

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Doxorrubicina medac 2 mg/ml solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém 2 mg de cloridrato de doxorrubicina.

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém um teor total de cloridrato de doxorrubicina de 10 mg.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém um teor total de cloridrato de doxorrubicina de 20 mg.

Cada frasco para injetáveis de 25 ml contém um teor total de cloridrato de doxorrubicina de 50 mg.

Cada frasco para injetáveis de 75 ml contém um teor total de cloridrato de doxorrubicina de 150 mg.

Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém um teor total de cloridrato de doxorrubicina de 200 mg.

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

O medicamento contém cloreto de sódio (3,5 mg de sódio por 1 ml). Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

O medicamento é uma solução límpida, vermelha, praticamente sem partículas.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A doxorrubicina é um medicamento citotóxico que é indicado nas seguintes neoplasias:

- Cancro do pulmão de pequenas células (CPPC)
- Cancro da mama
- Carcinoma recorrente do ovário
- Tratamento sistémico do carcinoma da bexiga localmente avançado ou metastizado
- Profilaxia intravesical de recorrências do carcinoma superficial da bexiga após ressecção transuretral
- Terapêutica adjuvante e neoadjuvante do osteossarcoma
- Sarcoma avançado dos tecidos moles em adultos
- Sarcoma de Ewing
- Doença de Hodgkin
- Linfoma não Hodgkin
- Leucemia linfática aguda
- Leucemia mieloblástica aguda
- Mieloma múltiplo avançado
- Carcinoma endometrial avançado ou recorrente
- Tumor de Wilms
- Carcinoma papilar/folicular da tiroide avançado
- Carcinoma anaplásico da tiroide
- Neuroblastoma avançado

A doxorrubicina é utilizada frequentemente em esquemas de quimioterapia de associação com outros medicamentos citostáticos.

## 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com doxorrubicina deve ser iniciado por um médico com vasta experiência no tratamento com citostáticos ou após este ter sido consultado.

Devido ao risco de cardiomiopatia letal, os riscos e os benefícios para cada doente em particular devem ser ponderados antes de cada administração.

A doxorrubicina não deve ser utilizada por via oral, subcutânea, intramuscular ou intratecal.

Nota: As posologias de doxorrubicina S-lipossomal e doxorrubicina (convencional) são diferentes. As duas formulações não podem ser intermutáveis.

### Posologia

#### *Via intravenosa*

A posologia da doxorrubicina depende do esquema posológico, do estado geral e do tratamento prévio do doente.

A fim de evitar uma cardiomiopatia, recomenda-se que a dose cumulativa total da doxorrubicina (incluindo medicamentos relacionados como a daunorrubicina), administrada durante toda a vida do doente, não deve exceder 450 – 550 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal. Se doentes com doença cardíaca concomitante forem submetidos a irradiação do mediastino e/ou do coração, a tratamento prévio com agentes alquilantes ou a tratamento concomitante com medicamentos potencialmente cardiotoxicos, e em doentes de alto risco (com hipertensão arterial com uma duração superior a 5 anos, com lesão cardíaca coronária, valvular ou miocárdica prévia, ou com idade superior a 70 anos), não deve ser excedida uma dose total máxima de 400 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal e a função cardíaca destes doentes deve ser monitorizada (ver secção 4.4).

Normalmente, a posologia é calculada com base na área de superfície corporal. Nesta base, recomenda-se uma dose de 60 – 75 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal em intervalos de três semanas quando a doxorrubicina é administrada em monoterapia. Caso se utilize em associação com outros antineoplásicos, a posologia da doxorrubicina deve ser diminuída para 30 mg/m<sup>2</sup> a 40 mg/m<sup>2</sup> em intervalos de três semanas.

Em doentes que não podem receber a dose total (p. ex., no caso de imunossupressão, idade avançada), uma posologia alternativa é de 15 – 20 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal por semana.

#### *Doentes submetidos a radioterapia prévia*

Os doentes submetidos a radioterapia prévia na região mediastínica/pericárdica não devem receber doxorrubicina numa dose que exceda a dose cumulativa total de 400 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Doentes idosos*

A posologia pode ter de ser diminuída nos idosos.

#### *População pediátrica*

Tendo em conta o risco substancial de cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina durante a infância, devem ser aplicadas certas doses cumulativas máximas que dependem da juventude dos pacientes. Em crianças (com menos de 12 anos de idade), a dose cumulativa máxima geralmente considerada é de 300 mg/m<sup>2</sup>, enquanto, em adolescentes (com mais de 12 anos de idade), a dose cumulativa máxima está definida nos 450 mg/m<sup>2</sup>. Para bebés, a dose cumulativa máxima é ainda indecisa, mas presume-se uma tolerabilidade ainda mais baixa.

A posologia em crianças deve ser diminuída porque têm um risco acrescido de toxicidade cardíaca, especialmente de toxicidade tardia. Deve prever-se mielotoxicidade, sendo atingidos os valores mínimos 10 a 14 dias após o início do tratamento.

### *Compromisso hepático*

Se a função hepática estiver alterada, a posologia deve ser diminuída de acordo com a tabela seguinte:

<b>Níveis de bilirrubina sérica</b>	<b>Retenção de BSP</b>	<b>Dose recomendada</b>
20 – 50 µmol/l	9% – 15%	50% da dose normal
50 – 85 µmol/l	Superior a 15%	25% da dose normal

A doxorubicina está contraindicada em doentes com insuficiência hepática grave (>85 µmol/l) (ver secção 4.3).

### *Compromisso renal*

Em casos de insuficiência renal com uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 10 ml/min, deve administrar-se 75% da dose calculada.

