prospecto DALMONAR:Layout 1 09/04/2013 04:41 p.m. PÆgina 1

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

DALMONAR®
CLORHIDRATO DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

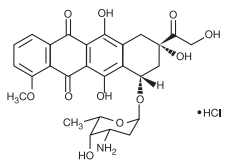
Dispersión Liposomal Inyectable Endovenosa

ADVERTENCIAS
La lesión miocárdica puede generar insuficiencia cardíaca congestiva, y puede desarrollarse a medida que la dosis total acumulada de HCl de doxorrubicina se aproxima a 550 mg/m². El uso de Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal puede provocar cardiotoxicidad. En un estudio clínico de envergadura en pacientes con cáncer de mama avanzado, 250 pacientes recibieron *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* con una dosis inicial de 50 mg/m² cada cuatro semanas. En todas las dosis acumuladas de antraciclina entre 450-500 mg/m² o entre 500-550 mg/m², el riesgo de cardiotoxicidad para los pacientes tratados con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* fue del 11%. El uso previo de otras antraciclinas o de antracenodiona deberá considerarse al calcular la dosis total acumulada. También se puede presentar cardiotoxicidad con dosis acumuladas menores en pacientes que previamente recibieron irradiación mediastínica o sometidos concomitantemente a una terapia con ciclofosfamida (consultar **ADVERTENCIAS** – cardiotoxicidad).
Las reacciones agudas asociadas a la infusión incluyendo, entre otras, enrojecimiento de la piel, disnea, edema facial, cefalea, escalofríos, lumbalgia, opresión torácica o de la garganta, e hipotensión, se presentaron en hasta el 10% de los pacientes tratados con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal.* En la mayoría de los pacientes, una vez terminada la infusión estas reacciones se resolvieron con el transcurso de varias horas o hasta un día. En algunos pacientes, la reacción se resolvió disminuyendo la velocidad de la infusión. Se reportaron reacciones a la infusión de tipo alérgicas/anafilácticas, graves, y a veces fatales, o que colocaron al paciente en riesgo para su vida. Se deberá tener al alcance para uso inmediato medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipos para emergencias. *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* debe administrase a una velocidad inicial de 1 mg/minuto para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión (consultar **ADVERTENCIAS** – Reacciones a la infusión).
Puede presentarse mielosupresión grave (consultar **ADVERTENCIAS** – Mielosupresión).
La dosis debe reducirse en pacientes con deterioro de la función hepática (consultar **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).
La sustitución accidental de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* por clorhidrato de doxorrubicina produjo efectos secundarios graves. No se debe reemplazar el *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* por clorhidrato de doxorrubicina sobre una base de mg por mg (consultar **DESCRIPCIÓN, y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).
Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal debe administrase sólo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos oncológicos.

COMPOSICIÓN
DALMONAR® 20 mg, dispersión liposomal inyectable endovenosa
Cada frasco ampolla contiene:

DOXORRUBICINA CLORHIDRATO	20,0 mg
Componentes del Liposoma:	
N-(Carbonil-Metoxi-Polietileneglicol 2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina Sódica	31,9 mg
Fosfatidilcolina de soja Hidrogenada	95,8 mg
Colesterol	31,9 mg
Sulfato de Amonio	20,0 mg
Histidina	1,5 mg
Sacarosa	1000,0 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	Ajuste de pH 6.5
Agua para inyección c.s.p.	10,0 ml

DESCRIPCIÓN
DALMONAR® *(dispersión liposomal inyectable endovenosa)* es clorhidrato de doxorrubicina encapsulado en liposomas para administración intravenosa.
Nota: El encapsulado liposomal puede afectar sustancialmente las propiedades funcionales del fármaco con relación a los fármacos no encapsulados. Adicionalmente, los distintos medicamentos liposomales pueden variar respecto de los otros en la composición química y la forma física de los liposomas. Esas diferencias pueden afectar sustancialmente las propiedades funcionales de los medicamentos liposomales.
NO REEMPLAZAR.
La doxorrubicina es un antibiótico citotóxico antraciclínico aislado de cultivos de la variedad caesius del *Streptomyces peucetius.*
Clorhidrato de doxorrubicina es el nombre dado al clorhidrato de (8 S ,10 S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, y posee la siguiente estructura química:



La fórmula molecular del fármaco es $C_{27}H_{29}NO_{11}$•HCl; su peso molecular es de 579,99.
DALMONAR® se presenta como una dispersión liposomal roja, traslúcida y estéril, en viales de vidrio de uso individual de 10 ml.
Cada vial contiene 20 mg de clorhidrato de doxorrubicina con una concentración de 2 mg/ml y un pH de 6,5. Los transportadores de liposomas están compuestos de sal sódica de N-(carbamoil-metoxipolietilenglicol 2000- 1,2 distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-DSPE), 3,19 mg/ml; fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (HSPC), 9,58 mg/ml; y colesterol, 3,19 mg/ml. Cada ml también contiene aproximadamente 2 mg de sulfato de amonio; histidina como amortiguador; ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para el control del pH; y sacarosa para mantener la isotonicidad. Más del 90% del fármaco está encapsulado en liposomas.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico.
Clasificación ATC: L01DB01

