para os pacientes que receberam a monoterapia com bortezomibe em comparação com 8,9 meses para os pacientes que receberam a terapia combinada de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado mais bortezomibe. Uma análise interina definida em protocolo (baseada nos 249 eventos/TPP) desencadeou o término precoce do estudo para eficácia. Essa análise interina mostrou a redução do risco para progressão de 45% (IC de 95%; 29 a 57%), p<0,0001. A mediana de TPP foi de 6,5 meses para pacientes recebendo a monoterapia com bortezomide em comparação com 9,3 meses para pacientes recebendo a terapia combinada de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado mais bortezomibe. Esses resultados, embora não finalizados, constituíram a análise final definida em protocolo.

Referências

1. Clinical Study Report Protocol I97-328. SCH200746: A Randomized Phase 3 Trial of Caelyx/Doxil (SCH200746) VS Doxorubicin For The First-Line Treatment of Woman With Metastatic Breast Cancer. Schering-Plough Research Institute: January 2002.
2. Clinical Study Report Protocol C/I96-352. SCH200746: A Randomized Multicenter Trial of Caelyx/Doxil (SCH200746) AS Monotherapy VS A Comparative Salvage Regimen For The Treatment Of Subjects With Advanced Breast Cancer Who Have Failed A Prior Taxane-Containing Regimen. Schering-Plough Research Institute; January 2002.
3. Clinical Overview, Caelyx (SCH200746) Breast Cancer Variation, January 2002.
4. Report CL 160-30-PK-98-01, Addendum 2, Breast Cancer subset.
5. Clinical Study Report Protocol No. 30-49, SCH 200746: A Phase III, Randomized, Open Label Comparative Study Of Doxil/Caelyx versus Topetecan HCL In Patients With Epithelial Ovarian Carcinoma Following Failure of First-Lone, Platinum Based Chemotherapy. Schering-Plough Research Institute; April 2000.
6. Clinical Protocol No. 30-49 A Phase III, Randomized, Open Label Comparative Study Of Doxil/Caelyx versus Topetecan HCL In Patients With Epithelial Ovarian Carcinoma Following Failure of First-Lone, Platinum Based Chemotherapy. Schering-Plough Research Institute.
7. Clinical Overview, Caelyx (SCH200746) Ovarian Cancer HRD, November 1999.
8. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy – DOXIL-MMY-3001 study - section 2.1.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DOXOPEG® é o cloridrato de doxorrubicina encapsulado em lipossomas com metoxipolietilenoglicol (MPEG) conjugado na superfície. Esse processo é conhecido como peguilação e protege os lipossomas da detecção pelo sistema fagocítico mononuclear (SFM), o que prolonga o tempo de circulação sanguínea.

Cada frasco-ampola de DOXOPEG® contém 2 mg/mL de cloridrato de doxorrubicina em uma formulação lipossomal peguilada contendo 10 mL (20 mg) em suspensão concentrada para infusão destinada a uma única aplicação intravenosa e é apresentada como

uma suspensão vermelha, translúcida e estéril. O ingrediente ativo de DOXOPEG® é o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, uma antraciclina (antibiótico citotóxico) obtida a partir de *Streptomyces peucetius, var. caesius*.

Informação pré-clínica

Em estudos com doses múltiplas, realizados em animais, o perfil de toxicidade o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado parece muito semelhante ao descrito em humanos quando recebem infusões prolongadas de cloridrato de doxorrubicina convencional. A encapsulação do cloridrato de doxorrubicina em lipossomas peguilados resulta em uma potência diferente desses efeitos, conforme apresentado abaixo:

- Cardiotoxicidade: estudos em coelhos mostraram que a cardiotoxicidade do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado é reduzida em comparação com a das preparações convencionais de cloridrato de doxorrubicina.

- Toxicidade dérmica: em estudos realizados após a administração múltipla de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em ratos e cães, foram observadas inflamações dérmicas graves e formações de úlceras em doses clinicamente relevantes. No estudo em cães, a ocorrência e a gravidade dessas lesões foram reduzidas com a diminuição da dose ou com o aumento dos intervalos entre as doses. Lesões dérmicas semelhantes, que são descritas como eritrodisestesia palmo-plantar, também foram observadas em alguns pacientes depois de administrações múltiplas (vide "Reações Adversas").

- Resposta anafilactoide: durante estudos de toxicologia com doses múltiplas em cães, uma resposta aguda caracterizada por hipotensão, palidez de membranas mucosas, salivação, êmese e períodos de hiperatividade seguidos por hipoatividade e letargia foram observados depois da administração de lipossomas peguilados (placebo). Também foi observada uma resposta semelhante, mas menos grave, em cães tratados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado ou doxorrubicina convencional. A resposta de hipotensão foi reduzida em magnitude pelo pré-tratamento com anti-histamínicos. No entanto, a resposta não levou ao risco de morte e os cães se recuperaram rapidamente ao interromper o tratamento.

- Toxicidade local: estudos de tolerância subcutânea indicam que cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, quando comparado ao cloridrato de doxorrubicina convencional, provoca relativamente menos irritação local ou lesão tecidual mais leve depois de um eventual extravasamento.

- Mutagenicidade e carcinogenicidade: Embora não tenha sido conduzido nenhum estudo com o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, o ingrediente farmacologicamente ativo é mutagênico e carcinogênico. Lipossomas peguilados placebo não são mutagênicos nem genotóxicos.

- Toxicidade reprodutiva: cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado resultou em atrofia leve a moderada de ovários e testículos em camundongos após dose única de 36 mg/kg. Pesos testiculares reduzidos e hipospermia estavam presentes em ratos depois de doses múltiplas ≥ 0,25 mg/kg/dia. Degeneração difusa dos túbulos seminíferos e redução acentuada na espermatogênese foram observadas em cães após doses múltiplas de 1 mg/kg/dia.

- Nefrotoxicidade: um estudo mostrou que o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em uma dose intravenosa única duas vezes maior do que a dose clínica produz toxicidade renal em macacos. A toxicidade renal foi observada mesmo com doses únicas mais baixas de cloridrato de doxorrubicina em ratos e coelhos. Entretanto, esses achados em macacos podem não ter relevância para a avaliação de risco em pacientes, uma vez que a avaliação do banco de dados de segurança pós-comercialização referente ao cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado não sugeriu risco significativo de nefrotoxicidade.

Farmacologia clínica

DOXOPEG® é uma fórmula lipossomal peguilada de ação prolongada do cloridrato de doxorrubicina que proporciona uma concentração maior de doxorrubicina em tumores de sarcoma de Kaposi do que na pele normal. Os lipossomas peguilados contêm segmentos do polímero hidrófilo metoxipolietilenoglicol (MPEG) inseridos em sua superfície. Esses grupos lineares de MPEG se estendem desde a superfície do lipossoma, criando uma camada protetora que reduz as interações entre a membrana de dupla camada lipídica e os componentes do plasma, permitindo que os lipossomas de DOXOPEG® circulem por períodos prolongados na corrente sanguínea. Os lipossomas peguilados são suficientemente pequenos (diâmetro médio de aproximadamente 100 nm) para passarem intactos (extravasar) através dos vasos sanguíneos defeituosos que alimentam os tumores. A evidência de penetração dos lipossomas peguilados a partir dos vasos sanguíneos e de sua entrada e acúmulo nos tumores foi observada em camundongos com tumores de carcinoma de cólon C-26 e em camundongos transgênicos com lesões semelhantes às do sarcoma de Kaposi. Os lipossomas peguilados também apresentam uma matriz lipídica de baixa permeabilidade e um sistema tampão aquoso interno que se combinam para manter o cloridrato de doxorrubicina encapsulado durante o tempo de permanência do lipossoma em circulação.

Propriedades farmacocinéticas

Em doses equivalentes, os valores de concentração plasmática e ASC (área sob a curva) de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, que representam a maior parte do cloridrato de doxorrubicina encapsulado em lipossomas (contendo 90% a 95% da doxorrubicina medida), são significativamente maiores do que os obtidos com as preparações de cloridrato de doxorrubicina convencional.

A farmacocinética plasmática de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em humanos é significativamente diferente daquela relatada na literatura para as preparações do cloridrato de doxorrubicina convencional. Em baixas doses (10 mg/m^2 a 20 mg/m^2), cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado mostrou farmacocinética linear. No intervalo de doses de 10 mg/m^2 a 60 mg/m^2, cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado apresentou farmacocinética não-linear. O cloridrato de doxorrubicina convencional apresenta uma distribuição tecidual extensa (volume de distribuição de 700 a 1.100 L/m^2) e depuração de eliminação rápida (24 a 73 L/h/m^2). Diferentemente, o perfil farmacocinético do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado indica que o agente fica restrito em grande parte ao volume de líquido vascular e que a depuração da doxorrubicina do sangue depende do carregador lipossomal. A doxorrubicina fica disponível depois que os lipossomas extravasam e entram o compartimento tecidual.