### *Doentes obesos*

Em doentes obesos, poderá ser necessário considerar uma dose inicial reduzida ou um intervalo entre doses prolongado (ver secção 4.4).

### *Via intravesical*

A doxorubicina pode ser administrada por instilação intravesical para tratamento do carcinoma superficial da bexiga e para prevenir recorrências após ressecção transuretral (RTU). A dose recomendada para o tratamento intravesical do carcinoma superficial da bexiga é de 30 – 50 mg em 25 – 50 ml de soro fisiológico por instilação. A concentração ótima é de cerca de 1 mg/ml.

### Modo de administração

#### *Administração intravenosa*

A solução é administrada através de uma perfusão intravenosa contínua de cloreto de sódio a 0,9% ou de dextrose a 5% numa veia de grande calibre utilizando uma agulha tipo borboleta, por injeção durante 2 a 3 minutos. Esta técnica minimiza o risco de trombose ou de extravasamento perivenoso, que podem causar celulite e necrose locais graves.

#### *Administração intravesical*

A solução deve permanecer na bexiga durante 1 a 2 horas. Durante este período o doente deve ser rodado 90° em intervalos de 15 minutos. Para evitar uma diluição indesejável com a urina, o doente deve ser informado de que não pode beber líquidos durante um período de 12 horas antes da instilação (deste modo a produção de urina deverá diminuir para cerca de 50 ml/h). A instilação pode ser repetida com um intervalo de 1 semana a 1 mês, dependendo de o tratamento ser terapêutico ou profilático.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa cloridrato de doxorubicina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. ou a outras antraciclinas ou antracenedionas.

#### Contraindicações para a administração intravenosa:

- mielossupressão persistente ou estomatite grave que se manifestaram durante o tratamento anterior com citotóxicos e/ou radioterapia;
- infeção generalizada;
- insuficiência hepática grave;
- doença cardíaca conhecida (angina de peito instável, insuficiência cardíaca progressiva, arritmias cardíacas graves e anomalias de condução, doença cardíaca inflamatória aguda, enfarte do miocárdio durante os últimos 6 meses, miocardiopatia).
- tratamento prévio com antraciclinas com doses cumulativas máximas (ver secção 4.4)

- maior tendência para hemorragias
- amamentação

#### Contraindicações para a administração intravesical:

- tumores invasivos que penetram a parede da bexiga (superior a T1)
- infecção das vias urinárias
- inflamação da bexiga
- problemas com a algaliação, p. ex., estenose uretral
- hematúria
- amamentação

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Como com toda a quimioterapia, a terapêutica com Doxorubicina medac só deve ser efetuada sob a supervisão de um médico qualificado com experiência no uso de terapêutica antineoplásica. Só é possível um controlo apropriado da terapêutica e das complicações quando estão prontamente disponíveis meios de diagnóstico e tratamento.

Os doentes devem recuperar de toxicidades agudas resultantes de tratamento prévio com citotóxicos (como estomatite, neutropenia, trombocitopenia e infeções generalizadas) antes de iniciarem o tratamento com doxorubicina.

Antes ou durante o tratamento com doxorubicina, recomendam-se os seguintes exames de monitorização (a frequência com que estes exames são realizados depende do estado geral, da dose e da medicação concomitante):

- radiografias dos pulmões e tórax e eletrocardiograma (ECG)
- monitorização regular da função cardíaca (determinação da FEVE por, p. ex., ECG, ecografia e MUGA)
- inspeção diária da cavidade oral e da faringe para deteção de alterações da mucosa
- análises sanguíneas: hematócrito, plaquetas, fórmula leucocitária, AST, ALT, LDH, bilirrubina, ácido úrico.
- A função renal também deve ser verificada antes e durante a terapia (ver secção 4.2)

#### Toxicidade cardíaca

A cardiotoxicidade é um risco do tratamento com antraciclina que se pode manifestar por acontecimentos precoces (isto é, agudos) e tardios.

Acontecimentos precoces (isto é, agudos), independentes da dose:

A cardiotoxicidade precoce da doxorubicina consiste principalmente em taquicardia sinusal e/ou anomalias eletrocardiográficas, como por exemplo, alterações não específicas da onda ST-T. Também foram notificadas taquiarritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular, bradicardia, assim como bloqueio atrioventricular e bloqueio de ramo. Estes sintomas indicam geralmente toxicidade transitória aguda. Diminuição da amplitude ou alargamento do complexo QRS para além dos limites normais podem indicar uma cardiomiopatia induzida pelo cloridrato de doxorubicina. Geralmente, em doentes com um valor inicial normal da FEVE (=50%), uma diminuição de 10% do valor absoluto ou uma queda abaixo do limiar de 50% indicam disfunção cardíaca e, numa situação como esta, o tratamento com cloridrato de doxorubicina deve ser cuidadosamente considerado.

Acontecimentos tardios (isto é, retardados), dependentes da dose:

Em geral, a cardiotoxicidade tardia desenvolve-se posteriormente durante a terapêutica com doxorubicina ou num período de 2 a 3 meses após o fim do tratamento, mas foram também notificados acontecimentos mais tardios, vários meses a anos após terminar o tratamento. A cardiomiopatia tardia manifesta-se por uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) diminuída e/ou por sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) como dispneia, edema pulmonar, edema dependente da gravidade, cardiomegalia e hepatomegalia, oligúria, ascite, derrame pleural e

ritmo de galope. Também foram notificados efeitos subagudos, como pericardite/miocardite. A ICC potencialmente fatal é a forma mais grave de cardiomiopatia induzida pelas antraciclina e representa a toxicidade limitante da dose cumulativa do medicamento.

