

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxorubicina Aurovitas 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 2 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 5 ml contiene 10 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 10 ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 25 ml contiene 50 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 50 ml contiene 100 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 75 ml contiene 150 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Cada vial de 100 ml contiene 200 mg de hidrocloreuro de doxorubicina.

Excipiente con efecto conocido: 3,54 mg/ml (0,154 mmol) de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente de color rojo, de pH 3 (2,8-3,2) y una osmolaridad de 286 mOsm/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Doxorubicina Aurovitas está indicado en el tratamiento de:

- Cáncer de pulmón microcítico (SCLC)
- Cáncer de mama
- Carcinoma avanzado de ovario
- Profilaxis intravesical de recurrencia de carcinoma de vejiga superficial tras resección transuretral
- Tratamiento sistémico de carcinoma de vejiga local avanzado o metastásico
- Tratamiento neoadyuvante y adyuvante para el osteosarcoma
- Sarcoma avanzado de tejidos blandos en adultos
- Sarcoma de Ewing
- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma No-Hodgkin altamente maligno
- Tratamiento de inducción y consolidación de leucemia linfática aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Mieloma múltiple avanzado
- Carcinoma endometrial avanzado o recurrente
- Tumor de Wilms (en estadio II en variantes altamente malignas, en todos los estadios avanzados [III-IV])
- Cáncer papilar/folicular avanzado de tiroides

- Carcinoma anaplásico de tiroides
- Neuroblastoma avanzado

Doxorubicina se utiliza frecuentemente en los regímenes de quimioterapia de combinación con otros fármacos citotóxicos.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

Doxorubicina solo debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado con amplia experiencia en el tratamiento citotóxico. Además, los pacientes deberán ser monitorizados cuidadosamente y con frecuencia durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Debido al riesgo de cardiomiopatía letal, es necesario evaluar los riesgos y beneficios de cada paciente antes de cada administración.

Doxorubicina solo se administra por vía intravenosa e intravesical.

### Administración intravenosa:

Doxorubicina puede administrarse por vía intravenosa en forma de inyección en bolo durante unos minutos, como perfusión corta de hasta una hora o como perfusión continua de hasta 24 horas (ver también sección 6.3). En monoterapia, la dosis también se puede dividir y administrarse en 2-3 días consecutivos. La solución se administra mediante un sistema de tubo de flujo uniforme para perfusión intravenosa con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o con una solución inyectable de dextrosa de 50 mg/ml (5%) durante 2-15 minutos. Esta técnica minimiza el riesgo de tromboflebitis o extravasación perivenosa, que puede producir celulitis local grave, formación de vesículas y necrosis tisular. No se recomienda una inyección intravenosa directa, debido al riesgo de extravasación, que se puede producir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado mediante aspiración con aguja (ver también sección 6.6).

La dosis de doxorubicina depende de la posología, el estado de salud general y el tratamiento previo del paciente. La pauta posológica de la administración de doxorubicina puede variar de acuerdo con la indicación (tumores sólidos o leucemia aguda) y de acuerdo con su uso en el régimen de tratamiento específico (como agente único o en combinación con otros agentes citotóxicos, o como parte de los procedimientos multidisciplinares que incluyen una combinación de quimioterapia, cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal).

*Monoterapia:* La dosis generalmente se calcula en base a la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Sobre esta base, se recomienda una dosis de  $60\text{-}75 \text{ mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal cada tres semanas, cuando doxorubicina se utiliza como agente único.

*Régimen de combinación:* Cuando doxorubicina se administra en combinación con otros agentes antitumorales con toxicidades solapadas, como ciclofosfamida por vía IV a dosis altas, o compuestos de antraciclina relacionados, como daunorubicina, idarubicina y/o epirubicina, la dosis de doxorubicina debe reducirse a  $30\text{-}60 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 3-4 semanas.

En los pacientes que no pueden recibir la dosis completa (p. ej., en caso de inmunosupresión, edad avanzada), una posología alternativa es de  $15\text{-}20 \text{ mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal por semana.

Con el fin de evitar la cardiomiopatía, se recomienda que la dosis acumulada total de doxorubicina (incluyendo los medicamentos relacionados, como daunorubicina) no exceda de 450-550 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Si un paciente con enfermedad cardíaca concomitante recibe irradiación mediastínica y/o cardíaca, tratamiento previo con agentes alquilantes o tratamiento concomitante con fármacos potencialmente cardiotoxicos, o si el paciente es de alto riesgo (con hipertensión arterial desde hace más de 5 años, lesiones coronarias, valvulares o miocárdicas previas o edad superior a 70 años), no debe superarse una dosis total máxima de 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y debe controlarse la función cardíaca de estos pacientes (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

En caso de que la función hepática esté disminuida, la pauta de dosificación deberá reducirse de acuerdo con la siguiente tabla:

<b>Bilirrubina sérica</b>	<b>Dosis recomendada</b>
20-50 micromoles/l	½ dosis normal
>50-85 micromoles/l	¼ dosis normal

Doxorubicina está contraindicada en pacientes con un trastorno grave de la función hepática (>85 micromoles/l) (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia renal*

En el caso de pacientes con insuficiencia renal con una tasa de filtración glomerular menor de 10 ml/min, deberá administrarse un 75% de la dosis calculada.