Farmacocinética da população: a farmacocinética do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado foi avaliada em 120 pacientes de 10 diferentes estudos clínicos usando a abordagem de farmacocinética populacional. A farmacocinética de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em doses no intervalo de 10 mg/m^2 a 60 mg/m^2 foi melhor descrita por um modelo não-linear de dois compartimentos, com entrada de ordem zero e eliminação de Michaelis-Menten. A depuração intrínseca média do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado foi de 0,030 L/h/m^2 (intervalo de 0,008 a 0,152 L/h/m^2) e o volume de distribuição central médio foi de 1,93 L/m^2 (intervalo de 0,96 a 3,85 L/m^2), aproximando-se do volume plasmático. A meia-vida aparente variou de 24 a 231 horas, com uma média de 73,9 horas.

Pacientes com câncer de mama: a farmacocinética do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado determinada em 18 pacientes com câncer de mama foi semelhante à farmacocinética determinada na população de 120 pacientes com diversos tipos de câncer. A depuração intrínseca média foi de 0,016 L/h/m^2 (intervalo de 0,009 a 0,027 L/h/m^2) e o volume de distribuição central médio foi de 1,46 L/m^2 (intervalo de 1,10 a 1,64 L/m^2). A meia-vida aparente média foi de 71,5 horas (intervalo de 45,2 a 98,5 horas).

Pacientes com câncer de ovário: a farmacocinética do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado determinada em 11 pacientes com câncer de ovário foi semelhante à farmacocinética determinada na população de 120 pacientes com diversos tipos de câncer. A depuração intrínseca média foi de 0,021 L/h/m^2 (intervalo de 0,009 a 0,041 L/h/m^2) e o volume de distribuição central médio foi de 1,95 L/m^2 (intervalo de 1,67 a 2,40 L/m^2). A meia-vida aparente média foi de 75,0 horas (intervalo de 36,1 a 125 horas).

Pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida: a farmacocinética plasmática do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado foi avaliada em 23 pacientes com sarcoma de Kaposi (SK) que receberam doses únicas de 20 mg/m^2 administradas em infusão de 30 minutos. Os parâmetros farmacocinéticos do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado (em sua maior parte constituído por cloridrato de doxorrubicina encapsulado em lipossomas e por baixas concentrações de cloridrato de doxorrubicina não encapsulado) observados após a administração de dose de 20 mg/m^2 são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Parâmetros farmacocinéticos em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida tratados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado

	Média ± desvio padrão
Parâmetro	20 mg/m^2 (n=23)
Concentração plasmática máxima* (mcg/mL)	8,34 ± 0,49
Depuração plasmática (L/h/m^2)	0,041 ± 0,004
Volume de distribuição (L/m^2)	2,72 ± 0,120
AUC (mcg/mL.h)	590,00 ± 58,7
Meia-vida λ_1 (horas)	5,2 ± 1,4
Meia-vida λ_2 (horas)	55,0 ± 4,8

* Medida ao final de uma infusão de 30 minutos

Propriedades farmacodinâmicas

O exato mecanismo de atividade antitumoral da doxorrubicina é desconhecido. Acredita-se que a inibição do DNA, do RNA e da síntese proteica seja responsável pela maior parte do efeito citotóxico, provavelmente como resultado da interposição da antraciclina entre os pares de bases adjacentes da dupla hélice do DNA, impedindo que essas se desenrolem para a sua replicação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade ao cloridrato de doxorrubicina ou a qualquer um de seus componentes;
- Pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida que podem ser tratados de forma eficaz com terapia local ou com alfainterferona sistêmica.

DOXOPEG® (cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado) não deve ser administrado durante a amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido a diferença entre os perfis farmacocinéticos e os esquemas de administração, o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado não pode ser usado de forma intercambiável com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

A associação de quimioterapias com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado foi extensamente estudada em populações com tumores sólidos. O cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado foi administrado com segurança concomitantemente às doses convencionais dos agentes quimioterápicos frequentemente empregados no tratamento do câncer de mama ou de ovário avançado; no entanto, a eficácia desses esquemas de associação não foi estabelecida.

Risco cardíaco: todos os pacientes em terapia com DOXOPEG® (cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado) devem ser monitorados rotineiramente com ECGs frequentes. As alterações transitórias do ECG, como nivelamento da onda T, depressão do segmento S-T e arritmias benignas, não são consideradas alterações que obrigatoriamente levam à suspensão do tratamento. No entanto, uma redução do complexo QRS é considerada uma indicação de toxicidade cardíaca. Se essa alteração ocorrer, deverá ser considerado um exame mais definitivo para lesão miocárdica por antraciclina, ou seja, uma biópsia do endomiocárdio (vide “Reações Adversas”).

Os métodos mais específicos para avaliação e monitoração de funções cardíacas, em comparação com o ECG, são uma medição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) por ecocardiografia ou, preferivelmente, por angiografia de múltiplas entradas (MUGA - prova para aferir função cardíaca). Esses métodos devem ser utilizados rotineiramente antes de se iniciar o tratamento com DOXOPEG® e devem ser repetidos periodicamente durante o mesmo.

Em um estudo clínico fase III que comparou o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado (50 mg/m^2 a cada 4 semanas) *versus* a doxorrubicina (60 mg/m^2 a cada 3 semanas), o risco de desenvolvimento de um evento cardíaco como uma consequência da dose cumulativa da antraciclina foi significativamente menor com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado quando comparado a doxorrubicina (RR [doxorrubicina/ cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado] =3,16; p<0,001). Nas doses cumulativas entre 450 mg/m^2 e 600 mg/m^2, não houve risco aumentado de toxicidade cardíaca com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado. A avaliação da função do ventrículo esquerdo é considerada obrigatória antes de cada administração adicional de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado que exceda uma dose cumulativa de antraciclina de 600 mg/m^2 durante toda a vida, em pacientes sem exposição anterior à antraciclina. Para pacientes que receberam antraciclinas adjuvantes anteriores (epirrubicina ou doxorrubicina) as avaliações de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) devem ser realizadas antes de cada administração adicional de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado que exceda uma dose cumulativa de 450 mg/m^2 de antraciclina, equivalente à doxorrubicina, durante toda a vida.

Os testes de avaliação e os métodos mencionados acima referentes à monitoração do desempenho cardíaco durante o tratamento com antraciclina devem ser empregados na seguinte ordem: monitoração do ECG, medições da fração de ejeção ventricular esquerda e biópsia do endomiocárdio. Se um resultado de exame indicar possibilidade de uma lesão cardíaca associada ao tratamento com DOXOPEG®, deverá ser considerado cuidadosamente o benefício de se continuar o tratamento em relação ao risco de provocar lesão do miocárdio.

Os pacientes com histórico de doença cardiovascular devem receber DOXOPEG® apenas quando o benefício for maior do que o risco para o paciente.

Deve-se agir com cautela em pacientes com comprometimento da função cardíaca que recebem DOXOPEG®.

Quando houver suspeita de uma cardiomiopatia, por exemplo, a fração de ejeção ventricular esquerda estiver substancialmente diminuída em relação aos valores do pré-tratamento e/ou a fração de ejeção ventricular esquerda for menor que os valores relevantes no prognóstico

(por exemplo, < 45%), uma biópsia do endomiocárdio deve ser considerada e o benefício de se continuar a terapia deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de desenvolvimento irreversível de dano cardíaco.
Insuficiência cardíaca congestiva devido a cardiomiopatia pode ocorrer repentinamente sem mudanças anteriores no ECG e também pode ocorrer várias semanas após a descontinuação da terapia.
Deve-se agir com cautela em pacientes que tenham recebido outras antraciclinas. A dose total de cloridrato de doxorrubicina também deve levar em conta qualquer tratamento anterior (ou concomitante) com compostos cardiotóxicos como outras antraciclinas/antraquinonas ou, por exemplo, o 5-fluoruracila. A toxicidade cardíaca também pode ocorrer em doses cumulativas de antraciclina menores do que 450 mg/m^2 em pacientes com irradiação prévia do mediastino ou nos que receberam terapia concomitante com ciclofosfamida.
O perfil de segurança cardíaca para o esquema de administração recomendado tanto para câncer de mama quanto para câncer de ovário (50 mg/m^2) é semelhante ao perfil em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida com 20 mg/m^2.