USO E INDICACIONES
Cáncer de Ovario
DALMONAR® *(dispersión liposomal inyectable endovenosa)* está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de ovario, que experimentaron progresión de la enfermedad o recidivaron después de una quimioterapia a base de platino.
Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA
DALMONAR® está indicado para el tratamiento del Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA en pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad después de una quimioterapia combinada o en pacientes que no toleraron esa terapia.
El tratamiento de pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA se basa en tasas objetivas de respuesta tumoral. No existen resultados disponibles de estudios controlados que demuestren un beneficio clínico como resultado de este tratamiento, tales como la mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o una mayor sobrevida.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Mecanismo de acción
La sustancia activa de ***DALMONAR®*** es el clorhidrato de doxorrubicina. Se considera que el mecanismo de acción del clorhidrato de doxorrubicina está relacionado con su habilidad para unir el ADN e inhibir la síntesis del ácido nucleico. Los estudios de la estructura celular demostraron una penetración celular rápida y la fijación de la cromatina perinuclear, la inhibición de la actividad mitótica y la síntesis del ácido nucleico, y la inducción de la mutagénesis y las aberraciones cromosómicas.
DALMONAR® es clorhidrato de doxorrubicina encapsulado en liposomas de circulación prolongada. Los liposomas son vesículas microscópicas compuestas de un fosfolípido bicapa que son capaces de encapsular sustancias activas. Los liposomas de ***DALMONAR®*** están formulados con metoxipolietilenglicol (MPEG) injertado en la superficie, un proceso que con frecuencia se denomina pegilación, para proteger los liposomas de la detección del sistema mononuclear del fagocito (MPS) y para aumentar el tiempo de circulación en la sangre.
Tiene una vida media en humanos de aproximadamente 55 horas. Son estables en la sangre, y las mediciones directas de la doxorrubicina liposomal muestran que al menos el 90% del fármaco (el ensayo usado no puede cuantificar menos de un 5-10% de doxorrubicina libre) se mantiene encapsulado en liposomas durante la circulación.
Se hacen hipótesis de que, debido a su tamaño pequeño (ca.100 nm) y la persistencia en la circulación, los liposomas pegilados de ***DALMONAR®*** son capaces de penetrar la vasculatura tumoral alterada y frecuentemente comprometida. Esta hipótesis es sustentada por estudios usando liposomas coloidales conteniendo oro, los que se pueden visualizar microscópicamente. Se observó evidencia de la penetración de los liposomas desde los vasos, y su entrada y acumulación en los tumores en los ratones con carcinoma de colon C-26 y en ratones transgénicos con lesiones parecidas al sarcoma de Kaposi. Una vez que los liposomas STEALTH® alcanzan el compartimiento tisular, el clorhidrato de doxorrubicina encapsulado pasa a estar disponible. Se desconoce el mecanismo exacto de liberación.

FARMACOCINÉTICA
Se evaluó la farmacocinética plasmática de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* en 42 pacientes con sarcoma de Kaposi (KS) asociado a SIDA que recibieron dosis únicas de 10 ó 20 mg/m² administrados en una infusión de 30 minutos. Veintitrés pacientes recibieron dosis únicas de 10 y 20 mg/m² con un período de descanso de 3 semanas entre las dosis. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de Clorhidrato de *Doxorrubicina Liposomal,* obtenidos para la doxorrubicina total (mayormente ligada liposomalmente), se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal en pacientes con sarcoma de Kaposi (KS) asociado a SIDA

	Dosis	
Parámetro (unidades)	**10 mg/m²**	**20 mg/m²**
Concentración plasmática máxima (µg/ml)	4,12 ± 0,215	8,34 ± 0,49
Depuración plasmática (l/h/m2)	0,056 ± 0,01	0,041 ± 0,004
Volumen de distribución en estado de equilibrio plasmático (l/m2)	2,83 ± 0,145	2,72 ± 0,120
Área bajo la curva (µg/ml h)	277 ± 32,9	590 ± 58,7
Primera fase (1) vida media (h)	4,7 ± 1,1	5,2 ± 1,4
Segunda fase (2) vida media (h)	52,3 ± 5,6	55,0 ± 4,8