A função cardíaca deve ser avaliada antes dos doentes serem submetidos ao tratamento com doxorubicina e deve ser monitorizada durante toda a terapêutica para minimizar o risco de uma insuficiência cardíaca grave. O risco pode ser diminuído através da monitorização regular da FEVE durante o tratamento com interrupção imediata da doxorubicina ao primeiro sinal de disfunção. O método quantitativo apropriado para a avaliação repetida da função cardíaca (avaliação da FEVE) inclui a ventriculografia isotópica (*multi-gated radionuclide angiography* - MUGA) ou a ecocardiografia (ECO). Recomenda-se que seja efetuada a avaliação cardíaca inicial por ECG e MUGA ou ECO, especialmente em doentes com fatores de risco de cardiotoxicidade acrescida. As determinações da FEVE por MUGA ou ECO devem ser repetidas especialmente com doses cumulativas, mais elevadas, de antraciclina. A técnica utilizada para a avaliação deve ser consistente durante todo o seguimento.

A probabilidade de desenvolvimento de uma ICC, calculada entre 1% a 2% numa dose cumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente até à dose cumulativa total de 450 – 550 mg/m<sup>2</sup>. A partir deste ponto, o risco de desenvolvimento de ICC aumenta abruptamente e recomenda-se que a dose cumulativa total de 550 mg/m<sup>2</sup> não seja excedida. Se o doente tiver outros fatores potenciais de risco de cardiotoxicidade (antecedentes de doença cardiovascular, doentes com uma condição clínica particular relacionada com a doença, como anemia, pericardite leucémica e/ou miocardite, terapêutica prévia com outras antraciclina ou antracenedionas, radioterapia prévia ou concomitante na região mediastínica/pericárdica e utilização concomitante de medicamentos com capacidade de suprimir a contratilidade cardíaca, incluindo a ciclofosfamida e o 5-fluorouracilo), a cardiotoxicidade com a doxorubicina pode ocorrer em doses cumulativas mais baixas e a função cardíaca deve ser cuidadosamente monitorizada.

As crianças e os adolescentes têm um risco acrescido de desenvolver cardiotoxicidade tardia na sequência da administração de doxorubicina. Poderá haver um maior risco de cardiotoxicidade no caso de pessoas do sexo feminino comparativamente a pessoas do sexo masculino. Recomenda-se a monitorização periódica do efeito por meio de avaliações cardíacas de seguimento.

É provável que a toxicidade da doxorubicina e de outras antraciclina e antracenedionas seja aditiva. O pré-tratamento com digoxina (250 µg por dia, iniciado 7 dias antes da doxorubicina) demonstrou ter um efeito protetor contra a cardiotoxicidade.

O diagnóstico clínico precoce de lesão miocárdica induzida por doxorubicina parece ser importante para o benefício do tratamento farmacológico. É indicado o tratamento com digitálicos, diuréticos, restrição de sódio e repouso na cama.

Os doentes a receber antraciclina após a interrupção do tratamento com outros agentes cardiotoxícos, especialmente no caso de terem uma semivida longa, como o trastuzumab, podem também correr um risco acrescido de desenvolver cardiotoxicidade. A semivida relatada do trastuzumab é variável. O trastuzumab pode permanecer na circulação durante até 7 meses. Portanto, se possível, os médicos devem evitar a terapia baseada nas antraciclina por até 7 meses após a paragem do trastuzumab. Se tal não for possível, a função cardíaca do paciente deve ser monitorizada cuidadosamente.

#### Mielossupressão

Existe uma incidência elevada de depressão da medula óssea, principalmente de leucócitos, que exige monitorização hematológica cuidadosa. No esquema posológico recomendado, a leucopenia é geralmente transitória, atingindo valores mínimos 10 a 14 dias após o tratamento, com a recuperação ocorrendo normalmente por volta do 21.º dia. São de prever contagens de glóbulos brancos com valores tão baixos como 1000/mm<sup>3</sup> durante o tratamento com as doses apropriadas de doxorubicina. Os níveis de eritrócitos e de plaquetas também devem ser monitorizados, dado que também podem estar diminuídos. As consequências clínicas da mielossupressão grave incluem febre, infeções, sépsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tecidual ou morte.

A mielossupressão é mais frequente em doentes que foram submetidos a radioterapia extensa, que têm infiltração óssea pelo tumor, compromisso da função hepática (quando não foi adotada a diminuição apropriada da dose) e nos que foram submetidos a tratamento simultâneo com outros mielossuppressores. A toxicidade hematológica pode exigir diminuição da dose ou suspensão ou adiamento da terapêutica com doxorrubicina. A mielossupressão grave persistente pode resultar em sobreinfecção ou hemorragia. É necessária uma monitorização hematológica cuidadosa devido aos efeitos mielossuppressores.

A ocorrência de leucemia mieloide aguda secundária com ou sem fase pré-leucémica foi notificada raramente em doentes tratados simultaneamente com doxorrubicina em associação com antineoplásicos que lesam o ADN. Estes casos podem ter um período de latência curto (1 – 3 anos).

#### Radioterapia

É imperativo que se tomem precauções especiais no caso de doentes submetidos previamente a radioterapia, que estão a ser submetidos simultaneamente a radioterapia ou que estão planeados para radioterapia. Estes doentes estão em risco especial de reações locais no campo submetido a radiação (fenómeno de reativação ou “*recall*”) caso seja utilizada a doxorrubicina. Neste contexto, foi notificada hepatotoxicidade (lesão hepática) grave, por vezes fatal. A radiação prévia do mediastino aumenta a cardiotoxicidade da doxorrubicina. A dose cumulativa de 400 mg/m<sup>2</sup> não deve ser excedida, especialmente neste caso.