Mielossupressão: muitos pacientes tratados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado apresentam mielossupressão basal decorrente de fatores como doença provocada pelo HIV preexistente, ou administração prévia ou concomitante de vários medicamentos ou tumores comprometendo a medula óssea. No estudo pivotal em pacientes com câncer de ovário tratadas com dose de 50 mg/m^2, a mielossupressão foi geralmente de leve a moderada, reversível e não foi associada a episódios de infecção neutropênica ou sepse. Além disso, em estudo clínico controlado de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado vs. topotecana, a incidência de sepse relacionada ao tratamento foi substancialmente menor em pacientes com câncer de ovário tratadas com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em comparação com o grupo de tratamento que recebeu topotecana. Uma incidência baixa semelhante de mielossupressão foi observada em pacientes com câncer de mama metastático que receberam cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em um estudo clínico de primeira linha. Diferentemente da experiência em pacientes com câncer de mama ou câncer de ovário, a mielossupressão parece ser o efeito adverso limitante da dose em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida. Devido ao potencial de supressão da medula óssea, devem ser realizados hemogramas periódicos no decorrer do tratamento com DOXOPEG® e, no mínimo, antes da administração de cada dose de DOXOPEG®.
A mielossupressão grave e persistente, embora não observada em pacientes com câncer de mama ou de ovário, pode resultar em infecções graves ou hemorragias.
Em um estudo clínico pivotal de mieloma múltiplo, foi observada uma alta incidência de sangramento em pacientes recebendo DLP + bortezomibe comparado com os pacientes recebendo bortezomibe isolado. Nesses casos, o médico deve avaliar criteriosamente a relação risco-benefício nas populações com histórico de sangramento espontâneo, distúrbios idiossincrásicos e pacientes com potencial para sangramento ou que irão se submeter a algum procedimento cirúrgico.

Pacientes diabéticos: deve-se notar que cada frasco de DOXOPEG® contém sacarose e é administrado em soro glicosado a 5% para infusão intravenosa.

Reações associadas com a infusão: reações de infusão grave e, às vezes com risco de morte, caracterizadas como reações alérgicas ou anafilactoides, com sintomas que incluem asma, rubor, urticária, dor torácica, febre, hipertensão, taquicardia, prurido, sudorese, falta de ar, edema facial, calafrios, dor lombar, aperto no peito e garganta e/ou hipotensão podem ocorrer dentro de minutos do início da infusão de DOXOPEG®. Muito raramente, foram observadas convulsões em relação às reações de infusão. Uma suspensão temporária da infusão geralmente resolve esses sintomas sem a necessidade de uma terapia adicional. No entanto, medicamentos para tratar esses sintomas (por exemplo, anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina), assim como equipamento de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato. Na maioria dos pacientes, o tratamento pode ser recomeçado após a resolução dos sintomas, sem recorrência. Reações de infusão raramente se repetem após o primeiro ciclo de tratamento. Para minimizar o risco das reações de infusão, a dose inicial deve ser administrada a uma velocidade não superior a 1 mg/minuto (vide “Reações Adversas”).
Para eventos adversos comuns que requerem modificação da dose ou descontinuidade do tratamento em pacientes com mieloma múltiplo, vide “Reações Adversas”.

Neoplasias orais secundárias: foram relatados casos muito raros de câncer oral secundário em pacientes com longo período de exposição (mais de um ano) a cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado ou em pacientes recebendo dose cumulativa de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado superior a 720 mg/m^2. Foram diagnosticados casos de câncer oral secundário durante o tratamento com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado e até 6 anos após a última dose. Os pacientes devem ser examinados

em intervalos regulares para a presença de ulceração oral ou qualquer desconforto oral que possa ser um indicativo de câncer oral secundário.

Doença pulmonar intersticial (DPI): A doença pulmonar intersticial (DPI), que pode ter início agudo, tem sido observada em pacientes que recebem doxorubicina lipossomal peguilada, incluindo casos fatais. Se os pacientes apresentarem sintomas respiratórios agravados, como dispneia, tosse seca e febre, a doxorrubicina deve ser descontinuada e o paciente deve ser examinado imediatamente. Se a DPI for confirmada, recomenda-se interromper a doxorrubicina e tratar o paciente adequadamente.

Doação de sangue: Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com cloridrato de doxorrubicina e até 14 dias após seu término, devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: embora DOXOPEG® não deva afetar o desempenho para dirigir veículos automotores, em estudos clínicos realizados até hoje, raramente (< 5%) a administração de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado esteve associada a tonturas e sonolência. Os pacientes que apresentarem esses efeitos devem evitar dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez (categoria D): o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado é embriotóxico em ratos e embriotóxico e abortivo em coelhos. Não se pode descartar a possibilidade de teratogenicidade. Não existe experiência com DOXOPEG® em gestantes e, por isso, a administração de DOXOPEG® em gestantes não é recomendada. Mulheres com potencial para engravidar devem ser orientadas a evitar a gravidez enquanto elas ou seus parceiros estiverem recebendo DOXOPEG® e por seis meses depois de sua interrupção.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação: não se sabe se esse medicamento é excretado no leite humano e devido ao potencial de eventos adversos graves nos lactentes por causa de DOXOPEG®, as mães devem suspender o aleitamento antes de receber esse agente. Especialistas em saúde recomendam que mulheres infectadas pelo HIV não amamentem seus filhos em nenhuma hipótese para evitar a transmissão do HIV.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações farmacológicas de cloridrato de doxorrubicina peguilado, embora estudos de fase II de associações com agentes quimioterápicos convencionais tenham sido conduzidos em pacientes com doenças ginecológicas malignas. Deve-se proceder com cautela quando do uso concomitante de medicamentos que tenham interações conhecidas com o cloridrato de doxorrubicina convencional. DOXOPEG® (cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilhado), assim como outras preparações contendo cloridrato de doxorrubicina, pode potencializar a toxicidade de outros tratamentos contra o câncer.
O cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado já foi administrado como parte de um esquema terapêutico (associado com ciclofosfamida, taxanos ou vinorelbina) em 230 pacientes com tumores sólidos (incluindo câncer de ovário ou de mama). As doses de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado e do agente associado usadas nesses estudos foram as seguintes: ciclofosfamida 600 mg/m^2 + cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado 30 mg/m^2 a cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m^2 + cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado 30 mg/m^2 a cada 3 semanas, docetaxel 60 mg/m^2 + cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado 30 mg/m^2 a cada 3 semanas e vinorelbina 30 mg/m^2 a cada 2 semanas + cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado 40 mg/m^2 a cada 4 semanas. Não foram observadas novas toxicidades aditivas. Em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida, a exacerbação da cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida e o aumento da hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina foram descritos com o cloridrato de doxorrubicina convencional. Deve-se agir com cautela ao se administrar concomitantemente outros agentes citotóxicos, especialmente os mielotóxicos.
Incompatibilidade: NÃO MISTURE COM OUTROS FÁRMACOS.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DOXOPEG® (cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado) deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura de 2ºC a 8ºC). Não congelar.

Depois de diluir em soro glicosado a 5%, a solução diluída de DOXOPEG® deve ser utilizada imediatamente.
Após o preparo, manter sob refrigeração (de 2ºC a 8º C) por no máximo 24 horas.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: DOXOPEG® é uma suspensão translúcida de coloração vermelha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DOXOPEG® (cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado) apresenta propriedades farmacocinéticas exclusivas e não deve ser usado de forma intercambiável com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.
DOXOPEG® deve ser administrado apenas sob supervisão de um profissional qualificado, especializado na administração de agentes citotóxicos.

Câncer de ovário/mama: DOXOPEG® é administrado por via intravenosa em dose de 50 mg/m^2 uma vez a cada 4 semanas enquanto a doença não progredir e a paciente continuar a tolerar o tratamento.
Para doses < 90 mg: diluir DOXOPEG® em 250 mL de soro glicosado a 5%.
Para doses ≥ 90 mg: diluir DOXOPEG® em 500 mL de soro glicosado a 5%.
Para reduzir o risco de reações à infusão, a dose inicial é administrada em velocidade igual ou inferior a 1 mg/minuto. Se não for observada nenhuma reação à infusão, as infusões subsequentes de DOXOPEG® podem ser administradas ao longo de um período de 60 minutos.
No programa de estudos clínicos do câncer de mama, foi permitida uma modificação da infusão para aquelas pacientes que apresentam uma reação à infusão, da seguinte maneira:
Cinco por cento (5%) da dose total foi infundida lentamente ao longo dos primeiros 15 minutos. Se tolerada sem reação, a velocidade de infusão foi dobrada nos 15 minutos seguintes. Novamente tolerada, a infusão foi completada ao longo da hora seguinte, para um tempo total de infusão de 90 minutos.
Infusões subsequentes de DOXOPEG® podem ser administradas ao longo de um período de 60 minutos.