#### *Población pediátrica*

Debido al riesgo sustancial de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina durante la infancia, deberán aplicarse determinadas dosis máximas acumulativas que dependen de la edad del paciente. En niños (menores de 12 años de edad) se considera normalmente una dosis máxima acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>, mientras que en adolescentes (mayores de 12 años de edad) la dosis máxima acumulativa se establece en 450 mg/m<sup>2</sup>. Para bebés, las dosis máximas acumulativas todavía no están determinadas, pero se considera una tolerabilidad incluso menor.

Deberá reducirse la pauta posológica para niños, ya que existe un aumento de riesgo de toxicidad cardíaca, especialmente retardada. Deberá prevenirse la mielotoxicidad, con nadir entre los 10 y 14 días después del tratamiento.

#### *Pacientes obesos*

En el caso de los pacientes obesos, podría ser necesario considerar la reducción de la dosis inicial o prolongar el intervalo entre dosis (ver sección 4.4).

#### Administración intravesical:

Doxorubicina puede administrarse por instilación intravesical en el tratamiento de cáncer de vejiga superficial o para prevenir recaídas después de una resección transuretral (R.T.U.). La dosis recomendada para el tratamiento intravesical de cáncer de vejiga superficial es 30-50 mg en 25-50 ml de solución salina por instilación. La concentración óptima es alrededor de 1 mg/ml. La solución debe permanecer en la vejiga durante 1-2 horas. Durante este periodo, el paciente debe girarse 90° cada 15 minutos. Para evitar que se produzca una dilución indebida con la orina, deberá indicarse al paciente que no beba líquidos en las 12 horas anteriores a la instilación (esto debería reducir la producción de orina a unos 50 ml/h). La

instilación puede repetirse con un intervalo de 1 semana a 1 mes, dependiendo de si el tratamiento es terapéutico o profiláctico.

*Nota:*

La posología de doxorubicina S-liposomal y la de doxorubicina (convencional), como es en Doxorubicina Aurovitas, son diferentes. No se pueden intercambiar las dos formulaciones.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otras antraciclinas o antracenodionas.

*Contraindicaciones para la administración por vía intravenosa:*

- mielosupresión persistente o estomatitis grave inducida por tratamiento citotóxico y/o radioterapia previos
- infección generalizada
- alteración hepática grave
- arritmias graves, alteración cardíaca, infarto de miocardio previo, enfermedad cardíaca inflamatoria aguda
- tratamientos anteriores con dosis acumulativas máximas de antraciclinas
- periodo de lactancia.

*Contraindicaciones para la administración por vía intravesical:*

- tumores invasivos que han penetrado en la vejiga (más allá de T1)
- infecciones en el tracto urinario
- inflamación de la vejiga
- problemas con la cateterización, por ejemplo, estenosis uretral
- hematuria

periodo de lactancia.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Doxorubicina solo debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia anticancerosa.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda de un tratamiento citotóxico previo (como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Antes o durante el tratamiento con Doxorubicina Aurovitas, se recomienda realizar los siguientes exámenes de control (la frecuencia de estos exámenes dependerá del estado general, de la dosis y de la medicación concomitante):

- Radiografías de los pulmones y tórax y ECG
- Control regular de la función cardíaca (FEVI mediante, p. ej., ECG, UCG y MUGA)
- Inspección diaria de la cavidad oral y faringe, para detectar posibles cambios en la mucosa
- Análisis de sangre: hematocrito, plaquetas, recuento diferencial de leucocitos, SGPT, SGOT, LDH, bilirrubina, ácido úrico.

### Control del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda medir la función hepática mediante pruebas convencionales como la AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como la función renal.

### Control de la función ventricular izquierda

Debe realizarse un análisis de la FEVI mediante ecografía o gammagrafía cardiaca con el fin de optimizar el estado cardiaco del paciente. Este control debe llevarse a cabo antes del comienzo del tratamiento y después de cada dosis acumulada de, aproximadamente, 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Función cardíaca

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos del tratamiento con antraciclinas, que puede manifestarse por acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados).

*Acontecimientos tempranos (es decir, agudos):* la cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones del ECG, como cambios inespecíficos de la onda ST-T. También se han documentado taquiarritmias, entre las que se incluyen contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos síntomas generalmente indican toxicidad aguda transitoria. El aplanamiento y el ensanchamiento del complejo QRS más allá de los límites normales pueden indicar cardiomiopatía inducida por doxorubicina. Como regla general, en pacientes con un valor normal de la FEVI basal (=50%), una disminución del 10% del valor absoluto o un descenso por debajo del umbral del 50% indica una disfunción cardiaca y, en dicha situación, se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar tratamiento con doxorubicina.