N = 23
Media ± error estándar

Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal exhibió una farmacocinética lineal en el rango de 10 a 20 mg/m². La excreción del fármaco se produjo en dos etapas luego de la administración de Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal, con una primera fase relativamente corta ([ap] 5 horas) y una segunda fase prolongada ([ap] 55 horas) que representó la mayoría del área bajo la curva (AUC).
Se informa que la farmacocinética de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* con una dosis de 50 mg/m² no es lineal. Con esta dosis, se espera que la vida media de eliminación de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* sea mayor y la depuración menor comparada con una dosis de 20 mg/m². Por lo tanto, se espera que la exposición (AUC) sea más que proporcional con una dosis de 50 mg/m² cuando se la compara con dosis menores.
Distribución
A diferencia de la farmacocinética de la doxorrubicina, que exhibe un gran volumen de distribución, con un rango de 700 a 1100 l/m², el menor volumen de distribución en estado de equilibrio de ***DALMONAR®*** demuestra que *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* está confinado mayormente al volumen del líquido vascular. No se determinó la unión a las proteínas plasmáticas de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal;* la unión a las proteínas plasmáticas de la doxorrubicina es de alrededor de un 70%.
Metabolismo
Se detectaron concentraciones muy bajas de doxorrubicinol, el principal metabolito de la doxorrubicina (rango: de 0,8 a 26,2 ng/ml), en el plasma de los pacientes que recibieron 10 ó 20 mg/m² de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal.*
Excreción
La depuración plasmática de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* fue lenta, con un valor promedio de depuración de 0,041 l/h/m² luego de una dosis de 20 mg/m². Esto es distinto de lo que ocurre con la doxorrubicina, que exhibe un valor de depuración plasmática en un rango de 24 a 35 l/h/m².
Debido a su depuración más lenta, el AUC de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal*, que representa principalmente la circulación de la doxorrubicina encapsulada con liposomas, es mayor en aproximadamente dos o tres órdenes de magnitud que el AUC para una dosis similar del clorhidrato de doxorrubicina convencional, tal se informa en los textos.
Poblaciones especiales
No se evaluó por separado la farmacocinética de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* en mujeres, en miembros de diferentes grupos étnicos, o en individuos con insuficiencia hepática o renal.
Interacciones farmacológicas
Aunque las poblaciones de pacientes para las indicaciones actuales están recibiendo muchos medicamentos, no se evaluaron las interacciones farmacológicas entre *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* y otros fármacos, tales como agentes antivirales.
Distribución tisular
Se obtuvieron biopsias de las lesiones del Sarcoma de Kaposi y piel normal de 11 pacientes después de la infusión de 20 mg/m² de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* durante 48 y 96 horas. La concentración de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* en las lesiones de SK (Sarcoma de Kaposi) alcanzó una mediana 19 veces mayor (rango, 3-53) en comparación con la de la piel normal a las 48 horas postratamiento. No obstante, esto no se corrigió por diferencias probables en el contenido de la sangre entre las lesiones del SK y la piel normal. El índice corregido puede encontrarse entre 1 y 22 veces. Por lo tanto, llegan concentraciones mayores de Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal a las lesiones del SK que a la piel normal.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
Pacientes con cáncer de ovario
DALMONAR® (*dispersión liposomal inyectable endovenosa*) debe administrase por vía intravenosa con dosis de 50 mg/m² (equivalente a clorhidrato de doxorrubicina) con una velocidad inicial de 1 mg/minuto para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión. Si no se observan EA relacionados con la infusión, la velocidad de infusión puede incrementarse para completar la administración del fármaco en una hora. El paciente debe recibir la dosis una vez cada 4 semanas, durante tanto tiempo como no se observe progresión de la enfermedad ni evidencias de cardiotoxicidad (consultar **ADVERTENCIAS**), y mientras siga tolerando el tratamiento. Se recomienda un mínimo de 4 ciclos debido a que la mediana de tiempo hasta la respuesta en los estudios clínicos fue de 4 meses. Para controlar los efectos adversos como el EPP, la estomatitis o la hematotoxicidad la dosis deberá reducirse o postergarse (consultar las pautas para modificar las dosis incluidas más adelante). Se debe considerar el tratamiento previo o el uso concomitante de antieméticos.
Pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA
DALMONAR® (*dispersión liposomal inyectable endovenosa*) debe administrase por vía intravenosa con dosis de 20 mg/m² (equivalente a clorhidrato de doxorrubicina). Debe aplicarse una velocidad inicial de 1 mg/minuto para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión. Si no se observan eventos adversos relacionados con la infusión, se deberá aumentar la velocidad de la infusión hasta completar la administración del fármaco en el transcurso de una hora. La dosis debe repetirse una vez cada tres semanas, mientras el paciente responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento.
General
No administrar como inyección en bolo o una solución sin diluir. Una infusión rápida puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la infusión (consultar **ADVERTENCIAS** – reacciones a la infusión)
Cada vial de 10 ml contiene 20 mg de clorhidrato de doxorrubicina con una concentración de 2 mg/ml.
No se recomienda mezclar ***DALMONAR®*** con otros fármacos hasta que no estén disponibles datos específicos de compatibilidad.
DALMONAR® debe considerarse un irritante y deben tomarse precauciones para evitar extravasación. Con la administración intravenosa de ***DALMONAR®***, puede presentarse extravasación con o sin una sensación acompañante de escozor o ardor, incluso si la sangre retorna bien al aspirarla con la aguja de la infusión. Si se presentan signos o síntomas de extravasación, deberá interrumpirse la infusión de inmediato y reiniciarse en otra vena. Para aliviar la reacción local puede ser útil aplicar hielo durante aproximadamente 30 minutos en el lugar de la extravasación. ***DALMONAR®*** no debe administrase por vía intramuscular o subcutánea.
Pautas para la modificación de la dosis
DALMONAR® muestra una farmacocinética no lineal con dosis de 50 mg/m2; por consiguiente, los ajustes de la dosis pueden provocar un cambio mayor no proporcional en la concentración plasmática y la exposición al fármaco (consultar **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, farmacocinética)
Se deberá monitorear atentamente a los pacientes para detectar cualquier signo de toxicidad. Los eventos adversos como el EPP, la toxicidad hematológica y la estomatitis deben controlarse mediante retrasos y ajustes de la dosis. Luego de la primera aparición de un evento adverso grado 2 o mayor, la dosis debe ajustarse o retrasarse como se describe en las tablas siguientes. Una vez que se redujo la dosis, ya no se debe volver a aumentar.
Pacientes con insuficiencia de la función hepática
Existe una limitada experiencia clínica en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática con ***DALMONAR®***. Basándose en la experiencia obtenida con el clorhidrato de doxorrubicina, se recomienda reducir la dosis de ***DALMONAR®*** si la bilirrubina aumenta de esta forma: Bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dl administrar la mitad de la dosis normal, > 3 mg/dl administrar un cuarto de la dosis normal.
Preparación para la administración intravenosa
Las dosis de ***DALMONAR®*** de hasta 90 ml deben diluirse en 250 ml de solución para inyección de dextrosa al 5%, USP, antes de la administración. Las dosis de ***DALMONAR®*** que excedan los 90 ml deben diluirse en 500 ml de solución para inyección de dextrosa al 5%, USP, antes de la administración. Debe observarse estrictamente una técnica aséptica ya que ***DALMONAR®*** no incluye agentes conservantes o bacteriostáticos.
DALMONAR® diluido debe conservarse en heladera, de 2°C a 8°C, y administrarse dentro de las 24 horas.
Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.
No utilizar guías con filtros incorporados.
No mezclar con otros fármacos.
No utilizar otro diluyente que no sea solución para inyección de dextrosa al 5%.
No use ningún agente bacteriostático, como el alcohol bencílico.
DALMONAR® no es una solución transparente sino una dispersión liposomal roja y traslúcida.
Los medicamentos parenterales deben someterse a inspección visual para descartar la presencia de materia sólida y de cambios de color antes de su administración, cuando la solución y el envase lo permitan. No utilizar si hay evidencias de precipitación o si presenta partículas extrañas.
Debe evitarse la purga rápida de la línea de infusión.