Mieloma múltiplo: DOXOPEG® é administrado na dose de 30 mg/m^2 no dia 4 da terapia de 3 semanas com bortezomibe a uma infusão de 1 hora administrada imediatamente após a infusão de bortezomibe. A terapia com bortezomibe consiste na administração de 1,3 mg/m^2 nos dias 1, 4, 8 e 11 a cada 3 semanas. A dose deve ser repetida enquanto os pacientes responderem satisfatoriamente e tolerarem o tratamento.
Para doses < 90 mg: dilua DOXOPEG® em 250 mL de soro glicosado a 5% (50 mg/mL) para infusão.
Para doses ≥ 90 mg: dilua DOXOPEG® em 500 mL de soro glicosado a 5% (50 mg/mL) para infusão.
O cateter e o tubo intravenosos devem ser lavados com soro glicosado a 5% para infusão entre a administração dos 2 medicamentos. A dose do Dia 4 de ambos os medicamentos pode ser adiada por até 48 horas, se clinicamente necessário. As doses de bortezomibe devem ser administradas em intervalos de, no mínimo, 72 horas. A primeira infusão de DOXOPEG® deve ser administrada durante 90 minutos, conforme segue:
• 10 mL nos primeiros 10 minutos;
• 20 mL nos próximos 10 minutos;
• 40 mL nos próximos 10 minutos;
• Então, conclua a infusão durante um total de 90 minutos.
As doses subsequentes de DOXOPEG® serão administradas durante 1 hora, conforme toleradas. Se ocorrer uma reação à infusão ao DOXOPEG®, interrompa a infusão. Após os sintomas terem sido resolvidos, tentar administrar o conteúdo remanescente de DOXOPEG® durante 90 minutos, conforme segue:
• 10 mL nos primeiros 10 minutos;
• 20 mL nos próximos 10 minutos;
• 40 mL nos próximos 10 minutos;
• Então, concluir a infusão remanescente durante um total de 90 minutos.

A infusão pode ser administrada através de uma veia periférica ou um acesso central.

Pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida: DOXOPEG® deve ser administrado por via intravenosa na dose de 20 mg/m^2 a cada duas ou três semanas. Os intervalos menores que 10 dias devem ser evitados já que não se pode descartar a possibilidade de acúmulo do fármaco e de toxicidade crescente. Os pacientes devem ser tratados durante dois a três meses para obter uma resposta terapêutica. O tratamento deve continuar de acordo com a necessidade para manter a resposta terapêutica. DOXOPEG® diluído em 250 mL de soro glicosado a 5%, é administrado por infusão intravenosa ao longo de 30 minutos.

Todos os pacientes: se o paciente apresentar sintomas ou sinais iniciais de reação à infusão, interrompa imediatamente a infusão, administre os medicamentos apropriados (anti-histamínicos e/ou corticosteroide de ação imediata) e reinicie em velocidade baixa.
Não se deve administrar DOXOPEG® na forma de injeção em bolus, nem como dispersão não diluída. Recomenda-se que o equipo de infusão de DOXOPEG® seja conectado à solução de glicose 5% através de um equipo com injetor lateral a fim de se obter diluição maior e reduzir ao mínimo o risco de trombose e extravasamento. A infusão pode ser administrada através de uma veia periférica.
DOXOPEG® não deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea. Não use filtros em linha menor que 15 µ.

Orientações para modificação da dose de DOXOPEG®
Para tratar eventos adversos, como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatite ou toxicidade hematológica, a dose pode ser reduzida ou retardada. Orientações para modificação da dose de DOXOPEG® secundária a esses efeitos adversos são fornecidas nas tabelas seguintes. A classificação de toxicidade nessas tabelas se baseia no National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).
As tabelas para eritrodisestesia palmo-plantar (Tabela 2) e estomatite (Tabela 3) oferecem o esquema seguido para modificação de dose em estudos clínicos de tratamento de câncer de mama ou de ovário (modificação do ciclo de tratamento recomendado de 4 semanas). Se essas toxicidades ocorrerem em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida, o ciclo de tratamento recomendado de 2 a 3 semanas pode ser modificado de forma semelhante.
A tabela para toxicidade hematológica (Tabela 4) oferece o esquema seguido para modificação da dose em estudos clínicos de tratamento de pacientes com câncer de mama ou de ovário. A modificação da dose em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida é abordada em “REAÇÕES ADVERSAS”.

Tabela 2 – ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR

Grau de toxicidade na avaliação atual	**Semana após dose prévia de DOXOPEG®**		
	Semana 4	**Semana 5**	**Semana 6**
Grau 1 (eritema leve, edema ou descamação não interferindo com atividades diárias)	**Administre novamente a menos que** o paciente tenha sofrido previamente toxicidade cutânea graus 3 ou 4. Nesse caso, aguarde mais uma semana.	**Administre novamente a menos que** o paciente tenha sofrido toxicidade de pele graus 3 ou 4 prévia. Nesse caso, aguarde mais uma semana.	**Reduza a dose em 25%; volte ao intervalo de 4 semanas**
Grau 2 (eritema, descamação ou edema que interferem, mas não impedem, atividades físicas normais. Pequenas bolhas ou ulcerações menores do que 2 cm de diâmetro)	**Aguarde mais uma semana**	**Aguarde mais uma semana**	**Reduza a dose em 25%; volte ao intervalo de 4 semanas**
Grau 3 (bolhas, ulceração ou edema interferindo com a caminhada ou atividades normais diárias, não consegue usar roupas normais)	**Aguarde mais uma semana**	**Aguarde mais uma semana**	**Interrompa o tratamento**
Grau 4	**Aguarde mais uma semana**	**Aguarde mais uma semana**	**Interrompa o tratamento**

(processo difuso ou local provocando complicações infecciosas ou estado de restrição ao leito ou internação)			

Tabela 3 – ESTOMATITE			
Grau de toxicidade na avaliação atual	**Semana após dose prévia de DOXOPEG®**		
	Semana 4	**Semana 5**	**Semana 6**
Grau 1 (úlceras indolores, eritema ou sensibilidade leve)	**Administre novamente a menos que** o paciente tenha sofrido previamente estomatite graus 3 ou 4. Nesse caso, aguarde mais uma semana.	**Administre novamente a menos que** o paciente tenha sofrido previamente estomatite graus 3 ou 4. Nesse caso, aguarde mais uma semana.	**Reduza a dose em 25%; volte para intervalo de 4 semanas** ou interrompa o tratamento de acordo com a avaliação do médico.
Grau 2 (eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue comer)	**Aguarde mais uma semana**	**Aguarde mais uma semana**	**Reduza a dose em 25%; volte para intervalo de 4 semanas** ou interrompa o tratamento de acordo com a avaliação do médico.
Grau 3 (eritema doloroso, edema ou úlceras, mas não consegue comer)	**Aguarde mais uma semana**	**Aguarde mais uma semana**	**Interrompa o tratamento**
Grau 4 (requer suporte parenteral ou enteral)	**Aguarde mais uma semana**	**Aguarde mais uma semana**	**Interrompa o tratamento**

Tabela 4 – TOXICIDADE HEMATOLÓGICA (ANC OU PLAQUETAS) – TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO OU MAMA			
GRAU	**NEUTRÓFILOS**	**PLAQUETAS**	**MODIFICAÇÃO**
GRAU 1	1500 a 1900	75.000 a 150.000	Aplique o tratamento novamente sem redução da dose.
GRAU 2	1000 a < 1500	50.000 a < 75.000	Aguarde até que neutrófilos ≥ 1.500 e plaquetas ≥ 75.000, administre novamente sem redução de dose.
GRAU 3	500 a < 1000	25.000 a < 50.000	Aguarde até que neutrófilos ≥ 1.500 e plaquetas ≥ 75.000, administre novamente sem redução da dose.
GRAU 4	< 500	< 25.000	Aguarde até que neutrófilos ≥ 1.500 e plaquetas ≥ 75.000, reduza a dose em 25% ou continue dose plena com suporte de fator de crescimento.

Para pacientes com mieloma múltiplo tratados com DOXOPEG® em combinação com bortezomibe que apresentarem EPP ou estomatite, a dose de DOXOPEG® deve ser modificada conforme descrito na Tabela 2 e na Tabela 3 acima, respectivamente. Para informações mais detalhadas sobre a dosagem e os ajustes da dosagem de bortezomibe, consulte a bula do bortezomibe.