*Acontecimientos tardíos (es decir, retardados):* en términos generales, la cardiotoxicidad tardía se desarrolla en las fases avanzadas del ciclo de tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento, si bien también se han notificado acontecimientos posteriores, aparecidos varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope. Asimismo, se han documentado efectos subagudos, como pericarditis/miocarditis. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

Es necesario evaluar la función cardíaca antes de someter a los pacientes al tratamiento con doxorubicina y deben permanecer bajo monitorización durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca grave. Es posible reducir el riesgo mediante un seguimiento regular de la FEVI durante el ciclo de tratamiento, procediéndose a la interrupción inmediata de doxorubicina tras el primer signo de alteración de la función. El método apropiado de cuantificación para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye la ventriculografía isotópica (MUGA) o la ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal mediante un ECG y, o bien un escáner MUGA o bien una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para una mayor cardiotoxicidad. Deben realizarse repetidas determinaciones de la FEVI mediante MUGA o ECO, en particular con las dosis acumuladas de antraciclina más altas. La técnica utilizada para la evaluación debe ser coherente durante todo el seguimiento.

La probabilidad de desarrollar ICC, que se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente hasta la dosis acumulada total de 450-550 mg/m<sup>2</sup>. A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis

acumulada máxima de 550 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente presenta otros posibles factores de riesgo de cardiotoxicidad (antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento previo con otras antraciclina o antracenedionas, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/pericardio y uso concomitante de medicamentos con capacidad de suprimir la contractilidad cardiaca, como ciclofosfamida y 5-fluorouracilo), se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumuladas más bajas y se debe llevar a cabo un estrecho control de la función cardiaca.

Los niños y adolescentes tienen más riesgo de desarrollo de una cardiotoxicidad retardada tras la administración de doxorubicina. En mujeres el riesgo puede ser mayor que en varones. Se recomienda realizar evaluaciones de seguimiento de la función cardiaca de forma periódica para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y otras antraciclina o antracenedionas sea aditiva.

#### Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes y durante el tratamiento con doxorubicina debe evaluarse la bilirrubina sérica total. Los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco, lo que conlleva un aumento general de la toxicidad. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes (ver sección 4.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina (ver sección 4.3).

#### Trastornos gastrointestinales:

Se recomienda una profilaxis antiemética.

Doxorubicina no deberá utilizarse en presencia de inflamación, ulceraciones o diarrea.

#### Toxicidad hematológica

Doxorubicina puede producir mielosupresión (ver sección 4.8). Si existe mielosupresión grave, no debe utilizarse doxorubicina; es necesaria una reducción de la dosis o retrasar la administración. Debe tenerse precaución para asegurarse de que una infección grave y/o un episodio de hemorragia puedan tratarse rápida y eficazmente. Las infecciones existentes deben tratarse antes de iniciarse el tratamiento con doxorubicina.

Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento con doxorubicina y durante éste, y debe incluirse un recuento diferencial de glóbulos blancos. La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco. Normalmente, la leucopenia y la neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos/neutrófilos vuelve a los valores normales el día 21. Si los valores sanguíneos no se normalizan debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

#### Leucemia secundaria

Se han notificado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclina. La leucemia secundaria es más común cuando estos medicamentos se administran en combinación con otros agentes antineoplásicos susceptibles de dañar el ADN, cuando los pacientes hayan recibido un intenso tratamiento previo con medicamentos citotóxicos o cuando se haya intensificado la dosis de antraciclina. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

### Síndrome de lisis tumoral

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de la purina que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral) (ver sección 4.8). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

### Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

En ensayos *in vitro* e *in vivo* doxorubicina demostró ser genotóxica y mutagénica y puede producir infertilidad (ver secciones 4.6 y 5.3).

### Administración intravesical

La administración intravesical de doxorubicina puede causar síntomas de cistitis química (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga).

Se debe prestar especial atención en caso de problemas con el catéter (es decir, obstrucción uretral causada por la invasión del tumor intravesical).

La administración intravesical está contraindicada en el caso de tumores que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1).

No debe considerarse la ruta de administración intravesical en pacientes con tumores invasivos que hayan penetrado en la pared de la vejiga, infecciones urinarias o inflamación de la vejiga.

### Radioterapia

Es imprescindible tomar precauciones especiales en los pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia. Estos pacientes corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina. En relación con esto, se han notificado casos de hepatotoxicidad (lesiones hepáticas), en ocasiones mortal. La radiación mediastínica previa aumenta la cardiotoxicidad de doxorubicina. No debe superarse una dosis acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup>, especialmente en este caso.

### Tratamientos antineoplásicos

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se han registrado casos de exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y una mayor hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina. Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha documentado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar (en algunos casos mortal), con el uso de doxorubicina (ver sección 4.8).

### Vacunas

No se recomienda el uso de vacunas (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben evitar el contacto con personas vacunadas recientemente contra la polio.

### Otros

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal) (ver sección 4.2).

Debe informarse al paciente que la orina puede ser rojiza, especialmente la primera después de la administración, pero que esto no es causa de alarma.

Una sensación de escozor o ardor en el lugar de administración puede significar un pequeño grado de extravasación. Si se sospecha o se produce extravasación, deberá interrumpirse la inyección y reiniciarse en un vaso sanguíneo diferente. Refrescar la zona durante 24 horas puede reducir el malestar. Se deberá controlar minuciosamente al paciente durante varias semanas. Puede ser necesario aplicar medidas quirúrgicas (ver sección 4.8).

#### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

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

Doxorubicina Aurovitas contiene 3,54 mg (<1 mmol) de sodio por ml de concentrado, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La cardiotoxicidad de doxorubicina se potencia por el uso previo o simultáneo de otras antraciclinas, de otros fármacos potencialmente cardiotoxicos (p. ej., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) o con productos que afecten a la función cardiaca (como los antagonistas del calcio). Cuando doxorubicina se utilice junto con los agentes mencionados anteriormente, deberá controlarse cuidadosamente la función cardiaca.

El uso de trastuzumab en combinación con antraciclinas (como doxorubicina) se asocia a un alto riesgo de cardiotoxicidad. Por el momento, trastuzumab y antraciclinas no deben utilizarse en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados en los que se monitorice la función cardiaca. Si se utilizan antraciclinas después del final de un tratamiento con trastuzumab, puede existir un riesgo elevado de cardiotoxicidad. Si es posible, debe dejarse un intervalo suficiente (hasta 22 semanas) entre el final de un tratamiento con trastuzumab y el comienzo del tratamiento con antraciclinas. Es imprescindible un control minucioso de la función cardiaca.

El tratamiento previo con fármacos que afectan a la función de la médula ósea (por ejemplo, agentes citostáticos, sulfonamidas, cloranfenicol, fenitoína, derivados de amidopirina, antirretrovirales) puede producir alteraciones hematopoyéticas graves. La posología de doxorubicina tiene que cambiarse si fuera necesario. Los efectos tóxicos del tratamiento con doxorubicina pueden aumentar en combinación con otros citostáticos (por ejemplo, citarabina, cisplatino, ciclofosfamida).

La hepatotoxicidad de doxorubicina puede potenciarse con otros tratamientos hepatotóxicos (p. ej., 6-mercaptopurina).

Doxorubicina se metaboliza por acción del citocromo P450 (CYP450) y es un sustrato del transportador de Pgp. La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 y/o Pgp podría provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y, por consiguiente, mayor toxicidad. Por el cambio, la administración concomitante de inductores del citocromo P450, como rifampicina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y reducir la eficacia.

La ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y Pgp, aumentó el AUC de doxorubicina y doxorubicinol en un 55% y 350%, respectivamente. Para esta combinación se sugiere una reducción de la dosis de doxorubicina del 40%.

Este aumento es posible que sea debido a una disminución del aclaramiento del fármaco y a una disminución del metabolismo de doxorubicinol. Algunos datos procedentes de la literatura científica sugieren que la adición de ciclosporina a doxorubicina causa un efecto tóxico hematológico más profundo y prolongado que con doxorubicina sola. También se han descrito casos de coma y/o convulsiones con la administración concomitante de estas dos moléculas.

También se ha demostrado que cimetidina reduce el aclaramiento plasmático y aumenta el AUC de doxorubicina.

Paclitaxel administrado poco antes de doxorubicina puede disminuir el aclaramiento e incrementar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina. Algunos datos indican que esta interacción es menos pronunciada cuando se administra doxorubicina antes de paclitaxel.

La absorción de medicamentos antiepilépticos (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, valproato) disminuye con el uso concomitante de doxorubicina.

Se registraron concentraciones séricas elevadas de doxorubicina tras la administración concomitante de doxorubicina y ritonavir.

Los efectos tóxicos del tratamiento con doxorubicina pueden aumentar en combinación con otros citostáticos (p. ej., citarabina, cisplatino, ciclofosfamida). Con los tratamientos combinados con citarabina puede producirse necrosis del intestino grueso, con hemorragia masiva e infecciones graves.

Clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de doxorubicina.

Durante el tratamiento con doxorubicina puede producirse una notable nefrotoxicidad de la anfotericina B.

Dado que doxorubicina se metaboliza rápidamente y se elimina predominantemente por el sistema biliar, la administración concomitante de agentes quimioterápicos con conocida hepatotoxicidad (p. ej., mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina) podría aumentar la toxicidad de doxorubicina como consecuencia de la reducción del aclaramiento hepático del fármaco. Cuando sea imprescindible el tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos se deberá modificar la posología de doxorubicina.

Doxorubicina es un potente agente radiosensibilizante y los fenómenos de recuerdo inducidos por éste pueden resultar mortales. Cualquier tratamiento de radiación anterior, concomitante o posterior puede aumentar la cardiotoxicidad o hepatotoxicidad de doxorubicina. Esto también es aplicable a los tratamientos concomitantes con medicamentos cardiotoxicos o hepatotóxicos.

Doxorubicina puede exacerbar la cistitis hemorrágica causada por el tratamiento previo con ciclofosfamida.

El tratamiento con doxorubicina puede incrementar la concentración sérica de ácido úrico, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos hipouricemiantes.

Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la digoxina.

Durante el tratamiento con doxorubicina, los pacientes no deben vacunarse de manera activa y también deben evitar el contacto con las personas vacunadas recientemente contra la poliomielitis.

Doxorubicina se une a heparina y a 5-fluorouracilo. Por tanto, es posible la precipitación y pérdida de acción de ambas sustancias. Ver sección 6.2 para más información.

En un estudio clínico, se observó un aumento del 21% en el AUC de doxorubicina cuando se administró con 400 mg de sorafenib dos veces al día. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

En ensayos *in vitro* e *in vivo* doxorubicina demostró ser genotóxica y mutagénica (ver sección 5.3).

##### Anticoncepción en hombre y mujeres

Los hombres y mujeres sexualmente activos que se sometan a un tratamiento con doxorubicina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Además, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 6 meses después del tratamiento.

##### Embarazo

Doxorubicina no debe administrarse durante el embarazo. En general los citostáticos solo deberán administrarse durante el embarazo bajo estricta indicación, y si el beneficio para la madre es mayor que los posibles riesgos para el feto. En estudios animales, doxorubicina ha mostrado efectos embriotóxicos, fetotóxicos y teratogénicos (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Se ha notificado que doxorubicina se excreta en leche humana. No puede excluirse el riesgo para el lactante. Durante el tratamiento con doxorubicina deberá interrumpirse la lactancia (ver sección 4.3).

##### Fertilidad

En mujeres, doxorubicina puede producir infertilidad durante el periodo de administración del medicamento. Doxorubicina puede producir amenorrea (ver sección 4.8). La ovulación y la menstruación suelen reaparecer después de terminar la terapia, aunque puede aparecer una menopausia prematura. Doxorubicina es mutagénica y puede inducir daño cromosómico en espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia pueden ser permanentes; sin embargo, se ha notificado que el recuento de espermatozoides vuelve a los valores de normospermia en algunos casos. Esto puede suceder varios años después de finalizar el tratamiento.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, debe evitarse la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

#### **4.8. Reacciones adversas**

El tratamiento con doxorubicina a menudo causa reacciones adversas, y algunas de estas reacciones son lo bastante graves como para requerir la monitorización minuciosa del paciente. La frecuencia y el tipo de reacciones adversas varían con la velocidad de administración y la dosis. La supresión de la médula ósea es una reacción adversa aguda limitante de la dosis, pero la mayoría de las veces es transitoria. Las consecuencias clínicas de la toxicidad sobre la médula ósea/hematológica de doxorubicina pueden ser

fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipoxia tisular o muerte. En casi todos los pacientes se observan náuseas y vómitos, así como alopecia.

La administración intravesical puede producir las siguientes reacciones adversas: hematuria, irritación vesical y uretral, estranguria y polaquiuria. Normalmente estas reacciones son de gravedad moderada y de duración corta.

La administración intravesical de doxorubicina puede producir algunas veces cistitis hemorrágica, lo que puede producir una disminución de la capacidad de la vejiga.

La extravasación puede producir celulitis grave, vesicación, tromboflebitis, linfangitis y necrosis tisular local que puede requerir medidas quirúrgicas (incluyendo injertos de piel).

*Estimación de la frecuencia:* muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		sepsis, septicemia				
<b>Neoplasias benignas y malignas</b>			leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda	leucemia secundaria, cuando se administra en combinación con fármacos antineoplásicos que dañan el ADN (ver sección 4.4), síndrome de lisis tumoral		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	mielosupresión que incluye leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia <sup>*)</sup>					
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				reacciones anafilácticas		
<b>Trastornos endocrinos</b>					sofocos	
<b>Trastornos oculares</b>				conjuntivitis		aumento de lagrimeo, queratitis

<b>Trastornos cardiacos</b>	cardiotoxicidad <sup>**</sup> )	miocardiopatía congestiva (dilatada) con peligro para la vida (después de una dosis acumulada de 550 mg/m <sup>2</sup> ); taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, taquiarritmia, extrasístoles ventriculares y supraventriculares, bradicardia, arritmia; reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo			cambios inespecíficos en el ECG (cambios en el ST, disminución del voltaje, intervalos QT largos); casos aislados de arritmias con peligro para la vida, fallo agudo del ventrículo izquierdo, pericarditis, síndrome pericarditis-miocarditis mortal; bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama	
<b>Trastornos vasculares</b>		hemorragia	flebitis		tromboembolia	

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	molestias gastrointestinales <sup>***</sup> ) diarrea, náuseas y vómitos; mucositis, estomatitis, esofagitis, erosiones gástricas	anorexia	puede aparecer hemorragia gastrointestinal, ulceración de la mucosa de la boca, faringe, esófago y tracto gastrointestinal; en combinación con citarabina, se ha notificado ulceración y necrosis del colon, en particular del ciego (ver sección 4.5)		hiperpigmentación de la mucosa oral	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						broncoespa smo, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	alopecia (dependiente de la dosis y en la mayoría de los casos reversible); enrojecimiento; fotosensibilización	reacciones de hipersensibilidad local en la zona de radiación (“fenómeno de recuerdo debido a la radiación”); picor		urticaria, exantema, hiperpigmentación de piel y uñas, onicólisis; extravasación (puede producir celulitis grave, vesicación, tromboflebitis, linfangitis y necrosis local del tejido)	eritema acral; formación de vesículas; eritrodisestesia palmoplantar	queratosis actínica

<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y del hueso</b>						artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	coloración rojiza de la orina <sup>a</sup>	disuria, cistitis química tras la administración intravesical (con complicaciones disúricas como irritación vesical, irritación uretral, disuria, estranguria, polaquiuria, hematuria, espasmo vesicular, cistitis hemorrágica)			insuficiencia renal aguda (casos aislados); hiperuricemia y posterior nefropatía por ácido úrico como consecuencia de la lisis tumoral masiva	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>					amenorrea; oligospermia; azoospermia	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fiebre		deshidratación	escalofríos, mareos; reacciones en el lugar de la inyección (reacciones eritematosas locales por la vena, dolor, flebitis, flebosclerosis)		malestar/ debilidad

<b>Trastornos hepatobiliares</b>						hepatotoxicidad (algunas veces progresa a cirrosis), aumento transitorio de las enzimas hepáticas
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>						lesión por radiación que ya está curada (piel, pulmones, esófago, mucosa gastrointestinal, corazón) puede volver a reaparecer después de la administración de doxorubicina
<b>Exploraciones complementarias</b>	aumento de peso <sup>b</sup>					

<sup>a</sup> Durante uno o dos días después de la administración.

<sup>b</sup> Notificado en pacientes con cáncer de mama precoz que recibían tratamiento adyuvante con doxorubicina (ensayo NSABP B-15).

\*) La mielosupresión es uno de los efectos adversos limitante de la dosis y puede ser grave. Se manifiesta principalmente como disminución en el recuento de leucocitos. La leucopenia se observó en casi el 75% de los pacientes con reserva adecuada de la médula ósea tratados con 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 21 días. Aunque de forma menos frecuente, también se ha notificado trombocitopenia, neutropenia y anemia. Asimismo, se observaron sobreinfecciones (muy frecuentes) y hemorragias relacionadas con la aparición de supresión de la médula ósea. La mielosupresión normalmente es máxima de 10 a 14 días después de la administración de doxorubicina y remite entre los días 21 y 28 en la mayoría de los casos. Si aparece, la trombocitopenia o la anemia se producen en el mismo periodo, pero normalmente son menos graves (ver sección 4.4).

\*\*\*) Doxorubicina es cardiotóxica. Durante y después de la radioterapia de la región del mediastino, después de un tratamiento previo con agentes potencialmente cardiotóxicos (por ejemplo, antraciclinas, ciclofosfamida) y en personas de edad avanzada (mayores de 60 años) y pacientes con hipertensión arterial manifiesta, el riesgo de que los efectos adversos cardiotóxicos se manifiesten es elevado (ver sección 4.4). El efecto cardiotóxico de doxorubicina puede manifestarse de dos formas:

#### *Forma aguda*

Los efectos adversos de tipo agudo se producen principalmente durante las primeras 24 a 48 horas después del inicio del tratamiento, no dependen de la dosis y se caracterizan por los siguientes síntomas: arritmia temporal (frecuente), especialmente taquicardia sinusal (frecuente) y extrasístoles ventriculares y supraventriculares. Se caracterizan (muy raramente) por cambios inespecíficos en el ECG (cambios del ST, disminución del voltaje, e intervalos QT largos).

Estos cambios son generalmente reversibles, y su aparición no es una contraindicación para repetir el uso de doxorubicina. Sin embargo, pueden producirse arritmias con peligro para la vida durante o a las pocas horas después del uso de doxorubicina; en casos aislados se ha notificado fallo agudo del ventrículo izquierdo, pericarditis o síndrome pericarditis-miocarditis mortal.

#### *Forma retardada*

Los efectos adversos de tipo retardado son manifestaciones de toxicidad en un órgano, dependientes de la dosis acumulativa, lo que generalmente es irreversible y frecuentemente peligrosos para la vida. Con frecuencia se manifiestan como miocardiopatía congestiva (dilatada) con signos de insuficiencia ventricular izquierda pocos meses después de la finalización del tratamiento. Sin embargo, la cardiotoxicidad puede manifestarse por primera vez tan tarde como varios años después del final del tratamiento; la incidencia aumenta con la dosis total acumulativa (ver sección 4.4).

\*\*\*\*) El potencial emetogénico de doxorubicina es elevado; alrededor del 80% de los pacientes sufren náuseas y vómitos relativamente graves el primer día del tratamiento, y también posteriormente (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis aguda de doxorubicina puede producir mielosupresión (en particular, leucopenia y trombocitopenia), generalmente entre 10 y 14 días después de la sobredosis, efectos tóxicos gastrointestinales (especialmente mucositis) y alteraciones cardíacas agudas, que pueden producirse en el plazo de 24 horas. El tratamiento incluye antibióticos por vía intravenosa, transfusión de granulocitos y plaquetas y tratamiento de los síntomas gastrointestinales y de los efectos cardíacos. Se debe considerar la posibilidad de trasladar al paciente a una sala estéril y de administrar un factor de crecimiento hematopoyético.

Dosis únicas de 250 mg y 500 mg de doxorubicina han resultado mortales.

Una sobredosis crónica, con una dosis acumulada superior a 550 mg/m<sup>2</sup> aumenta el riesgo de cardiomiopatía y puede conducir a insuficiencia cardíaca, que se deben tratar siguiendo las estrategias

convencionales. Puede observarse una insuficiencia cardíaca tardía hasta seis meses después de la sobredosis.

En las intoxicaciones con doxorubicina, probablemente el tratamiento con hemodiálisis no sea útil ya que doxorubicina tiene un amplio volumen de distribución y únicamente un 5% de la dosis se elimina por los riñones.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos (Antraciclinas y sustancias relacionadas).  
Código ATC: L01DB01

Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico. Su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo. Se cree que doxorubicina ejerce su efecto antineoplásico a través de mecanismos de acción citotóxicos, especialmente la intercalación en el ADN, la inhibición de la enzima topoisomerasa II y la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Todos estos mecanismos tienen un efecto perjudicial sobre la síntesis del ADN: la intercalación de la molécula de doxorubicina se traduce en la inhibición de las polimerasas del ARN y ADN a través de alteraciones en el reconocimiento de bases y la especificidad de las secuencias. La inhibición de la topoisomerasa II produce roturas simples y dobles de las cadenas de la hélice del ADN. La escisión del ADN también se origina tras la reacción química con las especies de oxígeno altamente reactivas, como el radical hidroxilo OH<sup>•</sup>. La consecuencia es la aparición de mutagénesis y aberraciones cromosómicas.

La especificidad de la toxicidad de doxorubicina parece estar relacionada principalmente con la actividad proliferativa del tejido normal. Así pues, la médula ósea, el tracto digestivo y las gónadas son los principales tejidos normales dañados.

Una causa importante del fracaso del tratamiento con doxorubicina y otras antraciclinas es el desarrollo de resistencia. En un intento de superar la resistencia celular a doxorubicina, se ha considerado el uso de antagonistas del calcio, como verapamilo, dado que la diana principal es la membrana celular. El verapamilo inhibe el canal lento de transporte de calcio y puede aumentar la captación celular de doxorubicina. La combinación de doxorubicina y verapamilo se asocia a graves efectos cardiotoxicos.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Distribución

Después de una inyección intravenosa, doxorubicina se elimina rápidamente de la sangre y se distribuye ampliamente por los tejidos, incluyendo pulmones, hígado, corazón, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y riñones. El volumen de distribución es de unos 25 l/kg. El grado de unión a proteínas es del 60-70%.

Doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque se pueden alcanzar concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo en presencia de metástasis cerebrales o diseminación cerebral leucémica. Doxorubicina se distribuye rápidamente en la ascitis, donde alcanza concentraciones más altas que en el plasma. Doxorubicina se secreta en la leche materna.

### Eliminación

La eliminación de doxorubicina de la sangre es trifásica, con una semivida media de 12 minutos (distribución), 3,3 horas y alrededor de 30 horas. Doxorubicina se metaboliza rápidamente en el hígado. El metabolito principal es el doxorubicinol, farmacológicamente activo. Otros metabolitos son la aglicona desoxirubicina, el conjugado glucurónico y el sulfato. Entre aproximadamente el 40 y el 50% de la dosis se excreta en la bilis en el transcurso de 7 días, de los cuales aproximadamente la mitad se excreta como fármaco inalterado y el resto como metabolito. Solo el 5-15% de la dosis administrada se elimina en la orina.

### Poblaciones especiales

Dado que la eliminación de doxorubicina es principalmente hepática, el deterioro de la función hepática tiene como resultado una excreción más lenta y, en consecuencia, el aumento de la retención y la acumulación en plasma y tejidos. Por lo general, se recomienda la reducción de la dosis.

Aunque la excreción renal es una vía menor de eliminación de doxorubicina, la insuficiencia renal grave podría afectar a la eliminación total.

En un estudio en pacientes obesos (>130% del peso corporal ideal), el aclaramiento de doxorubicina se redujo y la semivida aumentó en comparación con un grupo de control con peso normal.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios en animales de la bibliografía muestran que doxorubicina afecta a la fertilidad, es embrio- y fetotóxica y teratogénica. Otros datos muestran que doxorubicina es mutagénica.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Ácido clorhídrico 0,1N (para ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

Doxorubicina no debe mezclarse con heparina, ya que se forma un precipitado, ni con 5-fluoruracilo, debido a que puede degradarse. Debe evitarse el contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino, ya que se producirá la hidrólisis del fármaco.

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3. Periodo de validez**

*Viales cerrados:* 2 años.

*Viales abiertos:* Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 28 días a 2-8°C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente a menos que el método de apertura prevenga el riesgo de contaminación microbiológica. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación de uso son responsabilidad del usuario.

*Soluciones para perfusión preparadas:* Se ha demostrado la estabilidad química y física después de la dilución, protegidas de la luz hasta:

- 7 días a 2-8°C y 2 días a 25°C tras la dilución en solución de cloruro de sodio al 0,9% (frasco PE) a una concentración de 1,25 mg/ml.
- 24 h a 2-8°C y a 25°C tras la dilución en una solución de glucosa al 5% (bolsa de PP) a una concentración de 1,25 mg/ml.
- 2 días a 2-8°C y 7 días a 25°C tras la dilución en solución de cloruro de sodio al 0,9% (frasco PE) a una concentración de 0,5 mg/ml.
- 24 h a 2-8°C y 7 días a 25°C tras la dilución en una solución de glucosa al 5% (bolsa de PP) a una concentración de 0,5 mg/ml.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2°C a 8°C salvo que la dilución haya tenido lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Los tiempos de conservación del vial abierto y de la solución para perfusión diluida no son aditivos.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio (tipo I) incoloro con tapón de goma de bromobutilo (tipo I) y sellado con cápsula de aluminio con disco de polipropileno. El vial se acondicionará con o sin funda protectora.

*Tamaños de envase:*

- 1 vial de 5 ml
- 10 viales de 5 ml
- 1 vial de 10 ml
- 10 viales de 10 ml
- 1 vial de 25 ml
- 1 vial de 50 ml
- 1 vial de 75 ml
- 1 vial de 100 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Doxorubicina es un potente agente citotóxico que solo debe ser prescrito, preparado y administrado por profesionales que hayan recibido formación en el uso seguro de la preparación. Para consultar las recomendaciones de dosis y forma de administración, ver sección 4.2. Para la manipulación, la preparación y la eliminación de doxorubicina deben observarse las siguientes pautas:

### Preparación

1. Los medicamentos citotóxicos deben ser preparados por personal que haya recibido formación en el manejo seguro de la preparación. Consultar las recomendaciones locales sobre citotóxicos antes de comenzar.
2. En la fabricación de este medicamento no pueden intervenir mujeres embarazadas.
3. El personal encargado de la manipulación de doxorubicina debe llevar indumentaria de protección: gafas, batas, guantes y mascarillas desechables.
4. Todos los elementos utilizados para la administración o limpieza, incluidos los guantes, deben ser desechados en bolsas de eliminación de residuos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura (700°C).
5. Todos los materiales de limpieza deben ser eliminados como se indica anteriormente.
6. Lávese siempre las manos después de quitarse los guantes.

### Contaminación

1. En caso de contacto con la piel o las mucosas, lave completamente la zona afectada con agua y jabón o solución de bicarbonato de sodio. Sin embargo, no frote la piel usando un cepillo. Se puede utilizar una crema suave para tratar el escozor transitorio de la piel.
2. En caso de contacto con los ojos, retire el párpado y lave los ojos afectados con abundante agua durante al menos 15 minutos o cloruro de sodio normal de 9 mg/ml (0,9%) para inyección. Seguidamente, solicite una evaluación por parte de un médico u oftalmólogo.
3. En caso de derrame o fuga, trate con una solución de hipoclorito de sodio al 1% o sencillamente con tampón fosfato (pH >8) hasta que se limpie la solución. Utilice un paño/esponja y manténgalo en la zona en cuestión. Aclare dos veces con agua. Ponga todos los paños en una bolsa plástica y séllela para su incineración.

### Eliminación

Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Deben seguirse las recomendaciones relativas al manejo de fármacos citotóxicos.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eugia Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront  
Floriana, FRN 1914  
Malta

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

75.345

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

Fecha de la primera autorización: abril de 2012  
Renovación de la autorización: junio de 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).