CONTRAINDICACIONES
DALMONAR® (dispersión liposomal inyectable endovenosa) está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a fórmulas convencionales de clorhidrato de doxorrubicina o a componentes de ***DALMONAR®***
DALMONAR® **ESTÁ CONTRAINDICADO DURANTE LA LACTANCIA.**

ADVERTENCIAS
Cardiotoxicidad
Se debe prestar especial atención al daño miocárdico que puede asociarse a las dosis acumuladas de clorhidrato de doxorrubicina. Se puede presentar una insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo con el uso de doxorrubicina, particularmente en pacientes que recibieron una dosis acumulada total de doxorrubicina que exceda del límite actualmente recomendado de 550 mg/m². Dosis menores (400 mg/m²) parecen causar insuficiencia cardíaca en pacientes que recibieron radioterapia en el área del mediastino o una terapia concomitante con otros agentes potencialmente cardiotóxicos como la ciclofosfamida.
Se debe obrar con cautela en los pacientes que reciben otras antraciclinas, y se deberá tener en cuenta cualquier terapia previa o concomitante con otras antraciclinas o compuestos relacionados al administrar la dosis total de clorhidrato de doxorrubicina. Después de suspender la terapia con antraciclinas puede observarse insuficiencia cardíaca congestiva o cardiomiopatía. Sólo se les debe administrar ***DALMONAR®*** a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular cuando los posibles beneficios del tratamiento justifiquen el riesgo.
Se deberá vigilar estrechamente la función cardíaca en los pacientes tratados con ***DALMONAR®***. La prueba más contundente para detectar una lesión miocárdica producida por las antraciclinas es la biopsia endomiocárdica. Durante la terapia con antraciclinas se utilizaron otros métodos para monitorear la función cardíaca, como la ecocardiografía o la ventriculografía isotópica de esfuerzo. Se puede emplear cualquiera de estos métodos para monitorear la cardiotoxicidad potencial en los pacientes tratados con ***DALMONAR®***. Si los resultados de estas pruebas indican una posible lesión cardíaca asociada a la terapia con ***DALMONAR®***, se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar la tratamiento en relación al riesgo de una lesión del miocardio (consultar **REACCIONES ADVERSAS**; Eventos cardíacos).
Mielosupresión
En pacientes con cáncer de ovario recidivante, por lo general la mielosupresión fue moderada y reversible. En los tres estudios de grupo único, el evento adverso hematológico más frecuente fue anemia (52,6%), seguida por leucopenia (Recuento de hematíes < 4000 mm 3; 42,2%), trombocitopenia (24,2%), y neutropenia [Recuento absoluto de neutrófilos < 1000] (19,0%). En el estudio de distribución aleatoria, el evento adverso hematológico más frecuente fue anemia (40,2%), seguida por leucopenia (Recuento de hematíes < 4000 mm 3; 36,8%), neutropenia [Recuento absoluto de neutrófilos < 1000] (35,1%) y trombocitopenia (13,0%) (Consultar la tabla de datos hematológicos en **REACCIONES ADVERSAS**, pacientes con cáncer de ovario)
En pacientes con cáncer de ovario recidivante, el 4,6% recibió G-CSF (o GM-CSF) para apoyar sus recuentos sanguíneos (consultar **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**, pautas para modificar la dosis).
Para los pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA que con frecuencia presentan mielosupresión inicial debido a factores como su enfermedad por el VIH o los medicamentos concomitantes, la mielosupresión parece ser un evento adverso limitante de la dosis a la dosis recomendada de 20 mg/m2 (consultar la tabla de datos de la hematología en **REACCIONES ADVERSAS**, Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA). El evento adverso experimentado en esta población con mayor frecuencia es la leucopenia; también puede presentarse anemia y trombocitopenia. Se observó sepsis en el 5% de los pacientes; en el 0,7% de los pacientes el evento fue considerado posible o probablemente relacionado a *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal*. Once pacientes (1,6%) abandonaron el estudio debido a supresión de la médula ósea o neutropenia.
En todos los pacientes, es necesario un cuidadoso monitoreo hematológico durante el uso de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal*, debido a su potencial para suprimir la médula ósea, incluyendo los recuentos de glóbulos blancos, neutrófilos, plaquetas, y hemoglobina/hematocrito. Con el régimen posológico recomendado, la leucopenia normalmente es pasajera. La hematotoxicidad puede hacer necesaria la reducción, el retraso o la supresión de la de la terapia con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal*. La mielosupresión grave persistente puede causar una sobreinfección, fiebre neutropénica o hemorragia. El desarrollo de sepsis con neutropenia provocó la suspensión del tratamiento y, en casos raros, la muerte.
Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal puede potenciar la toxicidad de otras terapias oncológicas. En particular, la hematotoxicidad puede ser más grave cuando ***DALMONAR®*** se administra en combinación con otros agentes que causan supresión medular.
Reacciones a la infusión
En el estudio de cáncer de ovario de distribución aleatoria se informaron reacciones graves relacionadas con la infusión en el 7,1% de los pacientes tratados con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal*. Estas reacciones se caracterizaron por uno o más de los siguientes síntomas: eritema, disnea, edema facial, cefalea, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, opresión en pecho y garganta, fiebre, taquicardia, prurito, exantema, cianosis, síncope, broncospasmo, asma, apnea e hipotensión. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en el transcurso de varias horas o hasta un día después de finalizada la infusión. En algunos pacientes, la reacción se resolvió disminuyendo la velocidad de la infusión. En este estudio, dos pacientes tratados con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* (0,8%) lo abandonaron debido a reacciones relacionadas con la infusión. En los estudios clínicos, seis pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA (0,9%) y 13 pacientes con tumores sólidos (1,7%) abandonaron la terapia con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* debido a reacciones relacionadas con la infusión.
Se reportaron reacciones alérgicas/anafilácticas a la infusión, graves y algunas veces fatales o que amenazaron la vida. Se debe contar con medicamentos para uso inmediato para tratar tales reacciones, así como equipos de emergencia.
La mayoría de los eventos relacionados con la infusión se produjeron durante la primera infusión. No se informaron reacciones similares con la doxorrubicina convencional y presumiblemente las mismas se deben a una reacción a los liposomas de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* o a uno de sus componentes de superficie.
La velocidad inicial de la infusión para ayudar a minimizar el riesgo de reacciones debe ser 1 mg/minuto (consultar **POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN**).
Eritrodisestesia palmoplantar (EPP)
En el estudio aleatorio, el 50,6% de los pacientes tratados con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* en dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas experimentó EPP (desarrolló erupciones cutáneas palmo-plantares caracterizadas por edema, dolor, eritema y, en algunos pacientes, descamación de la piel en las manos y los pies), el 23,8% de los pacientes informaron eventos de EPP de grado 3 ó 4. Diez sujetos (4,2%) abandonaron el tratamiento debido a EPP u otra toxicidad cutánea (consultar las definiciones de los grados del EPP en **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**, pautas para modificar la dosis)

De los 705 pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA tratados con Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal en dosis de 20 mg/m², 24 (3,4%) desarrollaron EPP, 3 (0,9%) de los cuales abandonaron el tratamiento.
Por lo general, se detectó EPP luego de 2 ó 3 ciclos de tratamiento, aunque puede presentarse antes. En la mayoría de los pacientes la reacción es leve y se resuelve en una o dos semanas, por lo que no es necesario un retraso prolongado de la terapia. Sin embargo, es posible que sea necesario ajustar la dosis para controlar la EPP (consultar **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**, pautas para modificar la dosis). La reacción en algunos pacientes puede ser grave y debilitante, y puede ser necesario abandonar el tratamiento.
Embarazo categoría D
DALMONAR® puede causar daño fetal si se administra a mujeres durante la gestación. *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* es embriotóxico con dosis de 1 mg/kg/día en las ratas y, es embriotóxico y abortivo con dosis de 0,5 mg/kg/día en conejos (ambas dosis son alrededor de un octavo de la dosis humana de 50 mg/m² en una base mg/m²). La embriotoxicidad se caracterizó por un aumento de las muertes embriofetales y una reducción en el tamaño de la camada viva.
No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se va a usar ***DALMONAR®*** durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante la terapia, se deberá informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. Si el embarazo se produce en los prime-ros meses después del tratamiento con ***DALMONAR®***, se deberá tener en cuenta la vida media prolongada del fármaco. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas.
Potenciación de la toxicidad
El *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* puede potenciar la toxicidad de otras terapias oncológicas. Se informó exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y aumento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina con la forma convencional del clorhidrato de doxorrubicina. Se informó un aumento de la toxicidad inducida por la radiación al miocardio, las mucosas, la piel y el hígado por la administración del clorhidrato de doxorrubicina.
Efectos en el sitio de la inyección
DALMONAR® no es un vesicante, pero debe considerarse un irritante y deben tomarse precauciones para evitar extravasación. Con la administración intravenosa de ***DALMONAR®***, puede presentarse extravasación con o sin una sensación acompañante de escozor o ardor, incluso si la sangre retorna bien en la aspiración de la aguja de la infusión (consultar **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**) Si se presentan signos o síntomas de extravasación, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Para aliviar la reacción local puede ser útil aplicar hielo durante aproximadamente 30 minutos en el lugar de la extravasación. ***DALMONAR®*** no debe administrase por vía intramuscular o subcutánea.
En estudios con conejos, las lesiones inducidas por la inyección subcutánea de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* fueron leves y reversibles comparadas con las inducidas luego de la administración subcutánea del clorhidrato de doxorrubicina convencional que generó lesiones más graves e irreversibles, y necrosis tisular.
Insuficiencia hepática
No se ha evaluado adecuadamente la farmacocinética de ***DALMONAR®*** en pacientes con insuficiencia hepática. La doxorrubicina se elimina principalmente por el hígado. Por lo tanto, la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia de la función hepática (consultar **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).
Se recomienda realizar una evaluación de la función hepática antes de la administración de ***DALMONAR®*** mediante pruebas convencionales de laboratorio clínico como SGOT (aspartato amino-transferasa), SGPT (alanino aminotransferasa), fosfatasa alcalina y bilirrubina (consultar **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN)**.
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
Se informó leucemia mielogénica secundaria grave en pacientes tratados con inhibidores de la topoisomerasa tipo II, incluyendo las antraciclinas.
A pesar de que no se realizaron estudios con ***DALMONAR®***, el clorhidrato de doxorrubicina y los compuestos relacionados mostraron tener propiedades mutagénicas y carcinogénicas cuando se ensayaron en modelos experimentales.
Los liposomas sin fármaco dieron un resultado negativo en la prueba de Ames, en los ensayos in vitro de linfoma de ratón y aberraciones cromosómicas, y con el ensayo in vivo de micronúcleos mamíferos.
No se evaluaron adecuadamente los posibles efectos adversos en la fertilidad de hombres y mujeres, o en los animales machos y hembras. Sin embargo, *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* produjo atrofia ovárica y testicular leve a moderada en ratones luego de dosis únicas de 36 mg/kg (alrededor del doble de la dosis humana de 50 mg/m² en una base mg/m²). Se observó en ratas una reducción del peso testicular e hipoespermia luego de dosis repetidas de 0,25 mg/kg/día (alrededor de una trigésima parte de la dosis humana de 50 mg/m2 en una base mg/m2), y se observó una degeneración difusa del tubo seminífero y una reducción marcada de la espermatogénesis en perros luego de dosis de 1 mg/kg/día (alrededor de la mitad de la dosis humana de 50 mg/m2 en una base de mg/m²).

PRECAUCIONES
General
Los pacientes tratados con ***DALMONAR®*** deben ser monitoreados por un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápeuticos contra el cáncer. La mayoría de los eventos adversos se pueden controlar con una reducción o un retraso de la dosis (consultar **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**, pautas para modificar la dosis).
Análisis de laboratorio
Se deben realizar con frecuencia, y como mínimo antes de cada dosis de ***DALMONAR®***, recuentos completos de sangre, incluyendo recuentos de trombocitos.
Interacciones farmacológicas
No se realizaron estudios formales de interacciones farmacológicas con ***DALMONAR®***. No se recomienda que ***DALMONAR®*** se mezcle con otros fármacos hasta que no se disponga de datos de compatibilidad específicos. ***DALMONAR®*** puede interactuar con fármacos conocidos por interactuar con la fórmula convencional de clorhidrato de doxorrubicina.
Embarazo
Embarazo categoría D (consultar **ADVERTENCIAS**).
Lactancia
Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos, incluyendo las antraciclinas, se excretan en la leche materna y debido al potencial para que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes debidas al ***DALMONAR®***, se deberá suspender la lactancia antes de administrar este fármaco a las madres que están amamantando.
Uso en Pediatría
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ***DALMONAR®*** en los pacientes pediátricos.
Uso en Geriatría
De los 373 pacientes tratados con cáncer de ovario en un estudio de grupo único, el 29% tenía entre 60 y 69 años de edad, mientras que el 22,8% tenía 70 años o más. De los pacientes tratados con Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal en el estudio de distribución aleatoria en cáncer de ovario, el 34,7% (n = 83) tenía al menos 65 años de edad.
Radioterapia
Con la administración de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* reaparecieron reacciones en la piel debidas a la radioterapia previa.
Información para el paciente
Se deberá informar a los pacientes y a las personas que atienden a los pacientes acerca de los efectos adversos esperados de ***DALMONAR®***, particularmente la eritrodisestesia palmoplantar, la estomatitis y la neutropenia, y las complicaciones relacionadas, como fiebre neutropénica, infección y sepsis.
Eritrodisestesia palmoplantar (EPP): Los pacientes que experimentan hormigueo o ardor, eritema, descamación, edema molesto, pequeñas ampollas, o pequeñas úlceras en las palmas de las manos o las plantas de los pies (síntomas de la eritrodisestesia palmo-plantar) deben avisarle a su médico.
Estomatitis: Los pacientes que experimenten eritema doloroso, edema o úlceras en la boca (síntomas de estomatitis) deben avisarle a su médico.
Fiebre y neutropenia: Los pacientes que experimenten fiebre de 38°C o más, deben avisarle a su médico.
Náuseas, vómitos, cansancio, debilidad, exantema o caída del cabello leve: Los pacientes que presenten cualquiera de estos síntomas, deberán comunicárselo a su médico.
Luego de la administración, ***DALMONAR®*** puede impartir una coloración rojiza-anaranjada a la orina y a otros líquidos corporales. Esta reacción no toxica se debe al color del producto y desaparecerá gradualmente, a medida que el fármaco se elimine del organismo.

REACCIONES ADVERSAS
Pacientes con Cáncer de Ovario
Se dispone de datos de seguridad de 239 pacientes tratados con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* del estudio de distribución aleatoria en cáncer de ovario.
La tabla muestra los eventos adversos hematológicos del estudio aleatorio de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* comparados con los del topotecán.

Datos hematológicos del estudio aleatorio en pacientes con Cáncer de Ovario

	Pacientes tratados con Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal (n = 239)	**Pacientes tratados con Topotecán (n = 235)**
Neutropenia		
500 - < 1000/mm³	19 (7,9%)	33 (14,0%)
<500/mm³	10 (4,2%)	146 (62,1%)
Anemia		
6,5 - < 8 g/dl	13 (5,4%)	59 (25,1%)
< 6,5 g/dl	1 (0,4%)	10 (4,3%)
Trombocitopenia		
10.000 - < 50.000/mm³	3 (1,3%)	40 (17,0%)
<10.000/mm³	0 (0,0%)	40 (17,0%)

Los siguientes efectos adversos adicionales, se observaron en los pacientes con Cáncer de Ovario a los que se les administraron dosis cada cuatro semanas; se incluyeron sólo aquellos eventos que el investigador consideró al menos posiblemente relacionados con el fármaco.
Incidencia de 1% al 10%
Cardiovasculares: vasodilatación, taquicardia, tromboflebitis profunda, hipotensión, palidez, paro cardíaco.
Digestivos: moniliasis oral, úlceras bucales, boca seca, gingivitis, esofagitis, disfagia, flatulencia, hemorragia rectal, íleo, agrandamiento del abdomen, ascitis.
Hemáticos y linfáticos: equimosis.
Metabólicos y nutricionales: deshidratación, pérdida de peso, hiperbilirrubinemia, hipopotasemia, hipercalcemia, edema, caquexia, hiperglucemia, hiponatremia.
Osteomusculares: mialgia, artralgia, fractura espontánea.
Nerviosos: somnolencia, mareos, depresión, insomnio, ansiedad, confusión, neuropatía, hipertonía, agitación, neuralgia, neuritis periférica, vértigo.
Respiratorios: rinitis, neumonía, efusión pleural, sinusitis, apnea, epistaxis.
Piel y faneras: prurito, pigmentación cutánea, exantema vesiculo-bulloso, exantema maculopapular, dermatitis exfoliativa, herpes zoster, transpiración, piel seca, herpes simple, dermatitis micótica, furunculosis, acné.
Sentidos especiales: conjuntivitis, alteración del gusto, sequedad ocular, dolor de oídos.
Urinarios: Infección del tracto urinario, disuria, leucorrea, frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, incontinencia urinaria, urgencia urinaria, moniliasis vaginal, hemorragia vaginal, dolor pélvico.
Pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA
La información sobre eventos adversos está basada en las experiencias informadas por 753 pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a SIDA registrados en cuatro estudios. La mayoría de los pacientes fueron tratados con 20 mg/m² de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* cada dos o tres semanas. El tiempo medio en el estudio fue de 127 días y varió de 1 a 811 días. La dosis media acumulada fue de 120 mg/m² y varió de 3,3 a 798,6 m/m². Veintiséis pacientes (3,0%) recibieron dosis acumuladas mayores a 450 mg/m².
De estos 753 pacientes, se consideró que el 61,2% tenía un bajo riesgo de masa tumoral por Sarcoma de Kaposi, el 91,5% con escaso riesgo del sistema inmunológico, y el 46,9% para enfermedad sistémica; el 36,2% tenía bajo riesgo para las tres categorías. La mediana en el recuento de CD4 de los pacientes fue de 21,0 células/mm³, de los cuales, el 50,8% tenía menos de 50 células/mm³. El promedio del recuento absoluto de neutrófilos al inicio del estudio era de aproximadamente 3.000 células/mm³.
Los pacientes recibieron junto con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal*, una variedad de fármacos potencialmente mielotóxicos. De los 693 pacientes con información de medicamentos concomitantes, el 58,7% recibía uno o más medicamentos antirretrovirales; el 34,9% recibía zidovudina (AZT), el 20,8% recibía didanosina (ddI), el 16,5% recibía zalcitabina (ddC), y el 9,5% estavudina (D4T). El 85,1% de los pacientes estaba en tratamiento con PCP, la mayoría (54,4%) tratados con sulfametoxazol/trimetoprima. El 85% de los pacientes recibía medicamentos antimicóticos, principalmente fluconazol (75,8%). El 72% de los pacientes estaba recibiendo antivirales, el 56,3% aciclovir, el 29% ganciclovir y el 16% foscarnet. Adicionalmente, el 47,8% de los pacientes recibieron factores estimulantes de la colonia (sargramostim/filgrastim) en algún momento durante el tratamiento.
De los 753 pacientes que participaron en los estudios clínicos con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal*, se disponía de información sobre los efectos adversos de 705 pacientes. En muchas ocasiones, fue difícil determinar si los efectos adversos se produjeron por ***DALMONAR®***, por la terapia concomitante, o por la enfermedad(s) subyacente(s) del paciente.
El 83% de los pacientes informó efectos adversos que se consideraron posible o probablemente relacionados con el tratamiento con *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal*.
Ocasionalmente (5%), las reacciones adversas originaron la suspensión del tratamiento. Esas reacciones adversas incluyen supresión de la médula ósea, eventos adversos cardíacos, reacciones relacionadas con la infusión, toxoplasmosis, EPP (eritrodisestesia palmo-plantar), neumonía, tos/disnea, fatiga, neuritis óptica, progresión tumoral sin relación con el Sarcoma de Kaposi, alergia a la penicilina y motivos no especificados.
Los siguientes efectos adversos adicionales, se observaron en pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA; sólo se incluyeron aquellos eventos que el investigador consideró al menos posiblemente relacionados con el fármaco.
Incidencia del 1% al 5%.
Organismo completo: cefalea, lumbalgia, infección, reacciones alérgicas, escalofríos.
Cardiovasculares: dolor torácico, hipotensión, taquicardia.
Cutáneos: herpes simple, exantema, prurito.
Digestivos: úlceras bucales, glositis, constipación, estomatitis ulcerosa, anorexia, disfagia, dolor abdominal.
Hematológicos: hemólisis, aumento del tiempo de protombina.
Metabólicos y nutricionales: aumento de la SGPT (alanino aminotransferasa), pérdida de peso, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia.
Otros: disnea, albuminuria, neumonía, retinitis, inestabilidad emocional, mareos, somnolencia.
Incidencia menor al 1%
Organismo completo: edema facial, celulitis, sepsis, abscesos, lesiones por irradiación, síndrome gripal, moniliasis, hipotermia, hemorragia en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, criptococosis, ascitis.
Cardiovasculares: tromboflebitis, cardiomiopatía, derrame pericárdico, palpitaciones, síncope, bloqueo de rama del haz, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, paro cardíaco, migraña, trombosis, arritmia ventricular.
Digestivos: dispepsia, ictericia colestásica, gastritis, gingivitis, proctitis ulcerosa, colitis, úlcera esofágica, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia hepática, leucoplasia oral, pancreatitis, estomatitis ulcerosa, hepatitis, hepatoesplenomegalia, aumento del apetito, ictericia, colangitis esclerosante, tenesmo, retención fecal.
Endocrinos: diabetes mellitus.
Hemáticos y linfáticos: eosinofilia, linfadenopatía, linfangitis, linfedema, petequia, disminución de la tromboplastina.
Trastornos metabólicos y nutricionales: Aumento de la deshidrogenasa láctica, hipernatremia, aumento de la creatinina, aumento del BUN, deshidratación, edema, hipercalcemia, hiperkalemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipokalemia, hipolipemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, cetosis, aumento de peso.
Osteomusculares: mialgia, artralgia, dolor óseo, miositis.
Nerviosos: parestesia, insomnio, neuritis periférica, depresión, neuropatía, ansiedad, convulsiones, hipotonía, síndrome cerebral agudo, confusión, hemiplejia, hipertonía, hipocinesia, vértigo.
Respiratorios: efusión pleural, asma, bronquitis, aumento de la tos, hiperventilación, faringitis, neumotórax, rinitis, sinusitis.
Piel y faneras: exantema maculopapular, úlceras cutáneas, pigmentación cutánea, herpes zoster, dermatitis exfoliativa, moniliasis cutánea, eritema multiforme, eritema nudoso, furunculosis, soriasis, exantema pustular, necrosis cutánea, urticaria, exantema vesiculobulloso.
Sentidos especiales: otitis media, disgueusia, visión anormal, ceguera, conjuntivitis, dolor ocular, neuritis óptica, tinnitus, defecto del campo visual.
Urogenitales: hematuria, balanitis, cistitis, disuria, edema genital, glicosuria, insuficiencia renal.

ESTUDIOS CLÍNICOS
Cáncer de Ovario
Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal se investigó en tres estudios clínicos de diseño abierto, de grupo único en 176 pacientes con cáncer del ovario metastásico. De estos pacientes, 145 exhibieron resistencia a los regímenes quimioterapéuticos a base de paclitaxel y platino. Se define como cáncer de ovario refractario a la progresión de la enfermedad durante el trata-miento, o recidiva dentro de los 6 meses siguientes a finalizado el tratamiento. Los pacientes de es-tos estudios recibieron *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* en infusiones de 50 mg/m² de una hora de duración, cada 3 ó 4 semanas, durante 3 a 6 ciclos o más, en ausencia de toxicidad limitante de la dosis o progresión de la enfermedad.
Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA
Se estudió *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* en un estudio multicéntrico, de grupo único y diseño abierto, utilizando *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal* 20 mg/m² por infusión intravenosa cada tres semanas, generalmente hasta la evidencia de progresión o intolerancia. En un análisis intermedio, se revisaron los antecedentes terapéuticos de 383 pacientes, y se identificó retrospectivamente una cohorte de 77 pacientes con progresión de la enfermedad en una quimioterapia sistémica combinada anterior (al menos 2 ciclos de un régimen conteniendo al menos dos o tres tratamientos: bleomicina, vincristina o vinblastina, o doxorrubicina), o como intolerante a dicha terapia. De los 77 pacientes, 49 (64%) habían recibido previamente clorhidrato de doxorrubicina.
Los 77 pacientes eran predominantemente blancos, hombres homosexuales con un recuento CD4 medio de 10 células/mm³. Las edades variaban de 24 a 54 años, con una edad media de 38 años. Usando el criterio de categorización del ACTG, al inicio el 78% de los pacientes exhibía un bajo riesgo de carga tumoral, 96% exhibía bajo riesgo para el sistema inmunológico, y el 58% un bajo riesgo de enfermedad sistémica. El puntaje de Karnofsky promedio fue del 74%.
Los 77 pacientes tenían lesiones cutáneas o subcutáneas, el 40% también tenía lesiones bucales, el 26% tenía lesiones pulmonares y el 14% tenía lesiones en el estómago/intestino.
La mayoría de estos pacientes experimentó progresión de la enfermedad en la quimioterapia sistémica combinada previa. El tiempo medio que estos 77 pacientes permanecieron en el estudio fue de 155 días, oscilando entre 1 y 456 días. La mediana de la dosis acumulada fue de 154 mg/m², variando de 20 a 620 mg/m². Se aplicaron dos análisis de la respuesta tumoral para evaluar la eficacia de *Clorhidrato de Doxorrubicina Liposomal:* un análisis se basó en la evaluación del investigador de los cambios en las lesiones que se presentan en todo el cuerpo, y un análisis basado en los cambios en las lesiones indicadoras.
Evaluación del investigador
La respuesta del investigador se basó en el criterio ACTG modificado. Se definió como respuesta parcial a la falta de aparición de nuevas lesiones, nuevos sitios con enfermedad o agravamiento del edema; aplanamiento 50% de las lesiones elevadas previamente o una reducción del área de lesiones indicadoras 50%; y una respuesta que perduró al menos 21 días sin progresión previa.
Evaluación de la lesión indicadora
Se realizó un análisis retrospectivo definido basándose en la evaluación de la respuesta de hasta 5 lesiones indicadoras representativas, identificadas prospectivamente. La respuesta parcial se definió como un aplanamiento 50% de las lesiones indicadoras elevadas previamente o una reducción del área de las lesiones indicadoras > 50%; y una respuesta que duró al menos 21 días sin progresión previa.
Sólo los pacientes cuyo estado inicial y las evaluaciones de seguimiento se encontraban adecuadamente documentados, se consideraron evaluables en cuanto a la respuesta. Los pacientes que recibieron un tratamiento concomitante para el SK durante el estudio, que completaron la radioterapia localizada abarcando una o más de las lesiones indicadoras dentro de los dos meses del ingreso al estudio, que tenían menos de cuatro lesiones indicadoras, o que tenían menos de tres lesiones indicadoras elevadas al inicio (lo último se aplica únicamente a la evaluación de las lesiones indicadoras). De los 77 pacientes con progresión de la enfermedad durante la quimioterapia sistémica combinada previa o con intolerancia a la terapia, 34 fueron evaluables por la evaluación del investigador y 42 eran evaluables por la evaluación de las lesiones indicadoras.

SOBREDOSIS
La sobredosis aguda con clorhidrato de doxorrubicina provoca aumento de la mucositis, la leucopenia y la trombocitopenia.
El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento de los pacientes gravemente mielo-suprimidos con internación, antibióticoterapia, transfusiones de trombocitos y granulocitos, y tratamiento sintomático de la mucositis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:	(011) 4962-6666/2247
-Hospital Alejandro Posadas:	(011) 4654-6648/ 4658-7777
-Hospital Juan A. Fernández:	(011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIONES
DALMONAR® (dispersión liposomal inyectable endovenosa) se presenta como una dispersión liposomal roja, estéril y traslúcida en viales de vidrio de 10 ml para usar una única vez.
Cada vial de 10 ml contiene: 20 mg de clorhidrato de doxorrubicina con una concentración de 2 mg/ml.
Conservar los viales en heladera, de 2°C a 8°C. Evítese el congelamiento. El congelamiento prolongado de los productos farmacéuticos liposomales puede afectarlos.
Están disponibles los siguientes envases
1 vial empacado individualmente: Vial de 20 mg/10 ml

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD
Conservar los viales cerrados de ***DALMONAR®*** de 2°C a 8°C. Evítese el congelamiento.
Período de validez: 20 meses.
Procedimiento adecuado para la manipulación y la destrucción
Se debe obrar con precaución al manipular y preparar ***DALMONAR®***
Se exige el uso de guantes.
Si ***DALMONAR®*** entra en contacto con la piel o la mucosa, lavar a fondo inmediatamente con agua y jabón.
DALMONAR® debe considerarse un irritante y deben tomarse precauciones para evitar extravasación. Con la administración intravenosa de ***DALMONAR®***, puede presentarse extravasación con o sin una sensación acompañante de escozor o ardor, incluso si la sangre retorna bien en la aspiración de la aguja de la infusión. Si se presentan signos o síntomas de extravasación, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. ***DALMONAR®*** no debe administrase por vía intramuscular o subcutánea.
DALMONAR® debe manipularse y desecharse de manera similar a otros medicamentos oncológicos. Existen varias pautas sobre este tema.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 54.941
LABORATORIO MR PHARMA S.A., Estados Unidos 5105, Área de Promoción El Triángulo, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Marcos Ariel Di Gregorio, Farmacéutico.
Elaborado en: Estados Unidos 5105, Área de Promoción El Triángulo, Prov. de Buenos Aires, Argentina y Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fecha de Emisión: Enero 2013 400048