Tabela 5 – AJUSTES DA DOSAGEM DA TERAPIA DE COMBINAÇÃO CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA LIPOSSOMAL PEGUILADO + BORTEZOMIBE – PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Situação do paciente	cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado	bortezomibe
Febre ≥ 38ºC e ANC < 1.000/mm^3	Não administrar esse ciclo se antes do Dia 4; se após o Dia 4, reduzir a próxima dose em 25%	Reduzir a próxima dose em 25%
Em qualquer dia da administração do medicamento após o Dia 1 de cada ciclo: Contagem de plaquetas < 25.000/mm^3 Hemoglobina < 8 g/dL ANC < 500/mm^3	Não administrar esse ciclo se antes do Dia 4; se após o Dia 4, reduzir a próxima dose em 25% nos ciclos seguintes se o bortezomibe for reduzido com relação à toxicidade hematológica*	Não administrar a dose; se 2 ou mais doses não forem administradas em um ciclo, reduzir a dose em 25% nos ciclos seguintes
Toxicidade relacionada ao medicamento não-hematológica de Grau 3 ou 4	Não administrar a dose até recuperação ao Grau < 2 e reduzir a dose em 25% para todas as doses subsequentes	Não administrar a dose até recuperação ao Grau < 2 e reduzir a dose em 25% para todas as doses subsequentes
Dor neuropática ou neuropatia periférica	Nenhum ajuste da dose	Consulte a bula do bortezomibe

*para maiores informações sobre a dose ou ajustes da dose do bortezomibe, consulte a bula do bortezomibe.

Pacientes com função hepática comprometida: a farmacocinética de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado determinada em pequeno número de pacientes com níveis elevados de bilirrubinas totais não difere daquela de pacientes com bilirrubinas totais normais; no entanto, até que se tenha mais experiência, a dose de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em pacientes com função hepática comprometida deve ser reduzida com base na experiência do programa de estudo clínico ovariano e de mama, como se segue: no início da terapia, se a bilirrubina estiver entre 1,2 e 3,0 mg/dL, a primeira dose é reduzida em 25%. Se a bilirrubina for > 3,0 mg/dL, a primeira dose é reduzida em 50%. Se o paciente tolerar a primeira dose sem aumento de bilirrubina sérica ou enzimas hepáticas, a dose para o ciclo 2 pode ser aumentada até o nível de dose seguinte, isto é, se reduzida em 25% para a primeira dose, aumente para dose completa para o ciclo 2; se reduzida em 50% para a primeira dose, aumente para 75% da dose completa para o ciclo 2. A dose pode ser aumentada até a dose completa para ciclos subsequentes, se tolerada. O cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado pode ser administrado a pacientes com metástases hepáticas e elevação concomitante de bilirrubinas e enzimas hepáticas até 4 vezes o limite superior do intervalo normal. Antes da administração de DOXOPEG®, avalie a função hepática usando os exames laboratoriais clínicos convencionais, como ALT/AST, fosfatase alcalina e bilirrubinas.

Pacientes com função renal comprometida: como a doxorrubicina é metabolizada pelo fígado e excretada na bile, não deve ser necessária modificação de dose de DOXOPEG®. A análise com base populacional confirma que alterações da função renal no intervalo testado (depuração de creatinina estimada de 30 a 156 mL/min) não alteram a farmacocinética de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado. Nenhum dado farmacocinético está disponível em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min.

Pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida e esplenectomizados: como não se tem experiência com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em pacientes esplenectomizados, não se recomenda a sua administração.

Pacientes pediátricos: dados limitados de segurança de estudos fase I indicam que doses de até 60 mg/m^2 a cada 4 semanas são bem toleradas em pacientes pediátricos; no entanto, a eficácia em pacientes abaixo dos 18 anos de idade não foi estabelecida.

Pacientes idosos: A análise com base populacional demonstra que a idade no intervalo testado (21 a 75 anos) não altera significativamente a farmacocinética de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado.

Instruções para uso e manipulação

NÃO USAR MATERIAL COM EVIDÊNCIA DE PRECIPITAÇÃO OU PRESENÇA DE QUALQUER OUTRO TIPO DE PARTÍCULAS.

Deve-se proceder com cuidado quando se manipula a dispersão de DOXOPEG®. É necessário usar luvas. Se DOXOPEG® entrar em contato com a pele ou as mucosas, deve-se lavar imediata e minuciosamente com água e sabonete. DOXOPEG® deve ser manipulado e descartado de forma semelhante à utilizada para outros medicamentos contra o câncer.
Determinar a dose de DOXOPEG® que vai ser administrada (com base na dose recomendada e na superfície corporal do paciente). Colocar o volume apropriado de DOXOPEG® em uma seringa estéril. Deve-se adotar técnica estritamente asséptica, já que DOXOPEG® não contém conservantes nem agentes bacteriostáticos.
A dose apropriada de DOXOPEG® deve ser diluída em soro glicosado a 5% antes da administração. Para doses < 90 mg, dilua DOXOPEG® em 250 mL e para doses ≥ 90 mg, dilua DOXOPEG® em 500 mL de soro glicosado a 5%.
O uso de qualquer diluente, exceto o soro glicosado 5% para infusão, ou a presença de qualquer agente bacteriostático, como álcool benzílico, por exemplo, pode provocar a precipitação de DOXOPEG®.
Recomenda-se que o equipo de infusão de DOXOPEG® seja conectado através de equipo em Y a um frasco com infusão intravenosa de soro glicosado a 5%. A infusão pode ser administrada através de veia periférica. **Não use filtros em linha menor que 15µ.**

Incompatibilidades: NÃO MISTURE DOXOPEG® COM OUTROS MEDICAMENTOS.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de doxorrubicina lipossomal preguilada com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Em casos individuais, uma relação causal com doxorrubicina lipossomal preguilado não pode ser estabelecida de forma confiável. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de ensaios clínicos

Pacientes com câncer de mama: 254 pacientes com câncer de mama avançado que não tinham recebido quimioterapia anterior para doença metastática foram tratadas com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, em uma dose de 50 mg/m^2 a cada 4 semanas, em um estudo clínico fase III (I97-328). Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentemente relatados incluíram eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) (48,0%) e náuseas (37,0%) (ver Tabela 6). Esses efeitos foram, na maioria das vezes, leves e reversíveis, com casos graves (Grau III) relatados em 17,0% e 3,0%, respectivamente, e sem incidências relatadas de casos com risco de morte (Grau IV) para EPP ou náuseas. Esses efeitos raramente resultaram em descontinuidade permanente do tratamento (7,0% e 0%, respectivamente). Uma alopecia acentuada ou total foi observada em apenas 7,0% dos pacientes tratados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, em comparação com 54,0% dos pacientes tratados com a doxorrubicina.
Os efeitos adversos hematológicos foram raramente relatados e foram, na maior parte, de gravidade leve ou moderada e controlável. Anemia, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia foram raramente relatadas em incidências de 5,0%, 4,0%, 2,0% e 1,0%, respectivamente. Efeitos hematológicos com risco de morte (Grau IV) foram relatados em incidências < 1,0%. A necessidade de suporte de fator de crescimento ou de suporte transfusional foi mínima (5,1% e 5,5% dos pacientes, respectivamente).
As anormalidades laboratoriais clinicamente significativas (Graus III e IV) nesse grupo do câncer de mama incluíram aumentos nas bilirrubinas totais (2,4%) e AST (1,6%). Os aumentos em ALT foram menos frequentes (< 1%). Medições hematológicas clinicamente significativas foram raras, conforme medições de leucopenia (4,3%), anemia (3,9%), neutropenia (1,6%) e trombocitopenia (1,2%). Sepse foi relatada em uma incidência de 1%. Não houve relatos de aumentos clinicamente significativos na creatinina sérica.
Em 150 pacientes com câncer de mama avançado que não tinham respondido a uma quimioterapia anterior de primeira ou segunda linha contendo taxano e que foram subsequentemente tratadas com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em uma dose de 50 mg/m^2 a cada 4 semanas em um estudo clínico fase III (C/I96-352), o perfil de segurança foi compatível com o relatado para o cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado em estudos anteriores que utilizaram o mesmo esquema de dosagem (ver Tabela 6). A proporção de pacientes que apresentaram anormalidades laboratoriais clinicamente significativas foi baixa e numericamente comparável à de 254 pacientes com câncer de mama que receberam cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado como terapia de primeira linha, com exceção da leucopenia (20%).