#### Imunossupressão

A doxorrubicina é um imunossupressor potente, embora temporário. Devem tomar-se medidas apropriadas para prevenir a infeção secundária.

#### Vacinas

A administração de vacinas vivas ou de vacinas vivas atenuadas em doentes imunocomprometidos por agentes quimioterapêuticos, incluindo doxorrubicina, pode resultar em infeções graves ou fatais. A vacinação com uma vacina viva deve ser evitada em doentes a quem esteja a ser administrada doxorrubicina. Podem ser administradas vacinas mortas ou inativadas; contudo, a resposta a este tipo de vacinas pode ser diminuída. Deve ser evitado o contacto com pessoas recentemente vacinadas contra a poliomielite.

#### Intensificação da toxicidade

Foi notificado que a doxorrubicina pode intensificar a gravidade da toxicidade de outras terapêuticas anticancerígenas, como a cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida, a mucosite induzida por radioterapia, a hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina e a toxicidade da estreptozocina ou do metotrexato (ver secção 4.5).

#### Compromisso hepático

A toxicidade causada por doses recomendadas de doxorrubicina é intensificada pelo compromisso hepático. Recomenda-se que seja efetuada a avaliação da função hepática antes da administração individual, utilizando os testes laboratoriais clínicos convencionais como AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina e BSP. Se necessário, os esquemas posológicos devem ser diminuídos de forma apropriada (ver secção 4.2).

#### Carcinogenese, mutagenese e alteração da fertilidade

A doxorrubicina foi genotóxica e mutagénica em testes *in vitro* e *in vivo*.

Em mulheres, a doxorrubicina pode causar amenorreia. Aparentemente a ovulação e a menstruação voltam após terminar a terapêutica, embora possa ocorrer menopausa prematura.

A doxorrubicina é mutagénica e pode induzir lesão cromossómica em espermatozoides humanos. A oligospermia ou a azoospermia podem ser permanentes; no entanto, em alguns casos, foi notificado o retorno a níveis normospermicos. Este pode ocorrer vários anos após o fim da terapêutica.

### Condições no local de administração

A presença de uma estria eritematosa ao longo da veia assim como rubor facial podem ser indicativos de uma administração demasiado rápida.

Durante a administração intravenosa de doxorubicina, uma sensação de picadas ou de ardor significa extravasamento. Mesmo que o retorno sanguíneo após aspiração da agulha de perfusão seja adequado, a injeção ou a perfusão deve ser imediatamente interrompida e reiniciada noutra veia. A injeção perivenosa incorreta resulta em necrose local e em tromboflebite. Uma sensação de ardor na região da agulha de perfusão é indicadora de administração perivenosa. No caso de extravasamento, a injeção ou a perfusão deve ser imediatamente interrompida; a agulha tem de ser deixada no local durante breves instantes e depois removida depois de uma curta aspiração. No caso de extravasamento, iniciar a perfusão intravenosa de dexrazoxano até 6 horas depois do extravasamento (ver o RCM de dexrazoxano relativamente a dosagem e outras informações). No caso de dexrazoxano ser contra-indicado, recomenda-se a aplicação local de dimetilsulfóxido (DMSO) a 99% numa área com o dobro do tamanho da afetada (4 gotas em 10 cm<sup>2</sup> de área da superfície da pele), a repetir três vezes por dia durante um período nunca inferior a 14 dias. Se necessário, deve ponderar-se o desbridamento. Devido ao mecanismo antagonista, a área deve ser arrefecida depois da aplicação de DMSO (vasoconstrição versus vasodilatação), p. ex., para reduzir a dor. Não usar DMSO em doentes aos quais esteja a ser administrado dexrazoxano para tratar extravasamento induzido por antraciclina. Outras medidas têm sido tratadas de forma controversa na literatura e não têm valor definitivo.

A doxorubicina não deve ser administrada por via intratecal ou intramuscular ou por perfusão prolongada. A perfusão intravenosa direta não é aconselhada devido à lesão tecidual que pode ocorrer se a perfusão se infiltrar nos tecidos. No caso de se utilizar um cateter venoso central, aconselha-se a perfusão de doxorubicina em cloreto de sódio a 0,9% injetável.

### Outras

Também é necessário tomarem-se precauções durante radioterapia simultânea ou após radioterapia anterior da região mediastínica/pericárdica ou após tratamento com outras substâncias cardiotoxícas.

A doxorubicina pode induzir hiperuricemia em consequência do catabolismo extenso das purinas que acompanha a lise rápida das células neoplásicas induzida pelo medicamento (síndrome de lise tumoral) (ver secção 4.8). Os níveis sanguíneos de ácido úrico, potássio, fosfato de cálcio e creatinina devem ser determinados após o tratamento inicial. A hidratação, alcalinização da urina e profilaxia com alopurinol para prevenção de hiperuricemia podem minimizar as complicações potenciais da síndrome de lise tumoral.

A dose não deve ser repetida caso esteja presente ou se desenvolva depressão da medula óssea ou ulceração oral. Esta última pode ser precedida por sensações de ardor na boca premonitórias e a repetição na presença deste sintoma não é aconselhada.

A doxorubicina causa náuseas. A mucosite desenvolve-se com mais frequência 5 a 10 dias após o tratamento e começa, habitualmente, como uma sensação de ardor na boca e faringe. Pode envolver a vagina, reto e esófago e progredir para ulceração com risco de infeção secundária, regredindo geralmente em 10 dias. A mucosite pode ser grave em doentes que foram submetidos previamente a irradiação das mucosas.

Em casos isolados, foram notificadas tromboflebite e manifestações tromboembólicas, incluindo embolias pulmonares (por vezes com desfecho fatal).

### Sódio

Este medicamento contém 0,154 mmol (ou 3,54 mg) de sódio por ml de solução para infusão, o que tem de ser considerado no caso de doentes sujeitos a uma dieta de sódio controlado. Os vários conteúdos da embalagem deste medicamento contêm as seguintes quantidades de sódio:

Frasco para injetáveis de 5 ml: este conteúdo da embalagem contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

- Frasco para injetáveis de 10 ml: este conteúdo da embalagem contém 35,42 mg de sódio, equivalente a 1,77% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.
- Frasco para injetáveis de 25 ml: este conteúdo da embalagem contém 88,55 mg de sódio, equivalente a 4,43% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.
- Frasco para injetáveis de 75 ml: este conteúdo da embalagem contém 265,65 mg de sódio, equivalente a 13,28% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.
- Frasco para injetáveis de 100 ml: este conteúdo da embalagem contém 354,20 mg de sódio, equivalente a 17,71% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### Administração intravesical

A administração intravesical de doxorrubicina pode causar sintomas de cistite química (isto é, disúria, frequência urinária, nictúria, estrangúria, hematúria, necrose da parede vesical).

É necessária uma atenção especial no caso de problemas com a algália (isto é, obstrução uretral causada por invasão do tumor intravesical).

A administração intravesical é contraindicada no caso de tumores que penetram a parede da bexiga (superior a T1).

A via de administração intravesical não deve ser utilizada em doentes com tumores invasivos que penetram a parede vesical, com infeção das vias urinárias ou com lesões inflamatórias da bexiga.

O doente deve ser informado de que a urina pode ter uma cor avermelhada, especialmente na primeira amostra de urina após a administração, mas que isto não é causa de alarme.

Este medicamento contém 3,5 mg de sódio por 1 ml de solução para perfusão de cloridrato de doxorrubicina. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A administração simultânea de outros antineoplásicos, como por exemplo, antraciclina (daunorrubicina, epirrubina, idarrubicina), cisplatina, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, fluorouracilo, mitomicina C e taxanos podem potenciar o risco de insuficiência cardíaca congestiva induzida pela doxorrubicina. Verificou-se que a farmacocinética da doxorrubicina estava significativamente alterada quando foi administrada imediatamente após uma perfusão intravenosa curta de paclitaxel. A administração concomitante de paclitaxel causa uma diminuição da depuração da doxorrubicina e foram observados mais episódios de neutropenia e de estomatite.

A utilização de trastuzumab juntamente com antraciclina (como a doxorrubicina) está associada a um risco cardiotoxico elevado. O trastuzumab e as antraciclina não devem ser utilizados por enquanto em associação, exceto em estudos clínicos bem controlados nos quais a função cardíaca é monitorizada. Ver secção 4.4 para mais detalhes.

O tratamento concomitante com 400 mg de sorafenib duas vezes por dia revelou casos de aumento da AUC da doxorrubicina em 21%-47%, bem como casos sem alterações na AUC. A relevância clínica destes resultados não é conhecida.

Os efeitos tóxicos de uma terapêutica com doxorrubicina podem aumentar quando há associação com outros citostáticos (p. ex., citarabina, cisplatina, ciclofosfamida). Foram notificadas necroses do intestino grosso com hemorragia maciça e infeções graves relacionadas com terapêuticas de associação com citarabina.



Foi notificado um aumento da frequência de cistite hemorrágica se a terapêutica com a doxorubicina for seguida da administração de ciclofosfamida.

Como a doxorubicina é rapidamente metabolizada e eliminada predominantemente pelo sistema biliar, a administração concomitante de agentes antineoplásicos hepatotóxicos conhecidos (ex., mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina) pode aumentar potencialmente a toxicidade da doxorubicina em consequência da diminuição da depuração hepática do medicamento. A posologia de doxorubicina deve ser modificada se for obrigatória a terapêutica concomitante com medicamentos hepatotóxicos.

A doxorubicina é um agente de radiosensibilização potente (“radiossensibilizador”) e o fenómeno de reativação que induz pode ser potencialmente fatal. Qualquer radioterapia anterior, concomitante ou subsequente pode aumentar a cardiotoxicidade ou a hepatotoxicidade da doxorubicina.

A doxorubicina é um importante substrato do citocromo P450 CYP3A4 e CYP2D6, e da glicoproteína P (Pgp). Foram notificadas interações clinicamente significativas com inibidores do CYP3A4, CYP2D6 e/ou Pgp (p. ex., verapamil), resultando num aumento da concentração e dos efeitos clínicos e/ou toxicidade da doxorubicina.

Inversamente, a administração concomitante de indutores do CYP450, como a rifampicina e barbitúricos, pode diminuir as concentrações plasmáticas de doxorubicina e diminuir a sua eficácia.

A ciclosporina, um inibidor do CYP3A4 e da Pgp, aumentou a AUC da doxorubicina e do doxorubicinol respetivamente em 55% e 350%. A associação pode exigir um ajuste da dose. Relatórios da literatura sugerem que a adição de ciclosporina à doxorubicina resulta numa toxicidade hematológica mais grave e prolongada do que apenas com a doxorubicina. Foram também notificados coma e convulsões em resultado da administração concomitante de ciclosporina e doxorubicina. Demonstrou-se também que a cimetidina diminui a depuração plasmática e aumenta a AUC da doxorubicina.

Observou-se uma hematopoiese alterada após coadministração de substâncias que influenciam a função da medula óssea (p. ex., derivados da amidopirina, medicamentos antirretrovirais, cloranfenicol, fenitoína, sulfonamidas). Foi notificado um aumento da neutropenia e da trombocitopenia após utilização simultânea de progesterona. Pode ocorrer nefrotoxicidade marcada causada pela Anfotericina B durante a terapêutica com doxorubicina. Foram citadas concentrações séricas elevadas de doxorubicina após a administração concomitante de doxorubicina e de ritonavir.

Também foi notificada cardiotoxicidade aumentada após a administração simultânea de vários medicamentos com ação no músculo cardíaco, como por exemplo, bloqueadores dos canais do cálcio e verapamil (com um aumento dos níveis máximos, semivida terminal e volume de distribuição da doxorubicina). A biodisponibilidade da digoxina diminui durante a terapêutica com doxorubicina. É necessária a monitorização cuidadosa da função cardíaca com estes esquemas terapêuticos concomitantes.

A absorção de anti-epiléticos (p. ex., carbamazepina, fenitoína, valproato) diminui após utilização concomitante de doxorubicina.

A clozapina pode aumentar o risco e a gravidade da toxicidade hematológica da doxorubicina.

A doxorubicina pode diminuir a biodisponibilidade oral da digoxina.

A terapêutica com doxorubicina pode produzir um aumento do ácido úrico sérico e, portanto, o ajuste da dose de agentes hipouricemiantes pode ser necessário.

Não se devem utilizar vacinas vivas durante a terapêutica com doxorubicina devido ao risco de doença generalizada, que pode ser fatal. O risco aumenta em doentes com imunodepressão causada pela doença subjacente. Durante o tratamento com doxorubicina, os doentes devem evitar o contacto com pessoas recentemente vacinadas contra a poliomielite.

A doxorubicina liga-se à heparina e ao 5-FU. As precipitações e a perda de ação de ambas as substâncias são, portanto, possíveis. Ver 6.2 para mais detalhes.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A doxorubicina não deve ser administrada durante a gravidez. Os citostáticos em geral só devem ser administrados durante a gravidez sob indicação estrita e o benefício para a mãe deve ser ponderado em relação aos possíveis riscos para o feto. Demonstrou-se, em estudos em animais, que a doxorubicina tem efeitos teratogênicos, a nível fetal e da embriogénese (ver secção 5.3). As mulheres não devem engravidar durante e até 6 meses após o tratamento. Os homens tratados com doxorubicina são aconselhados a não conceber durante e até 6 meses após o tratamento.

Caso se pretenda ter filhos após a conclusão da terapêutica com doxorubicina, os doentes são aconselhados a consultar primeiro um centro de aconselhamento genético.

##### Contraceção em homens e mulheres

Os homens e as mulheres devem utilizar um método de contraceção eficaz durante e até 6 meses após o tratamento (ver secção 4.4).

##### Amamentação

Foi notificado que a doxorubicina é excretada no leite humano. Não se pode excluir um risco para o lactente. Como a doxorubicina é contraindicada durante o aleitamento, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com doxorubicina (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

Em mulheres, a doxorubicina pode causar infertilidade durante o período de administração do medicamento. Os homens tratados com doxorubicina são aconselhados a obter aconselhamento sobre criopreservação (ou criopreservação) de esperma antes do tratamento, devido à possibilidade de infertilidade reversível causada pela terapêutica com doxorubicina. Em estudos com animais, foi observado um efeito tóxico da doxorubicina nos órgãos reprodutores masculinos (atrofia testicular, degeneração difusa dos ductos espermáticos e hipospermia).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Devido à ocorrência frequente de náuseas e vômitos, a condução de veículos e a utilização de máquinas deve ser desaconselhada.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

O tratamento com doxorubicina causa frequentemente efeitos indesejáveis e alguns destes efeitos são suficientemente graves para exigir a monitorização cuidadosa do doente. A frequência e o tipo de efeitos indesejáveis são influenciados pela rapidez de administração e pela posologia. A supressão da medula óssea é um efeito adverso agudo limitante da dose, mas geralmente é transitório. As consequências clínicas da toxicidade a nível da medula óssea/toxicidade hematológica podem consistir em febre, infeções, sépsis/septicemia, hemorragias, hipoxia tecidual ou morte. Náuseas e vômitos, assim como alopecia, são observados em quase todos os doentes.

Em cada classe de sistemas de órgãos, os acontecimentos adversos foram classificados de acordo com as frequências, sendo notificadas em primeiro lugar as reações mais frequentes. Para a avaliação dos efeitos adversos será utilizada a seguinte especificação da frequência:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

---

spc (PT) Doxorubicina medac 2 mg/ml solução para perfusão

National version: 03/2022

Muito raros (< 1/10.000)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações	Muito frequentes: Infeção Frequentes: Sépsis, septicemia Pouco frequentes: Choque séptico
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Pouco frequentes: Leucemia mieloide aguda secundária quando administrada em associação com antineoplásicos que lesam o ADN (ver secção 4.4); leucemia linfocítica aguda
Doenças do sangue e do sistema linfático:	Muito frequentes: Mielosupressão, leucopenia (ver secção 4.4), neutropenia, anemia, trombocitopenia, hipoxia tecidual ou morte, neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário	Raros: Reações anafiláticas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes: Anorexia Pouco frequentes: Desidratação Raros: Síndrome de lise tumoral Muito raros: Hiperuricemia
Afeções oculares	Frequentes: Conjuntivite Raros: Lacrimação Desconhecido: Ceratite
Cardiopatias	Frequentes: Cardiotoxicidade, isto é, cardiomiopatia (2%; p. ex., diminuição da FEVE, dispneia); taquicardia sinusal, insuficiência cardíaca congestiva; taquiarritmia, taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueio de ramo Muito raros: Bloqueio atrioventricular Desconhecido: Arritmia; a insuficiência cardíaca grave pode ocorrer subitamente, sem alterações prévias sugestivas no ECG.
Vasculopatias	Muito frequentes: Tromboflebite Frequentes: Flebite, hemorragia Pouco frequentes: Tromboembolismo, flebosclerose Muito raros: Choque Desconhecido: Afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raros: Doenças respiratórias, inchaço da mucosa nasal, taquipneia e dispneia, pneumonite por radiação Desconhecido: Broncoespasmo
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes: Náuseas/vômitos, mucosite, estomatite, diarreia Frequentes: Esofagite, dor abdominal ou sensação de ardor Pouco frequentes: Hemorragia gastrointestinal, colite, gastrite erosiva, colite necrotizante com infeções por vezes graves quando a doxorrubicina e a citarabina são combinadas, ulceração e necrose do cólon Muito raros: Erosões, descoloração da mucosa
Doenças hepatobiliares	Desconhecido: Hepatotxicidade

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes:	Toxicidade local, onicólise, eritema, fotossensibilidade, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, erupção cutânea
	Frequentes:	Prurido, evocação de reação cutânea devido a radioterapia prévia, hiperpigmentação cutânea, hiperpigmentação do leito das unhas, urticária
	Raros:	Necrose tecidular; reações eritematosas locais ao longo da veia que foi utilizada para a injeção
	Muito raros:	Eritema acral
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito raros:	Fraqueza muscular generalizada
	Desconhecido:	Dor nas articulações
Doenças renais e urinárias	Frequentes:	Cistite hemorrágica; reações locais (cistite química) podem ocorrer com o tratamento intravesical (isto é, disúria, frequência urinária, nictúria, estrangúria, hematúria, necrose da parede vesical e espasmos da bexiga)
	Desconhecido:	Coloração vermelha da urina 1-2 dias após a administração, insuficiência renal aguda, danos renais
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito raros:	Amenorreia, oligospermia, azoospermia (ver secção 4.4)
	Desconhecido:	Infertilidade
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes:	Febre, astenia, tremores
	Raros:	Tonturas
	Muito raros:	Mal-estar geral
	Desconhecido:	Uma sensação de picadas ou de ardor no local de administração (ver secção 4.4)
Pesquisas	Muito frequentes:	Diminuição assintomática da FEVE, ECG anormal, níveis de transaminases anormais, aumento de peso <sup>a</sup>
Procedimentos cirúrgicos e médicos	Desconhecido:	O extravasamento pode causar celulite, vesicação e necrose tecidular graves que podem exigir intervenção cirúrgica (incluindo enxertos cutâneos)

<sup>a</sup>Em doentes com cancro da mama precoce que receberam terapia adjuvante com doxorubicina (estudo NSABP B-15).

Os efeitos indesejáveis descritos da terapêutica com doxorubicina são, na sua maioria, reversíveis.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel.: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## 4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem são provavelmente uma extensão da ação farmacológica da doxorubicina. Doses únicas de 250 mg e 500 mg de doxorubicina provaram ser fatais. Estas doses podem causar degenerescência miocárdica aguda, insuficiência cardíaca, incluindo estenocardia, angina de peito e enfarte do miocárdio, num período de 24 horas e mielossupressão grave (em particular, leucopenia e trombocitopenia), cujos efeitos mais importantes são observados entre 10 e 15 dias após a administração e toxicidade gastrointestinal (principalmente mucosite). O tratamento deve ter como objetivo o suporte do doente durante este período. Deve prestar-se especial atenção à prevenção e tratamento de possíveis hemorragias e infeções graves secundárias à depressão persistente e grave da medula óssea. Pode considerar-se a administração de transfusões de sangue, antibióticos e a implementação do isolamento protetor do doente. A hemoperfusão imediatamente após a sobredosagem também demonstrou ser uma medida de recurso.

Pode ocorrer insuficiência cardíaca tardia até seis meses após a sobredosagem. Os doentes devem ser submetidos a observação cuidadosa e, se surgirem sinais de insuficiência cardíaca, tratados de acordo com as normas convencionais.

Uma sobredosagem crónica com uma dose cumulativa superior a 550 mg/m<sup>2</sup> aumenta o risco de cardiomiopatia e pode levar à insuficiência cardíaca, que deve ser tratada convencionalmente

Não é possível eliminar a doxorubicina através de diálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.6. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Citotóxicos que se intercalam no ADN. Código ATC: L01DB01

#### Mecanismo de ação

A doxorubicina é um antibiótico do grupo das antraciclina. Exerce o seu efeito antineoplásico através de mecanismos de ação citotóxicos, especificamente por intercalação no ADN, inibição da enzima topoisomerase II e formação de espécies reativas de oxigénio (ERO). Todos estes mecanismos têm um efeito nocivo na síntese do ADN. A intercalação da molécula de doxorubicina induz uma inibição das polimerases do ARN e do ADN através de perturbações do reconhecimento e da especificidade de sequência de bases. A inibição da topoisomerase II produz quebras de cadeias simples e duplas da hélice do ADN. A cisão do ADN também resulta da reação química com espécies altamente reativas de oxigénio como o radical hidroxilo OH<sup>•</sup>, tendo como consequência mutagénese e aberrações cromossómicas.

A especificidade da toxicidade da doxorubicina parece estar relacionada principalmente com a atividade proliferativa do tecido normal. Por conseguinte, a medula óssea, trato gastrointestinal e gónadas são os principais tecidos normais que são lesados.

Uma causa importante do insucesso do tratamento com a doxorubicina e outras antraciclina é o desenvolvimento de resistência. Numa tentativa para vencer a resistência à doxorubicina, considerou-se a utilização de antagonistas dos canais de cálcio, como o verapamil, dado que o alvo primário é a membrana celular. O verapamil inibe o canal lento de transporte do cálcio e pode intensificar a captação celular de doxorubicina. Uma associação da doxorubicina e verapamil está relacionada com efeitos tóxicos graves em experiências em animais.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Distribuição

Após injeção intravenosa, a doxorubicina é rapidamente eliminada do sangue e distribuída pelos tecidos incluindo os pulmões, fígado, coração, baço, gânglios linfáticos, medula óssea e rins. São detetados no tecido tumoral níveis relativamente baixos, mas persistentes. Não atravessa a barreira hematoencefálica, mas atravessa a placenta e distribui-se no leite materno. O volume de distribuição  $V_d$  é de 25 l; a proporção de ligação às proteínas é de 60 – 70%.

### Biotransformação

A doxorubicina é sujeita a um metabolismo rápido no fígado. O doxorubicinol é o metabolito mais frequente, embora uma proporção considerável de doentes forme doxorubicina-7-desoxiaglicona e doxorubicinol-7-desoxiaglicona. A biotransformação apresenta uma variação inter-doentes considerável.

### Eliminação

Cerca de 40% a 50% de uma dose é excretada na bÍlis em 7 dias, da qual cerca de metade corresponde à substância ativa inalterada. Apenas cerca de 5% de uma dose é excretada na urina em 5 dias. O doxorubicinol, o principal metabolito (ativo), é excretado na bÍlis e na urina. A eliminação da doxorubicina do sangue é trifásica com semividas médias de 12 minutos, 3,3 horas e cerca de 30 horas.

A depuração não está aparentemente relacionada com a dose, mas é mais elevada em homens do que em mulheres.

### Compromisso hepático

O compromisso da função hepática resulta numa excreção mais lenta e, em consequência, em maior retenção e acumulação no plasma e tecidos. É geralmente aconselhável a diminuição da dose embora não exista uma relação clara entre as provas da função hepática, a depuração da doxorubicina e a toxicidade clínica.

### Compromisso renal

Como a doxorubicina e os seus metabolitos são excretados na urina apenas numa proporção mínima, não existem indicações claras de que a farmacocinética ou a toxicidade da doxorubicina estejam alteradas em doentes com compromisso da função renal.

Embora a excreção renal seja uma via de eliminação da doxorubicina de menor importância, o compromisso renal grave pode afetar a eliminação total e exigir uma diminuição da dose.

### Doentes obesos

Num estudo em doentes obesos (> 130% do peso corporal ideal), a depuração da doxorubicina diminuiu e a semivida aumentou em comparação com um grupo de controlo com peso normal. Podem ser necessários ajustes posológicos nos obesos.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos em animais obtidos da literatura demonstram que a doxorubicina afeta a fertilidade, é embriotóxica, fetotóxica e teratogénica. Outros dados demonstram que a doxorubicina é mutagénica.

## **6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Água para preparações injetáveis  
Cloreto de sódio  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

A doxorrubicina não deve ser misturada com heparina, porque pode formar-se um precipitado, e não deve ser misturada com 5-fluorouracilo, porque pode ocorrer degradação. Deve evitar-se o contacto prolongado com soluções com pH alcalino, porque provoca a hidrólise do medicamento.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

Frascos para injetáveis fechados: 2 anos

Frascos para injetáveis após abertura:

O medicamento deve ser utilizado imediatamente após abertura do frasco para injetáveis.

Soluções para perfusão preparadas:

A estabilidade química e física em uso na concentração de 0,5 mg/ml foi demonstrada em cloreto de sódio a 0,9% e em glucose a 5% durante um período até 7 dias a 2 °C – 8 °C ou à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) quando preparado em sacos de PE e protegido da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos para injetáveis de vidro incolor (vidro de tipo I) com volumes nominais de 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml ou 100 ml. Rolhas de borracha de clorobutilo com camada de ETFE.

Embalagem de origem contendo 1 ou 5 frasco(s) para injetáveis de 5 ml / 10 ml / 25 ml / 75 ml / 100 ml (cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Apenas para administração única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Seguir as normas para manuseamento de medicamentos citotóxicos.

São efetuadas as seguintes recomendações de proteção devido à natureza tóxica desta substância:

- O pessoal deve receber formação na técnica adequada de manuseamento.
- As mulheres grávidas não podem trabalhar com este medicamento.
- O pessoal que manuseie doxorrubicina deve usar vestuário de proteção: óculos de proteção, batas, luvas descartáveis e máscaras.
- Deve ser definida uma área designada para a reconstituição (de preferência sob um sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deve ser protegida com papel absorvente, revestido por plástico, descartável.
- Todo o material utilizado para a administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos para eliminação de resíduos de alto risco para incineração a altas temperaturas (700 °C).
- No caso de contacto com a pele, lave muito bem a área afetada com água e sabão ou com uma solução de bicarbonato de sódio. Contudo, não arranhe a pele utilizando uma escova para lavagem cirúrgica.
- No caso de contacto com os olhos, afaste as pálpebras e irrigue os olhos afetados com uma quantidade abundante de água durante pelo menos 15 minutos. Depois consulte um médico para que este avalie o seu estado.
- Derrames ou fugas devem ser tratados com uma solução diluída de hipoclorito de sódio (1% de cloro disponível), de preferência ensopando bem durante a noite e depois lavando com água.
- Todos os materiais de limpeza devem ser eliminados como se indicou acima.
- Lave sempre as mãos após remover as luvas.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

5268834 (1x5 ml)  
5268842 (1x10 ml)  
5268859 (1x25 ml)  
5268867 (1x75 ml)  
5268875 (1x100 ml)

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 04 de fevereiro de 2010  
Data da última renovação: 28 de junho de 2019

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

03/2022