Tabela 6 - Efeitos indesejáveis relacionados ao tratamento relatados em estudos clínicos de câncer de mama (I97-328 e C/I96-352) (≥ 5% de pacientes tratadas com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado) por gravidade, sistema corporal e termo preferencial

Eventos adversos por sistema corporal	I97-328 Todas as Gravidades %	I97-328 Graus III/IV %	C/I96-352 Todas as Gravidades %	C/I96-352 Graus III/IV %
Sistema nervoso autônomo				
Rubores	3	< 1	5	< 1
Corpo como um todo				
Astenia	10	1	9	1
Eritema	7	< 1	6	2
Fadiga	12	< 1	20	4
Febre	8	0	4	< 1
Fraqueza	6	< 1	0	0
Redução de peso	3	< 1	5	0
Sistema gastrointestinal				
Dor abdominal	8	1	4	< 1
Anorexia	11	1	11	0
Constipação	8	< 1	5	0
Diarreia	7	1	10	< 1
Dispepsia	3	0	5	0
Ulceração na boca	5	< 1	< 1	0
Mucosite	23	4	14	3
Náuseas	37	3	31	3
Estomatite	22	5	21	5
Vômitos	19	< 1	19	4
Transtornos de hemácias				
Anemia	5	1	2	0
Sistema respiratório				
Dispneia	2	1	6	3
Pele e Apêndices				
Alopecia	20	0	3	0
Pele seca	2	0	5	0
EPP*	48	17	37	19
Pigmentação anormal	8	< 1	< 1	0
Prurido	3	< 1	5	0
Erupção cutânea	10	2	15	2
Descoloração da pele	2	0	5	< 1

* Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé). Um caso de EPP de Grau IV (risco de morte) foi relatado no estudo C/I96-352 e nenhum caso foi relatado no estudo I97-328.

Outros dados de ensaios clínicos em câncer de mama

Os efeitos indesejáveis relatados entre 1% e < 5% dos 404 pacientes com câncer de mama tratados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, não anteriormente relatados nos estudos clínicos de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, foram dor torácica, câimbras nas pernas, edema, edema na perna, neuropatia periférica, dor na boca, arritmia do ventrículo, foliculite, dor óssea, dor musculoesquelética, trombocitemia, ulcerações labiais (não herpéticas), infecção fúngica, epistaxe, infecção do trato respiratório superior, erupção bolhosa, dermatite, erupção cutânea eritematosa, transtorno ungueal, pele escamosa, lacrimejamento e visão turva.

Pacientes com câncer de ovário: um total de 512 pacientes com câncer de ovário (um subgrupo de 876 pacientes com tumores sólidos) foi tratado com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado na dose de 50 mg/m^2 a cada 4 semanas nos estudos clínicos. Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentemente relatados foram eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) (46,1%) e estomatite (38,9%) (ver Tabela 7). Esses efeitos foram principalmente leves, com casos graves (Grau III) relatados em 19,5% e 8,0%, respectivamente, e casos com risco de morte (Grau IV) relatados em 0,6% e 0,8%, respectivamente. Esses resultados raramente levaram a uma descontinuidade permanente do tratamento (< 5% e < 1%, respectivamente).

Tabela 7 - Efeitos indesejáveis relacionados ao tratamento relatados em estudos clínicos de câncer de ovário (≥ 5% de pacientes tratadas com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado) por gravidade (Graus III e IV), sistema corporal e termo preferencial (n=512)

Eventos adversos por sistema corporal	Grau III	Grau IV	Total
Corpo como um todo	%	%	%
Astenia	7	-	34
Doença na membrana mucosa	3	-	15
Febre	<1	-	9
Dor abdominal	2	-	8
Dor	1	-	7
Sistema digestório			
Estomatite	8	< 1	39
Náuseas	4	< 1	38
Vômitos	4	< 1	24
Constipação	< 1	-	13
Anorexia	< 1	-	12
Diarreia	2	-	12
Dispepsia	< 1	-	6
Sistema hêmico e linfático			
Leucopenia	7	2	33
Anemia	6	< 1	32
Neutropenia	9	3	32
Trombocitopenia	1	< 1	11
Sistema nervoso			
Parestesia	< 1	-	8
Sonolência	< 1	-	5
Sistema respiratório			
Faringite	< 1	-	6
Pele e apêndices			
Síndrome mão-pé (EEP*)	20	< 1	46
Erupção cutânea	3	< 1	25
Alopecia	1	-	17
Descoloração da pele	-	-	6
Pele seca	-	-	6

* Eritrodisestesia palmo-plantar

A mielossupressão foi principalmente de leve a moderada e passível de tratamento. A leucopenia foi o efeito adverso hematológico mais frequentemente relatado, seguido por anemia, neutropenia e trombocitopenia. Efeitos hematológicos com risco de morte (Grau IV) foram relatados em uma incidência de 1,6%, 0,4%, 2,9% e 0,2%, respectivamente. Raramente foi necessário suporte com fator de crescimento (< 5%) e a transfusão foi necessária em aproximadamente 15% das pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Outros efeitos indesejáveis descritos com menor frequência (1 a 5%) incluíram edema periférico, monilíase oral, vasodilatação, ulceração na boca, prurido, reação alérgica, desidratação, dispneia, erupção vésico-bolhosa, calafrios, infecção, perda de peso, esofagite, afecção de pele, dermatite esfoliativa, distúrbio cardiovascular, dor torácica, tontura, erupção maculopapular, gastrite, mialgia, dor nas costas, depressão, insônia, disfagia, aumento da tosse, sudorese, náuseas e vômitos, mal-estar, alteração do paladar, infecção do trato urinário, conjuntivite, acne, gengivite, herpes zoster, anemia hipocrômica, ansiedade, vaginite, dor de cabeça, flatulência, boca seca, caquexia, neuropatia, hipertonia, úlcera na pele e disúria.

No subgrupo de 410 pacientes com câncer de ovário, alterações laboratoriais clinicamente significativas em estudos clínicos com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado incluíram aumentos da bilirrubina total (geralmente em pacientes com metástases hepáticas) (5%) e dos níveis séricos de creatinina (5%). Medidas clinicamente significativas, como neutropenia (11,4%), anemia (5,7%) e trombocitopenia (1,2%) Graus III e IV, foram baixas. Elevações de AST foram descritas com menor frequência (< 1%). Sepse relacionada à leucopenia foi observada raramente (< 1%).

Pacientes com tumores sólidos: Em um estudo maior de 929 pacientes com tumores sólidos (incluindo câncer de mama e de ovário), predominantemente tratados com uma dose de 50 mg/m^2 a cada 4 semanas, o perfil de segurança e a incidência de efeitos adversos foram comparáveis àqueles de pacientes tratados em estudos clínicos pivotais de câncer de mama e de ovário.

Pacientes com mieloma múltiplo: 646 pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapia anterior, 318 pacientes foram tratados com a terapia combinada de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado 30 mg/m^2 administrado por infusão intravenosa por uma hora no dia 4 (D4) acompanhado da administração de bortezomibe na dose de 1,3 mg/m^2 nos dias 1, 4, 8 e 11 a cada três semanas ou bortezomibe em monoterapia em um estudo clínico fase III. Ver Tabela 8 para os efeitos adversos relatados em ≥ 5% dos pacientes tratados com a terapia combinada de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado mais bortezomibe.

Neutropenia, trombocitopenia e anemia foram os eventos hematológicos mais frequentemente relatados com a terapia combinada de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado mais bortezomibe e com a monoterapia com bortezomibe. A incidência de neutropenia de grau 3 e 4 foi maior no grupo da terapia combinada do que no grupo da monoterapia (28% vs. 14%). A incidência de trombocitopenia de graus 3 e 4 foi maior no grupo da terapia combinada do que no grupo da monoterapia (22% vs. 14%). A incidência de anemia foi similar em ambos os grupos de tratamento (7% vs. 5%).

A estomatite foi mais frequentemente relatada no grupo da terapia combinada (16%) do que no grupo da monoterapia (3%), e a maioria dos casos foi de gravidade grau 2 ou menor. Estomatite de grau 3 foi reportada em 2% dos pacientes no grupo da terapia combinada. Nenhuma estomatite de grau 4 foi reportada.

Náuseas e vômitos foram mais frequentemente reportados no grupo da terapia combinada (40% e 28%) do que no grupo da monoterapia (32% e 15%) e foram na sua maioria de gravidade grau 1 e 2.

A descontinuidade do tratamento de um ou de ambos os fármacos devido a eventos adversos foi observada em 38% dos pacientes. Os eventos adversos comuns que levaram à descontinuidade do tratamento do bortezomibe e cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado incluíram EPP, neuralgia, neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, trombocitopenia, diminuição da fração de ejeção e fadiga.

Tabela 8 – Efeitos indesejáveis relacionados ao tratamento relatados em estudos clínicos de mieloma múltiplo MMY-3001 (cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado 30 mg/m^2 I.V. no dia 4 em associação com bortezomibe) (≥ 1% dos pacientes tratados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado) por gravidade, classe de sistema orgânico (MedDRA) e termo preferencial

Eventos Adversos por Sistema Corporal	Mieloma Múltiplotodas as gravidades n=318 (%)	Mieloma MúltiploGraus III/IV n=318 (%)
Infecções e infestações		
Herpes simples	8	0
Herpes zoster	6	1
Nasofaringite	3	0
Candidíase oral	1	0
Pneumonia	3	2
Infecção do trato respiratório superior	4	< 1
Distúrbios no sangue e sistema linfático		

Anemia	18	7
Neutropenia febril	3	3
Leucopenia	8	5
Linfopenia	2	< 1
Neutropenia	33	28
Trombocitopenia	29	22
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Anorexia	16	1
Diminuição do apetite	8	< 1
Desidratação	3	< 1
Hipercalemia	2	< 1
Hipocalcemia	1	< 1
Hipocalemia	3	2
Hipomagnesemia	2	0
Hiponatremia	1	< 1
Distúrbios psiquiátricos		
Ansiedade	2	< 1
Insônia	5	0
Distúrbios do sistema nervoso		
Tontura	6	1
Disestesia	1	0
Digesia	5	0
Cefaleia	10	< 1
Hipoestesia	2	0
Letargia	3	< 1
Neuralgia	14	3
Neuropatia	8	1
Parestesia	9	< 1
Neuropatia periférica	9	2
Neuropatia sensorial periférica	10	< 1
Polineuropatia	6	0
Síncope	1	< 1
Distúrbios nos olhos		
Conjuntivite	3	0
Distúrbios vasculares		
Rubor	2	0
Hipertensão	1	<1
Hipotensão	4	1
Hipotensão ortostática	3	<1
Flebite	1	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	3	0
Dispneia	5	< 1
Epistaxe	2	< 1
Dispneia de esforço	2	< 1
Distúrbios gastrointestinais		
Dor abdominal	7	< 1
Estomatite aftosa	1	0

Constipação	22	< 1
Diarreia	35	7
Boca seca	2	0
Dispepsia	5	< 1
Disfagia	2	< 1
Ulceração na boca	1	0
Náuseas	40	2
Estomatite	16	2
Dor abdominal superior	4	< 1
Vômitos	28	4
Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos		
Dermatite alérgica	1	0
Alopecia	2	0
Erupção por medicamentos	2	0
Pele seca	5	0
Eritema	3	0
Erupção papular	3	0
Petéquia	2	0
EPP*	16	5
Prurido	3	< 1
Erupção	11	< 1
Hiperpigmentação na pele	3	0
Distúrbios musculoesqueléticos e tecidos conectivos		
Artralgia	4	< 1
Espasmos musculares	2	0
Fraqueza muscular	2	0
Dor no peito musculoesquelética	1	0
Dor muscoesquelética	1	0
Mialgia	3	0
Dor nas extremidades	5	0
Distúrbios no sistema reprodutor e mamas		
Eritema escrotal	1	< 1
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação		
Astenia	16	5
Chiados	4	0
Fadiga	27	5
Hipertermia	2	< 1
Doença similar à gripe	3	< 1
Mal-estar	3	0
Edema periférico	4	0
Pirexia	18	< 1
Investigacionais		
Aumento da alanina aminotransferase	1	0
Aumento da aspartato aminotransferase	3	0
Aumento da creatinina sérica	2	0
Diminuição da fração de ejeção	3	0
Diminuição do peso	8	0

* EPP – Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé).

Pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida: os estudos clínicos abertos e controlados, realizados em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida tratados com dose de 20 mg/m^2 de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado cada 2 a 3 semanas, demonstram que o efeito colateral mais frequente e considerado relacionado ao cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado foi a mielossupressão, que ocorreu em aproximadamente metade dos pacientes.

A leucopenia é o efeito indesejável mais frequente dessa população tratada com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, podendo-se também esperar neutropenia, anemia e trombocitopenia. Esses efeitos podem ocorrer no início do tratamento. A toxicidade hematológica talvez exija uma redução da dose ou que se suspenda ou adie o tratamento. A administração de DOXOPEG® deverá ser suspensa temporariamente quando o número absoluto de neutrófilos for < 1.000/mm^3 e/ou o número de plaquetas for < 50.000/mm^3. O G-CSF (ou GM-CSF) pode ser administrado como tratamento concomitante para auxiliar a recuperação do hemograma quando o número absoluto de neutrófilos for < 1.000/mm^3 nos ciclos seguintes. A toxicidade hematológica para pacientes com câncer de ovário é menos grave do que no grupo com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida (vide seção anterior “Pacientes com câncer de ovário”).

Outros eventos adversos observados com frequência (≥ 5%) foram náuseas, astenia, alopecia, febre, diarreia, reações agudas associadas com a infusão e estomatite.

Nos estudos clínicos realizados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, foram observados frequentemente (≥ 5%) eventos adversos respiratórios, que talvez se relacionem com infecções oportunistas na população com síndrome da imunodeficiência adquirida. As infecções oportunistas são observadas em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida depois da administração de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado e com frequência em pacientes com imunodeficiência induzida pelo HIV. As infecções oportunistas observadas com maior frequência nos estudos clínicos foram candidíase, citomegalovirose, herpes simples, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e complexo *Mycobacterium avium*.

Outros efeitos secundários observados com menor frequência (< 5%) incluíram eritrodisestesia palmo-plantar, monilíase oral, náuseas e vômitos, perda de peso, erupção cutânea, ulcerações na boca, dispneia, dor abdominal, reação de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas, vasodilatação, tontura, anorexia, glossite, constipação, parestesias, retinite e confusão mental.

Alterações laboratoriais clinicamente significativas ocorreram frequentemente (≥ 5%) em estudos clínicos com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado. Elas incluíram elevações de fosfatase alcalina e elevações em AST e bilirrubina que se acredita sejam relacionadas à doença e não ao cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado. A redução da hemoglobina e das plaquetas foi descrita menos frequentemente (< 5%). Sepse relacionada à leucopenia foi observada raramente (< 1%). Algumas dessas anormalidades podem ter sido relacionadas à infecção por HIV e não ao cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado.

Todos os pacientes: em 100 de 929 pacientes (10,8%) com tumores sólidos foi descrita reação associada à infusão durante o tratamento com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado definida pelos seguintes termos COSTART: reação alérgica, reação anafilactoide, asma, edema de face, hipotensão, vasodilatação, urticária, dor nas costas, dor torácica, calafrios, febre, hipertensão, taquicardia, dispepsia, náuseas, tontura, dispneia, faringite, erupção cutânea, prurido, sudorese, reação no local da injeção e interação medicamentosa. Os índices de descontinuidade permanente do tratamento foram raramente relatados em 2%. Uma incidência semelhante de reações à infusão (12,4%) foi observada nos estudos clínicos pivotais de câncer de mama. O índice de descontinuidade permanente do tratamento também foi semelhante em 1,5%. Em pacientes com mieloma múltiplo em tratamento com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado mais bortezomibe, reações relacionadas à infusão foram relatadas em 3%. Em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida, as reações associadas com a infusão se caracterizaram por rubor, falta de ar, edema facial, cefaleia, calafrios, dor nas costas, aperto no peito ou na garganta e/ou hipotensão, e podem ser esperadas na incidência de 5% a 10%. Muito raramente, foram observadas convulsões em relação às reações de infusão. Em todos os casos, os efeitos colaterais ocorreram durante o primeiro ciclo de tratamento. A suspensão temporária da infusão resolve essas reações sem o uso de qualquer tratamento sintomático. Em praticamente todos os pacientes, o tratamento com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado pode ser reiniciado depois da resolução de todos os sintomas, sem recorrência. As reações à infusão raramente ocorrem novamente depois do primeiro ciclo de tratamento com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado.

Mielossupressão associada com anemia, trombocitopenia, leucopenia e raramente neutropenia febril foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado.

Em pacientes que receberam infusões contínuas de cloridrato de doxorrubicina convencional, foi descrita estomatite, que também apareceu com frequência nos pacientes que receberam cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado. Esse distúrbio não impediu

que os pacientes completassem o tratamento e, em geral, não exigiu ajustes de posologia, a não ser que a estomatite afetasse a capacidade de ingestão de alimentos pelo paciente. Nesse caso, os intervalos entre as doses podem ser prolongados em 1 a 2 semanas, ou deve-se reduzir a dose.

A eritrodisestesia palmo-plantar se caracteriza por erupções cutâneas dolorosas com eritema macular. Os pacientes que apresentam essa afecção geralmente passam a tê-la depois de dois ou três ciclos de tratamento. Na maioria dos casos, ela desaparece em uma ou duas semanas, com ou sem tratamento com corticosteroides. Piridoxina na dose de 50 a 150 mg por dia é usada para profilaxia e para tratamento de eritrodisestesia palmo-plantar. Outras estratégias para evitar e tratar essa afecção podem ser iniciadas de 4 a 7 dias depois do tratamento com DOXOPEG® e incluem manter frios as mãos e os pés pela exposição à água fria (compressas, banhos ou natação), evitar calor e água quente em excesso e mantê-los descobertos (sem meias, luvas ou sapatos apertados). A eritrodisestesia palmo-plantar parece estar relacionada à dose e ao esquema posológico e pode ser reduzida se ampliando o intervalo de administração em 1 a 2 semanas ou se reduzindo a dose. No entanto, a reação pode ser grave e debilitante em alguns pacientes e pode ser necessário suspender o tratamento.

Uma incidência aumentada de insuficiência cardíaca congestiva está associada à terapia com doxorrubicina em doses cumulativas > 450 mg/m^2 ou em doses menores para pacientes com fatores de risco cardíaco. Biópsias endomiocárdicas em nove dentre dez pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida que receberam doses cumulativas de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado maiores que 460 mg/m^2 indicam nenhuma evidência de miocardiopatia induzida por antraciclina. A dose de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado recomendada para pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida é de 20 mg/m^2 a cada duas a três semanas. A dose cumulativa em que a cardiotoxicidade se tornaria um motivo de preocupação para esses pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida (> 400 mg/m^2) exigiria mais de 20 ciclos de terapia com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado durante 40 a 60 semanas.

Além disso, foram realizadas biópsias endomiocárdicas em 8 pacientes com tumor sólido com doses cumulativas de antraciclina de 509 mg/m^2 a 1.680 mg/m^2. A variação da pontuação de cardiotoxicidade de Billingham foi de graus 0 a 1,5. Esses critérios de classificação são compatíveis com toxicidade cardíaca ausente ou leve.

No estudo clínico pivotal fase III de câncer de mama comparando cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado (50 mg/m^2 a cada 4 semanas) com doxorrubicina (60 mg/m^2 a cada 3 semanas), 10 de 254 pacientes randomizados para receber cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado *versus* 48 de 255 pacientes randomizados para receber doxorrubicina satisfizeram os critérios definidos pelo protocolo para toxicidade cardíaca durante o tratamento e/ou acompanhamento. A toxicidade cardíaca foi definida como uma redução de 20 pontos percentuais ou mais em relação ao valor basal se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em repouso tiver permanecido na faixa normal, ou uma redução de 10 pontos percentuais ou mais, se a FEVE tiver se tornado anormal (abaixo do limite inferior da normalidade). O risco de desenvolvimento de um evento cardíaco em função do acúmulo da dose de antraciclina foi significativamente menor com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado quando comparado à doxorrubicina (RR [doxorrubicina/ cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado] = 3,16, p<0,001).

Os pacientes foram avaliados também quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Nenhum dos 10 pacientes do grupo do cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado que apresentavam toxicidade cardíaca segundo os critérios de FEVE desenvolveu sinais e sintomas de ICC. Por outro lado, 10 dos 48 pacientes do grupo da doxorrubicina que apresentavam toxicidade cardíaca pelos critérios FEVE também desenvolveram sinais e sintomas de ICC.

Em pacientes com tumores sólidos, incluindo um subgrupo de pacientes com câncer de ovário e de mama tratados com dose de 50 mg/m^2 por ciclo com doses cumulativas de até 1.532 mg/m^2, a incidência de disfunção cardíaca clinicamente significativa foi baixa. Dos 929 pacientes tratados com 50 mg/m^2 por ciclo de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, a medida inicial da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) e, pelo menos, uma medida de seguimento foram conduzidas em 418 pacientes e avaliadas pelo mapeamento MUGA. Desses 418 pacientes, 88 tinham uma dose cumulativa de antraciclina > 400 mg/m^2, um nível de exposição associada a um risco aumentado de toxicidade cardiovascular com a formulação convencional de doxorrubicina. Apenas 13 desses 88 pacientes (15%) apresentaram pelo menos uma alteração clinicamente significativa de FEVE, definida como um valor de FEVE menor do que 45% ou uma redução de, pelo menos, 20% a partir do valor basal. Além disso, somente 1 paciente (que recebeu uma dose cumulativa de 944 mg/m^2) interrompeu o tratamento em estudo por causa de sintomas clínicos de insuficiência cardíaca congestiva.

Embora necrose local tenha sido observada muito raramente após o extravasamento, deve-se considerar que cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado é um agente irritante. Os estudos em animais indicam que a administração de cloridrato de doxorrubicina como fórmula lipossomal reduz o potencial de ocorrência de uma lesão por extravasamento. Se ocorrerem sinais ou sintomas de extravasamento (como queimação e eritema), a infusão deve ser imediatamente suspensa e se deve prosseguir usando outra veia. A aplicação de gelo sobre o local de extravasamento durante aproximadamente 30 minutos talvez seja útil para aliviar a reação local. DOXOPEG® não deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea.

Com a administração de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, raramente ocorreu um reaparecimento de reação cutânea provocada por radioterapia anterior.
Também foi identificada, com frequência desconhecida, a ocorrência de microangiopatia trombótica limitada ao rim.

Dados de pós-comercialização

Foram identificadas reações adversas durante a experiência pós-comercialização com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, conforme descrito a seguir. As frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito Comum	> 1/10
Comum	> 1/100 e ≤ 1/10
Incomum	> 1/1000 e ≤ 1/100
Raro	> 1/10000 e ≤ 1/1000
Muito Raro	≤ 1/10000, incluindo casos isolados

Distúrbios vasculares

Pacientes com câncer possuem risco aumentado para doença tromboembólica. Em pacientes tratados com cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado, casos de tromboflebite e trombose venosa foram raramente relatados, assim como raros foram os casos de embolismo pulmonar.

Distúrbios na pele e no tecido subcutâneo

Condições graves na pele, incluindo eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson* necrólise epidérmica tóxica e queratose liquenoide foram relatadas muito raramente.

Neoplasias orais secundárias

Foram relatados casos muito raros de câncer oral secundário em pacientes com longo período de exposição (mais de um ano) a cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado ou em pacientes recebendo dose cumulativa de cloridrato de doxorrubicina lipossomal peguilado superior a 720 mg/m^2.

Leucemia mieloide aguda secundária e síndrome mielodisplásica

Tal como ocorre com outros agentes antineoplásicos prejudiciais ao DNA, leucemia mieloide aguda secundária e síndrome mileodisplásica foram relatadas raramente em pacientes recebendo tratamento combinado com doxorrubicina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

A superdose aguda com o cloridrato de doxorrubicina piora os efeitos tóxicos da mucosite, leucopenia e trombocitopenia.

Tratamento

O tratamento da superdose aguda do paciente gravemente mielossuprimido inclui internação, antibióticos, transfusões de plaquetas e granulócitos e tratamento sintomático da mucosite.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.2214.0076

Produzido por:

FAPASA - Farmaceutica Paraguaya S.A.
Fernando de la Mora - Paraguai

Importado e registrado por:

Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba – SP
CNPJ nº 55.980.684/0001-27
SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/10/2026.

VPS 0005/06

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/10/2013	0838174/13-7	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	04/10/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VP 349035.07 VPS 349035.07	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
28/10/2014	0967951/14-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	28/10/2014	Dizeres Legais	VP 349035.08 VPS 349035.08	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
19/05/2015	439330/15-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	19/05/2015	Bula Paciente NA Bula Profissional 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP 349035.09 VPS 349035.09	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
03/07/2019	0585571/19-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	03/07/2019	Bula Paciente 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Bula Profissional 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E	VP 349035.10 VPS 349035.10	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML

							PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
02/07/2020	2121328/20-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	02/07/2020	<u>Bula Paciente</u> APRESENTAÇÃO 4. O que devo fazer antes de usar este medicamento? 5. Onde, Como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode causar? <u>Bula Profissional</u> APRESENTAÇÃO 3.Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP 349035.11 VPS 349035.11	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
26/04/2021	1595967/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	26/04/2021	<u>Bula Paciente</u> Dizeres legais <u>Bula Profissional</u> 9. Reações adversas (frase VigiMed)	VP 0005/01 (349035.12) VPS 0005/01 (349035.12)	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML

							Dizeres legais		
09/01/2023	0022399/23-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	09/01/2023	DIZERES LEGAIS	VP 0005/02 VPS 0005/02	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
12/08/2024	1101296/24-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	12/08/2024	Bula Paciente APRESENTAÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTEMEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS Bula Profissional APRESENTAÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP VPS	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
18/12/2025	1621711/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	18/12/2025	Bula Paciente 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS Bula Profissional 4. CONTRAINDICAÇÕES: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: DIZERES LEGAIS	VP VPS	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
31/07/2026	0768876/26-5	10450 - SIMILAR –	18/12/2025	1623867/25-2	11108 - RDC 73/2016 -	18/05/2026	Bula Profissional 7. CUIDADOS DE	VP VPS	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			SIMILAR - Ampliação do prazo de validade do medicamento		ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO		INC X 10 ML
08/10/2026		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	08/10/2026	<u>Bula Paciente</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <u>Bula Profissional</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	2 MG/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML