

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADRIBLASTINA 10 mg/5 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO

ADRIBLASTINA 50 mg/25 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO

ADRIBLASTINA 200 mg/100 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADRIBLASTINA 10 mg/5 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO

Ogni flaconcino da 5 ml contiene: principio attivo: doxorubicina cloridrato 10 mg

ADRIBLASTINA 50 mg/25 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO

Ogni flaconcino da 25 ml contiene: principio attivo: doxorubicina cloridrato 50 mg

ADRIBLASTINA 200 mg/100 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO

Ogni flaconcino da 100 ml contiene: principio attivo: doxorubicina cloridrato 200 mg

Eccipiente(i) con effetti noti: sodio 9 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adriblastina ha dato risultati positivi inducendo regressione in varie malattie neoplastiche quali: carcinoma della mammella, del polmone, della vescica avanzato, della tiroide, dell'ovaio; osteosarcoma e sarcoma dei tessuti molli, linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, neuroblastoma, tumore di Wilms, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloblastica acuta.

Risultati positivi si sono ottenuti anche in altri tipi di tumori solidi, ma lo studio è ancora troppo limitato per giustificare indicazioni specifiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per somministrazione endovenosa.

Quando Adriblastina è impiegata come unico agente antitumorale la dose consigliata negli adulti è di 60-75 mg/m² di superficie corporea da somministrarsi per iniezione E.V. a intervalli di 21 gg. compatibilmente con le condizioni ematologiche. La dose inferiore (60 mg/m²) è raccomandata per i pazienti con riserve midollari ridotte dovute ad età avanzata, terapie precedenti, o infiltrazione neoplastica midollare. La dose di 60-75 mg/m² può essere somministrata in una unica iniezione o suddivisa in 2-3 gg. consecutivi. Specialmente per l'età pediatrica è stata suggerita una posologia alternativa di 30 mg/m²/die E.V. per tre giorni consecutivi; tale ciclo è da ripetersi ogni 4 settimane. La dose cumulativa di Adriblastina per via E.V., indipendentemente dallo schema di somministrazione, non deve superare i 550 mg/m² di superficie corporea (vedere paragrafo 4.4). Adriblastina è attualmente impiegata estensivamente anche in polichemioterapia a dosi usuali di 25-50 mg/m² ogni 3-4 settimane in combinazione con altri agenti dotati di azione mielodepressiva e a dosi di 60-75 mg/m² se combinata con altri farmaci che non presentano tossicità midollare. Il dosaggio di Adriblastina deve essere ridotto in quei pazienti che presentano una compromissione della funzionalità epatica, onde evitare un aumento della tossicità globale. In linea di massima quando i livelli ematici di bilirubina si aggirano su 1,2-3 mg/100 ml e la ritenzione della bromosulfonftaleina (BSF) è del 9-15%, si raccomanda di somministrare metà della normale dose di Adriblastina. Se i livelli di bilirubinemia e la ritenzione di BSF sono ancora più elevati, si raccomanda di somministrare un quarto della normale dose. Una moderata compromissione della funzionalità renale non sembra essere un motivo per modificare le dosi raccomandate, data la bassa escrezione di Adriblastina attraverso l'emuntorio renale.

Modo di somministrazione

Adriblastina Soluzione Iniettabile non è attiva per via orale e non deve essere somministrata per via intramuscolare o intratecale. La somministrazione viene fatta per iniezione endovenosa e, nel caso di trattamento locoregionale dei tumori, per infusione endoarteriosa lenta. È opportuno eseguire la somministrazione endovenosa nell'arco di 5-10 minuti attraverso il tubolare di una fleboclisi di soluzione fisiologica in corso, dopo essersi accertati che l'ago sia perfettamente in vena. Questa tecnica riduce il pericolo di trombosi e di stravasamento perivenoso, evento che può condurre a grave cellulite o necrosi.

Una sclerosi venosa può essere osservata quando l'iniezione sia eseguita in piccoli vasi o venga ripetuta nella stessa vena.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- ipersensibilità ad altre antracicline o antracenedioni.

Uso endovenoso:

- mielosoppressione persistente
- grave insufficienza epatica
- grave insufficienza miocardica
- infarto miocardico recente
- grave aritmia
- pregresso trattamento con le massime dosi cumulative di doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e/o di altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali. Adriblastina deve essere somministrata sotto la supervisione di medici esperti nella chemioterapia antitumorale.

Prima di iniziare il trattamento con Adriblastina, i pazienti devono recuperare dalla tossicità acuta da precedente terapia citotossica (stomatite, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate).

La clearance sistemica di doxorubicina risulta ridotta nei pazienti obesi.

Funzionalità cardiaca. La cardiotoxicità è un rischio del trattamento con le antracicline che si può manifestare con eventi acuti o ritardati.

Tossicità acuta. La cardiotoxicità immediata della doxorubicina si manifesta principalmente con tachicardia sinusale e/o alterazioni del tracciato ECG, come alterazioni non specifiche del tratto ST-T. Sono stati inoltre segnalati: tachiaritmia, incluse contrazioni ventricolari premature e tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco atrioventricolare e blocco di branca. Tali effetti solitamente non anticipano il successivo manifestarsi di cardiotoxicità ritardata, hanno raramente rilevanza clinica e generalmente non determinano l'interruzione del trattamento con doxorubicina.

Tossicità ritardata. La cardiotoxicità ritardata solitamente si manifesta tardi nel corso del trattamento o entro i 2-3 mesi successivi alla fine del trattamento, ma sono stati anche segnalati eventi che si manifestano più tardi, dopo diversi mesi o anni dalla fine della terapia. La cardiomiopatia ritardata si manifesta mediante una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e/o segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio quali dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia, epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e ritmo di galoppo. Sono stati inoltre segnalati effetti subacuti come pericardite/miocardite. Lo scompenso cardiaco potenzialmente fatale rappresenta la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale.

La funzione cardiaca deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con doxorubicina e deve essere monitorata durante la terapia per minimizzare il rischio di un grave danno cardiaco. Tale rischio può essere ridotto con un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento e l'immediata sospensione della terapia al comparire del primo segno di

compromissione della funzionalità cardiaca. I metodi quantitativi indicati per il controllo regolare della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) sono il MUGA scan (multi-gated radionuclide angiography) o l'ecocardiografia. La valutazione della funzionalità cardiaca al basale con ECG e MUGA scan, o ecocardiografia, è raccomandata soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per un'aumentata cardiotossicità. La valutazione ripetuta della LVEF mediante ecocardiografia o MUGA deve essere effettuata soprattutto con dosi cumulative elevate di antracicline. La tecnica di monitoraggio utilizzata deve essere coerente durante il periodo di follow-up.

La probabilità di sviluppare scompenso cardiaco congestizio, valutata intorno all'1-2% con una dose cumulativa di 300 mg/m², aumenta lentamente fino alla dose cumulativa totale di 450-550 mg/m². Superata tale dose, il rischio di sviluppare scompenso cardiaco congestizio aumenta considerevolmente. Si raccomanda pertanto di non superare la dose cumulativa totale di 550 mg/m².

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca comprendono una malattia cardiovascolare in atto o silente, una terapia radiante precedente o concomitante sull'area mediastinica pericardica, un precedente trattamento con antracicline o antracenedioni e l'uso concomitante di medicinali che sopprimono la contrattilità cardiaca o di medicinali cardiotossici (ad es. il trastuzumab). Le antracicline, compresa la doxorubicina, non devono essere somministrate in associazione ad altri agenti cardiotossici a meno che la funzionalità cardiaca del paziente non venga attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che assumono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardiotossici, ed in particolar modo con quelli che hanno una lunga emivita come il trastuzumab, possono essere anche esposti ad un aumentato rischio di comparsa di cardiotossicità. È stato riportato che il trastuzumab ha una emivita di circa 28-38 giorni e può persistere nel sistema circolatorio fino a 27 settimane. Pertanto, se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 27 settimane dopo la fine del trattamento con trastuzumab. Se vengono utilizzate antracicline prima di questo tempo, la funzionalità cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata.

La funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata nei pazienti che assumono dosi cumulative elevate e in quelli con fattori di rischio. Tuttavia, la cardiotossicità con doxorubicina può verificarsi con dosi cumulative più basse in presenza o in assenza di fattori di rischio per la tossicità cardiaca.

Popolazione pediatrica

I bambini e gli adolescenti, in seguito a somministrazione di doxorubicina, risultano esposti ad un rischio maggiore di comparsa ritardata della cardiotossicità. In particolare quelli di sesso femminile possono essere esposti a un rischio maggiore rispetto a quelli di sesso

maschile. Si raccomanda di effettuare periodicamente esami cardiaci per monitorare tale effetto.

E' probabile che la tossicità di doxorubicina e delle altre antracicline e antracenedioni sia additiva.

Tossicità ematologica. Doxorubicina, come tutti gli altri medicinali citotossici, può indurre mielodepressione. Prima e durante ogni ciclo di terapia con doxorubicina deve essere valutato il profilo ematologico, incluso la conta differenziale dei globuli bianchi (WBC). La tossicità ematologica si manifesta prevalentemente con leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) reversibili e dose dipendenti che rappresentano le manifestazioni più comuni di tossicità acuta dose-limitante di questo medicinale. La leucopenia e la neutropenia raggiungono il nadir solitamente tra i 10 ed i 14 giorni successivi alla somministrazione del medicinale; tuttavia, la conta dei globuli bianchi/neutrofili torna generalmente ai livelli normali entro il 21° giorno. Si possono inoltre riscontrare trombocitopenia ed anemia. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave sono: febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale, o decesso.

Leucemia secondaria. Sono stati riportati casi di leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica, nei pazienti trattati con antracicline (inclusa la doxorubicina). La leucemia secondaria è più comune quando questi medicinali vengono somministrati in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, in combinazione con la radioterapia, quando i pazienti sono stati pesantemente pretrattati con farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni.

Tratto gastrointestinale. Doxorubicina induce emesi. Una mucosite/stomatite di solito compare immediatamente dopo l'inizio del trattamento e, se grave, può progredire in pochi giorni ad ulcerazioni delle mucose. Il recupero da questi eventi avversi avviene per la maggior parte dei pazienti entro la terza settimana di terapia.

Funzionalità epatica. La principale via di eliminazione di doxorubicina è rappresentata dal sistema epatobiliare. La bilirubina sierica totale deve essere valutata prima e durante il trattamento con doxorubicina. I pazienti con livelli di bilirubina elevati possono avere una clearance della doxorubicina ridotta associata ad un conseguente aumento della tossicità globale. Si raccomanda di ridurre il dosaggio in questi pazienti. I pazienti affetti da grave insufficienza epatica non devono assumere doxorubicina (vedere paragrafo 4.3).

Effetti al sito di iniezione. L'iniezione in un piccolo vaso o iniezioni precedenti effettuate nella stessa vena può determinare flebosclerosi. Il rischio di flebiti/tromboflebiti al sito di iniezione può essere minimizzato

seguendo la procedura raccomandata per la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Stravaso. Lo stravaso di doxorubicina durante l'iniezione endovenosa può determinare dolore locale, lesioni tissutali gravi (comparsa di vesciche, cellulite grave) e necrosi. Se durante la somministrazione endovenosa di doxorubicina dovessero comparire segni o sintomi di stravaso, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente.

Sindrome da lisi tumorale. Doxorubicina può determinare iperuricemia come conseguenza dell'esteso catabolismo delle purine associato alla rapida lisi delle cellule tumorali indotta dal medicinale ("sindrome da lisi tumorale"). I livelli ematici di acido urico, potassio, calcio fosfato e creatinina devono essere valutati dopo l'inizio del trattamento. L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la profilassi con allopurinolo per prevenire l'uricemia possono minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni. La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici inclusa la doxorubicina, possono determinare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono doxorubicina. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini potrebbe essere ridotta.

Altro. La doxorubicina può intensificare gli effetti tossici di altri farmaci anticancro. Sono stati riportati casi di esacerbazione della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide ed un aumento della tossicità epatica associata alla 6-mercaptopurina. Sono state inoltre riportate altre tossicità indotte da radiazioni (miocardio, mucose, pelle e fegato).

Come con altri agenti citotossici, in concomitanza con l'utilizzo di doxorubicina sono stati riportati casi di tromboflebiti e di fenomeni tromboembolici (in alcuni casi fatale), inclusa l'embolia polmonare.

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali.

Adriblastina può determinare una colorazione rossa delle urine fino a 1-2 giorni dopo la somministrazione.

In pazienti con leucemia acuta non linfocitica trattati con polichemioterapia comprendente doxorubicina e citarabina per 3 giorni consecutivi possono osservarsi ulcerazioni e necrosi del colon; tali eventi possono condurre all'exitus per emorragia o infezioni intercorrenti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La doxorubicina è un importante substrato del citocromo P450 CYP3A4 e CYP2D6 e della glicoproteina P. Sono state riportate delle reazioni clinicamente significative con gli inibitori del CYP3A4, del CYP2D6, e/o della P-gp (come il verapamil), che hanno determinato un aumento della concentrazione e dell'effetto clinico della doxorubicina. Gli induttori del CYP3A4 (ad es. il fenobarbitale, la fenitoina, l'Erba di San Giovanni) e gli induttori della glicoproteina P possono ridurre la concentrazione della doxorubicina.

L'aggiunta della ciclosporina alla doxorubicina può comportare un incremento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) sia per la doxorubicina che per il doxorubicinolo, forse dovuto ad una riduzione della clearance del farmaco precursore e ad una riduzione del metabolismo del doxorubicinolo. Dati di letteratura suggeriscono che l'aggiunta della ciclosporina alla doxorubicina causa una tossicità ematologica più intensa e prolungata rispetto a quella osservata con la sola doxorubicina. Sono stati inoltre descritti coma e attacchi epilettici associati a somministrazione concomitante di ciclosporina e doxorubicina.

Adriblastina Soluzione Iniettabile non deve essere mescolata con eparina in quanto questi farmaci presentano incompatibilità chimica ed in certe proporzioni formano un precipitato.

Adriblastina Soluzione Iniettabile viene usata anche in associazione ad altri chemioterapici antitumorali. E' possibile che gli effetti tossici si sommino a quelli degli altri farmaci soprattutto per quanto concerne gli effetti sul midollo osseo/ematologici e gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4). E' necessario monitorare la funzionalità cardiaca durante il trattamento quando doxorubicina viene somministrata in combinazione chemioterapica con altri medicinali potenzialmente cardiotossici, o con altri composti cardioattivi (ad es. i calcioantagonisti).

E' assolutamente sconsigliabile mescolare contemporaneamente più farmaci nella stessa siringa.

Il paclitaxel, quando è somministrato prima di Adriblastina, può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di doxorubicina e/o dei suoi metaboliti. Dati certi mostrano che, quando Adriblastina è somministrata prima del paclitaxel, questo effetto è minore.

Durante il trattamento concomitante con sorafenib 400 mg due volte al giorno, sono stati osservati sia degli aumenti (21% e 47%) sia nessuna modifica dell'AUC di doxorubicina. Il significato clinico di questi risultati non è noto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Adriblastina può causare infertilità nelle donne durante il trattamento. Adriblastina può causare amenorrea. L'ovulazione e le mestruazioni

sembrano tornare dopo la fine del trattamento, sebbene può verificarsi la comparsa di menopausa prematura.

Adriblastina è mutagena e può determinare un danno cromosomiale negli spermatozoi umani. L'oligospermia o l'azospermia può essere permanente; tuttavia, è stato riportato che in alcuni casi la conta degli spermatozoi torna ad essere nella norma. Questo può accadere diversi anni dalla fine del trattamento. Gli uomini che sono in trattamento con Adriblastina devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci.

Gravidanza

Studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato il potenziale embriotossico di doxorubicina. Doxorubicina, somministrata nei ratti femmina prima e durante l'accoppiamento, la gravidanza e l'allattamento, si è dimostrata tossica sia per la madre sia per il feto.

Doxorubicina, somministrata durante la gravidanza, è stata associata a danno fetale. Le pazienti che assumono doxorubicina durante la gravidanza o che rimangono incinte durante il trattamento con doxorubicina, devono essere informate circa il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

La doxorubicina è escreta nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con doxorubicina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti di doxorubicina sulla capacità di guidare o di usare macchinari non sono stati valutati sistematicamente.

4.8 Effetti indesiderati

Mielodepressione e cardiotossicità sono i due effetti collaterali di maggiore importanza (vedere paragrafo 4.4)

L'alopecia rappresenta il sintomo collaterale più frequente comparso in circa l'86% dei casi trattati. E' accompagnata da arresto della crescita della barba nel maschio, ma è reversibile al termine del trattamento.

Una stomatite può comparire dopo circa 5-10 giorni dall'inizio del trattamento; essa è caratterizzata da aree di erosione dolenti e localizzate particolarmente lungo i margini laterali della lingua ed a livello della mucosa sublinguale. La sua frequenza e gravità sono risultate maggiori con gli schemi di dosaggio che prevedono la somministrazione di Adriblastina per tre giorni consecutivi.

Le reazioni avverse riportate in associazione con la terapia con doxorubicina sono elencate qui sotto in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezione
Comune	Sepsi, setticemia
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Leucemia linfocitica acuta, leucemia mieloide acuta
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Reazione anafilattica, shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Appetito ridotto
Non nota	Disidratazione, iperuricemia
Patologie dell'occhio	
Comune	Congiuntivite
Non nota	Cheratite, lacrimazione aumentata
Patologie cardiache	
Comune	Insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia sinusale
Non nota	Blocco atrioventricolare, tachiaritmia, blocco di branca
Patologie vascolari	
Non comune	Embolia
Non nota	Shock, emorragia, tromboflebite, flebite, vampate di calore
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Infiammazione della mucosa /stomatite, diarrea, vomito, nausea, colite
Comune	Esofagite, dolore addominale
Non nota	Emorragia gastrointestinale, gastrite erosiva, colite, alterazione del colore della mucosa

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, alopecia
Comune	Orticaria, eruzione cutanea, iperpigmentazione della cute, iperpigmentazione delle unghie
Non nota	Reazione di fotosensibilità, reazione di richiamo, prurito, patologia della cute
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Cromaturia ^a
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non nota	Amenorrea, azoospermia, oligospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia, astenia, brividi
Comune	Reazione in sede di infusione
Non nota	Malessere
Esami diagnostici	
Molto comune	Frazione di eiezione ridotta, elettrocardiogramma anormale, transaminasi anormali, peso aumentato ^b
^a Per uno o due giorni dopo la somministrazione	
^b Riportato in pazienti con carcinoma mammario iniziale trattate con terapia adiuvante a base di doxorubicina (studio NSABP B-15)	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto di doxorubicina può provocare una grave mielosoppressione (soprattutto leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (soprattutto mucositi) e alterazioni cardiache acute.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici citotossici - antracicline. Codice ATC: L01DB01

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di Adriblastina e' correlato alla capacita' dell'antibiotico di legarsi al DNA e di inibire la sintesi degli acidi nucleici. Studi effettuati su

colture cellulari hanno dimostrato la rapida penetrazione dell'antibiotico nell'interno della cellula e la sua prevalente localizzazione a livello della cromatina perinucleolare. E' stata anche messa in evidenza una rapida inibizione della sintesi degli acidi nucleici e della attivita' mitotica e la comparsa di aberrazioni cromosomiche. Studi effettuati su animali hanno evidenziato che Adriblastina e' attiva su numerosi tumori sperimentali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi farmacocinetici con Adriblastina marcata, somministrata per via endovenosa, hanno evidenziato una rapida riduzione dei livelli plasmatici del farmaco accompagnata tuttavia, da una lenta escrezione urinaria e biliare, che e' attribuibile ad una estesa distribuzione nei tessuti. L'eliminazione urinaria determinata con metodi fluorimetrici e' in 5 giorni pari a circa il 5% della dose somministrata, l'escrezione biliare, che rappresenta la maggiore via di eliminazione, e' in 7 giorni pari al 40-50% della dose somministrata. Una diminuita funzionalita' epatica determina una piu'lenta escrezione del farmaco e conseguentemente comporta accumulo dello stesso nel plasma e nei tessuti. Adriblastina non supera la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} nel topo per via E.V. e' di 15,99 mg/kg; per via I.P. e' di 8,5 mg/kg e per os e' superiore a 750 mg/kg. La tossicita' cronica e' stata studiata nel coniglio e nel cane a dosi pari a 0,125-0,250-0,500 mg/kg/die. Adriblastina somministrata E.V. per 3 mesi a dosi giornaliere di 0,125 mg/kg in entrambe le specie non ha causato mortalita' ne' altre manifestazioni tossiche morfologiche e funzionali. Alla dose di 0,250 mg/kg/die sono apparsi segni di tossicita' nel coniglio, mentre nei cani la mortalita' ha raggiunto il 30%. Alla dose di 0,5 mg/kg/die il 40% dei conigli trattati e' morto entro due mesi ed il 100% dei cani entro 10 giorni. Le lesioni tossiche sono state riscontrate a livello della mucosa gastrointestinale, del quadro emopoietico e dei testicoli in entrambe le specie, dei reni nel coniglio e della cute nel cane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico per pH 3

6.2 Incompatibilità

Adriblastina non deve essere mescolata con eparina in quanto questi farmaci presentano incompatibilita' chimica ed in certe proporzioni formano un precipitato.

La doxorubicina non deve essere mescolata con il fluorouracile (ad es. nella stessa sacca di infusione EV o al sito Y di una linea di infusione EV) poichè è stato riportato che questi medicinali sono incompatibili fino al punto che possono formare un precipitato. Se è necessaria una terapia concomitante con doxorubicina e fluorouracile, si raccomanda che la linea EV venga lavata tra un'infusione e l'altra di questi medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La soluzione per iniezione, conservata in frigorifero, può presentarsi sotto forma di gel. Tale prodotto gelificato, trascorse 2 o al massimo 4 ore a temperatura ambiente controllata (15-25°C), si presenterà nuovamente come soluzione da leggermente viscosa a molto fluida.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione Iniettabile per Uso Endovenoso 10 mg/5 ml e 50 mg/25 ml, flacone di vetro con tappo in gomma e ghiera in alluminio.

Soluzione Iniettabile per Uso Endovenoso 200 mg/100 ml flacone in polipropilene con tappo in gomma e ghiera in alluminio.

1 flacone da 10 mg/ 5 ml di Soluzione Iniettabile per Uso Endovenoso
1 flacone da 50 mg/25 ml di Soluzione Iniettabile per Uso Endovenoso
1 flacone da 200 mg/100 ml di Soluzione Iniettabile per Uso Endovenoso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Adriblastina deve essere somministrata solo per via endovenosa attraverso il tubolare di una fleboclisi di soluzione fisiologica.
Vedere paragrafo 4.2.

Scartare la soluzione non usata.

Si raccomanda di seguire le seguenti misure di sicurezza, valide per tutti gli agenti antineoplastici:

- il personale dovrebbe essere addestrato alla buona tecnica di ricostituzione e di manipolazione;
- il personale in stato di gravidanza deve essere escluso da tali compiti;
- il personale che manipola il farmaco dovrebbe vestire indumenti protettivi: occhiali, camici, maschere e guanti "usa e getta";
- andrebbe individuata una zona specifica dove ricostituire il farmaco (preferibilmente dotata di un sistema a flusso laminare verticale); la superficie di lavoro andrebbe protetta con una carta assorbente, col fondo plastificato;
- tutti gli articoli usati per la ricostituzione, la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovrebbero essere posti in sacchi a perdere per rifiuti ad alto rischio, per l'incenerimento ad elevate temperature;
- in caso di contatto accidentale del farmaco con la cute o con gli occhi, detergere immediatamente e in abbondanza la cute con acqua e sapone e gli occhi con una soluzione di bicarbonato di sodio. Seguire il decorso con controlli accurati da parte dello specialista;

- in caso di contaminazione accidentale di oggetti con il farmaco, immergerli in una soluzione di sodio ipoclorito all'1% e poi sciacquarli abbondantemente con acqua;
- i materiali per la pulizia devono essere eliminati come precedentemente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ADRIBLASTINA 10 mg/5 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO: 1 flaconcino 5 ml - AIC: 022393058
ADRIBLASTINA 50 mg/25 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO
1 flaconcino 25 ml - AIC: 022393060
ADRIBLASTINA 200 mg/100 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO
1 flaconcino -100 ml AIC: 022393084

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADRIBLASTINA 10 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile
ADRIBLASTINA 50 mg Polvere per Soluzione Iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADRIBLASTINA 10 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione

Iniettabile

1 flaconcino da 10 mg contiene:

Principio attivo: doxorubicina cloridrato 10 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: metil- paraidrossibenzoato

ADRIBLASTINA 50 mg Polvere per Soluzione Iniettabile

1 flaconcino da 50 mg contiene:

Principio attivo: doxorubicina cloridrato 50 mg.

Eccipiente(†) con effetti noti: **metil-**

paraidrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

ADRIBLASTINA 10 mg: polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADRIBLASTINA 50 mg: polvere per soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adriblastina ha dato risultati positivi inducendo regressione in varie malattie neoplastiche quali: carcinoma della mammella, del polmone, della vescica, della tiroide, dell'ovaio; osteosarcoma e sarcoma dei tessuti molli, linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, neuroblastoma, tumore di Wilms, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloblastica acuta. Adriblastina ha dato risultati positivi nei tumori superficiali della vescica, quando somministrata per via endovescicale, sia dopo resezione transuretrale (trattamento precauzionale), sia a scopo terapeutico.

Risultati positivi si sono ottenuti anche in altri tipi di tumori solidi, ma lo studio è ancora troppo limitato per giustificare indicazioni specifiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Via endovenosa: quando Adriblastina è impiegata come unico agente antitumorale la dose

consigliata negli adulti è di 60-75 mg/m² di superficie corporea da somministrarsi per iniezione

E.V. a intervalli di 21 gg. compatibilmente con le condizioni ematomidollari. La dose inferiore (60 mg/m²) è raccomandata per i pazienti con riserve midollari ridotte dovute ad età avanzata,

Agenzia Italiana del Farmaco

terapie precedenti, o infiltrazione neoplastica midollare. La dose di 60-75 mg/m² può essere somministrata in una unica iniezione o suddivisa in 2-3 gg. consecutivi. Specialmente per l'età pediatrica è stata suggerita una posologia alternativa di 30 mg/m²/die E.V. per tre gg. consecutivi; tale ciclo è da ripetersi ogni 4 settimane. La dose cumulativa di Adriblastina per via E.V., indipendentemente dallo schema di somministrazione, non deve superare i 550 mg/m² di superficie corporea (vedere paragrafo 4.4). Adriblastina è attualmente impiegata estensivamente anche in polichemioterapia a dosi usuali di 25-50 mg/m² ogni 3-4 settimane in combinazione con altri agenti dotati di azione mielodepressiva e a dosi di 60-75 mg/m² se combinata con altri farmaci che non presentano tossicità midollare. Il dosaggio di Adriblastina deve essere ridotto in quei pazienti che presentano una compromissione della funzionalità epatica, onde evitare un aumento della tossicità globale. In linea di massima quando i livelli ematici di bilirubina si aggirano su 1,2-3 mg/100ml e la ritenzione della bromosulfonftaleina è del 9-15% si raccomanda di somministrare metà della normale dose di Adriblastina. Se i livelli di bilirubinemia sono ancora più elevati, si raccomanda di somministrare un quarto della normale dose. Una moderata compromissione della funzione renale non sembra essere un motivo per modificare le dosi raccomandate, data la bassa escrezione di Adriblastina attraverso l'emuntorio renale.

Via endovesicale: la dose consigliata per il trattamento topico endovesicale è di 30-50 mg per instillazione, da somministrarsi ad intervalli variabili da una settimana ad un mese. A seconda che si tratti di un trattamento precauzionale o terapeutico, il ritmo di somministrazione e la durata del trattamento dovranno essere di volta in volta stabiliti dal medico.

Le limitazioni relative al trattamento con Adriblastina per via endovenosa non sono valide per la somministrazione per via endovesicale, in quanto l'assorbimento e il passaggio del farmaco nella circolazione generale sono molto limitati.

Modo di somministrazione

Via endovenosa: Adriblastina non è attiva per via orale e non deve essere somministrata per via intramuscolare o intratecale. La somministrazione viene fatta per iniezione endovenosa e, nel caso di trattamento locoregionale dei tumori, per infusione endoarteriosa lenta, o per via topica endovesicale per mezzo di catetere. Adriblastina si scioglie completamente e rapidamente sia in acqua che in soluzione fisiologica salina. Quest'ultima è preferibile perché permette di ottenere una soluzione isotonica notoriamente meglio tollerata. È opportuno eseguire la somministrazione endovenosa nell'arco di 5-10 minuti attraverso il tubolare di una fleboclisi di soluzione fisiologica in corso, dopo essersi accertati che l'ago sia perfettamente in vena. Questa tecnica riduce il pericolo di trombosi e di stravasamento perivenoso, evento che può condurre a grave cellulite o necrosi. Una sclerosi venosa può essere osservata quando l'iniezione sia eseguita in piccoli vasi o venga ripetuta in vena. Questa tecnica riduce il pericolo di fuoriuscita del farmaco ed assicura il lavaggio della vena al termine della somministrazione.

Via endovesicale: La somministrazione endovesicale non è adatta per il trattamento di tumori invasivi che hanno infiltrato lo strato muscolare della parete vescicale.

Per il trattamento endovesicale si suggerisce di somministrare il farmaco alla concentrazione di 1 mg/ml. Il farmaco deve essere infuso utilizzando un catetere e trattenuto all'interno della vescica per 1-2 ore. Durante l'infusione il paziente deve essere ruotato in modo da aumentare la superficie di contatto della mucosa della vescica e della pelvi con la soluzione. Al fine di evitare un'eccessiva diluizione con le urine, si deve dare istruzione al paziente di non bere alcun liquido nelle 12 ore che precedono l'infusione e di svuotare la vescica alla fine dell'infusione.

4.3 Controindicazioni

- **I**persensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- Ipersensibilità ad altre antracicline o antracenedioni.

Uso endovenoso:

- mielosoppressione persistente
- grave insufficienza epatica
- grave insufficienza miocardica
- infarto miocardico recente
- aritmie gravi
- pregresso trattamento con le massime dosi cumulative di doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e/o di altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4)

Uso endovescicale

- infezioni delle vie urinarie
- infiammazione della vescica
- ematuria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali. Adriblastina deve essere somministrata sotto la supervisione di medici esperti nella chemioterapia antitumorale.

Prima di iniziare il trattamento con Adriblastina, i pazienti devono recuperare dalla tossicità acuta da precedente terapia citotossica (stomatite, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate).

La clearance sistemica di doxorubicina risulta ridotta nei pazienti obesi.

Funzionalità cardiaca. La cardiotoxicità è un rischio del trattamento con le antracicline che si può manifestare con eventi acuti o ritardati.

Tossicità acuta. La cardiotoxicità immediata della doxorubicina si manifesta principalmente con tachicardia sinusale e/o alterazioni del tracciato ECG, come alterazioni non specifiche del tratto ST-T. Sono stati inoltre segnalati: tachiaritmia, incluse contrazioni ventricolari premature e tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco atrioventricolare e blocco di branca. Tali effetti solitamente non anticipano il successivo manifestarsi di cardiotoxicità ritardata, hanno raramente rilevanza clinica e generalmente non determinano l'interruzione del trattamento con doxorubicina.

Tossicità ritardata. La cardiotoxicità ritardata solitamente si manifesta tardi nel corso del trattamento o entro i 2-3 mesi successivi alla fine del trattamento, ma sono stati anche segnalati eventi che si manifestano più tardi, dopo diversi mesi o anni dalla fine della terapia. La cardiomiopatia ritardata si manifesta mediante una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e/o segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio quali dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia, epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e ritmo di galoppo. Sono stati inoltre segnalati effetti subacuti come pericardite/miocardite. Lo scompenso cardiaco potenzialmente fatale rappresenta la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale.

La funzione cardiaca deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con doxorubicina e deve essere monitorata durante la terapia per minimizzare il rischio di un grave danno cardiaco. Tale rischio può essere ridotto con un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento e l'immediata sospensione della terapia al comparire del primo segno di compromissione della funzionalità cardiaca. I metodi quantitativi indicati per il controllo regolare della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) sono il MUGA scan (multi-gated radionuclide angiography) o l'ecocardiografia. La valutazione della funzionalità cardiaca al basale con ECG e MUGA scan, o

ecocardiografia, è raccomandata soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per un'umentata cardiotossicità. La valutazione ripetuta della LVEF mediante ecocardiografia o MUGA deve essere effettuata soprattutto con dosi cumulative elevate di antracicline. La tecnica di monitoraggio utilizzata deve essere coerente durante il periodo di follow-up.

La probabilità di sviluppare scompenso cardiaco congestizio, valutata intorno all'1-2% con una dose cumulativa di 300 mg/m², aumenta lentamente fino alla dose cumulativa totale di 450-550 mg/m². Superata tale dose, il rischio di sviluppare scompenso cardiaco congestizio aumenta considerevolmente. Si raccomanda pertanto di non superare la dose cumulativa totale di 550 mg/m².

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca comprendono una malattia cardiovascolare in atto o silente, una terapia radiante precedente o concomitante sull'area mediastinica pericardica, un precedente trattamento con antracicline o antracenedioni e l'uso concomitante di medicinali che sopprimono la contrattilità cardiaca o di medicinali cardiotossici (ad es. il trastuzumab). Le antracicline, compresa la doxorubicina, non devono essere somministrate in associazione ad altri agenti cardiotossici a meno che la funzionalità cardiaca del paziente non venga attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che assumono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardiotossici, ed in particolar modo con quelli che hanno una lunga emivita come il trastuzumab, possono essere anche esposti ad un aumentato rischio di comparsa di cardiotossicità. È stato riportato che il trastuzumab ha una emivita di circa 28-38 giorni e può persistere nel sistema circolatorio fino a 27 settimane. Pertanto, se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 27 settimane dopo la fine del trattamento con trastuzumab. Se vengono utilizzate antracicline prima di questo tempo, la funzionalità cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata.

La funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata nei pazienti che assumono dosi cumulative elevate e in quelli con fattori di rischio. Tuttavia, la cardiotossicità con doxorubicina può verificarsi con dosi cumulative più basse in presenza o in assenza di fattori di rischio per la tossicità cardiaca.

Popolazione pediatrica

I bambini e gli adolescenti, in seguito a somministrazione di doxorubicina, risultano esposti ad un rischio maggiore di comparsa ritardata della cardiotossicità. In particolare, quelli di sesso femminile possono essere esposti a un rischio maggiore rispetto a quelli di sesso maschile. Si raccomanda di effettuare periodicamente esami cardiaci per monitorare tale effetto.

È probabile che la tossicità di doxorubicina e delle altre antracicline e antracenedioni sia additiva.

Tossicità ematologica. Doxorubicina, come tutti gli altri medicinali citotossici, può indurre mielodepressione. Prima e durante ogni ciclo di terapia con doxorubicina deve essere valutato il profilo ematologico, incluso la conta differenziale dei globuli bianchi (WBC). La tossicità ematologica si manifesta prevalentemente con leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) reversibili e dose dipendenti che rappresentano le manifestazioni più comuni di tossicità acuta dose-limitante di questo medicinale. La leucopenia e la neutropenia raggiungono il nadir solitamente tra i 10 ed i 14 giorni successivi alla somministrazione del medicinale; tuttavia, la conta dei globuli bianchi/neutrofili torna generalmente ai livelli normali entro il 21° giorno. Si possono inoltre riscontrare trombocitopenia ed anemia. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave sono: febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale, o decesso.

Leucemia secondaria. Sono stati riportati casi di leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica, nei pazienti trattati con antracicline (inclusa la doxorubicina). La leucemia secondaria è più comune quando questi medicinali vengono somministrati in combinazione con

agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, in combinazione con la radioterapia, quando i pazienti sono stati pesantemente pretrattati con farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni.

Tratto gastrointestinale. Doxorubicina induce emesi. Una mucosite/stomatite di solito compare immediatamente dopo l'inizio del trattamento e, se grave, può progredire in pochi giorni ad ulcerazioni delle mucose. Il recupero da questi eventi avversi avviene per la maggior parte dei pazienti entro la terza settimana di terapia.

Funzionalità epatica. La principale via di eliminazione di doxorubicina è rappresentata dal sistema epatobiliare. La bilirubina sierica totale deve essere valutata prima e durante il trattamento con doxorubicina. I pazienti con livelli di bilirubina elevati possono avere una clearance della doxorubicina ridotta associata ad un conseguente aumento della tossicità globale. Si raccomanda di ridurre il dosaggio in questi pazienti. I pazienti affetti da grave insufficienza epatica non devono assumere doxorubicina (vedere paragrafo 4.3).

Effetti al sito di iniezione. L'iniezione in un piccolo vaso o iniezioni precedenti effettuate nella stessa vena può determinare flebosclerosi. Il rischio di flebiti/tromboflebiti al sito di iniezione può essere minimizzato seguendo la procedura raccomandata per la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Stravaso. Lo stravaso di doxorubicina durante l'iniezione endovenosa può determinare dolore locale, lesioni tissutali gravi (comparsa di vesciche, cellulite grave) e necrosi. Se durante la somministrazione endovenosa di doxorubicina dovessero comparire segni o sintomi di stravaso, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente.

Sindrome da lisi tumorale. Doxorubicina può determinare iperuricemia come conseguenza dell'esteso catabolismo delle purine associato alla rapida lisi delle cellule tumorali indotta dal medicinale ("sindrome da lisi tumorale"). I livelli ematici di acido urico, potassio, calcio fosfato e creatinina devono essere valutati dopo l'inizio del trattamento. L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la profilassi con allopurinolo per prevenire l'uricemia possono minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni. La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici inclusa la doxorubicina, possono determinare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono doxorubicina. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini potrebbe essere ridotta.

Altro. La doxorubicina può intensificare gli effetti tossici di altri farmaci anticancro. Sono stati riportati casi di esacerbazione della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide ed un aumento della tossicità epatica associata alla 6-mercaptopurina. Sono state inoltre riportate altre tossicità indotte da radiazioni (miocardio, mucose, pelle e fegato).

Come con altri agenti citotossici, in concomitanza con l'utilizzo di doxorubicina sono stati riportati casi di tromboflebiti e di fenomeni tromboembolici (in alcuni casi fatale), inclusa l'embolia polmonare.

Uso endovescicale

Particolare attenzione deve essere posta quando il trattamento con Adriblastina viene effettuato per via endovescicale. La somministrazione di doxorubicina per via endovescicale può determinare la comparsa di sintomi di cistite chimica (i.e. disuria, poliuria, nicturia, stranguria,

ematuria, fastidio vescicale, necrosi della parete vescicale) e compressione vescicale. Si richiede di prestare particolare attenzione ai problemi legati alla cateterizzazione (come l'ostruzione uretrale causata da grossi tumori). Si raccomanda un lavaggio accurato delle regioni periuretrali sia durante la somministrazione, sia immediatamente dopo l'evacuazione della soluzione medicata dalla vescica.

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali.

Adriblastina può determinare una colorazione rossa delle urine fino a 1-2 giorni dopo la somministrazione.

In pazienti con leucemia acuta non linfocitica trattati con polichemioterapia comprendente doxorubicina e citarabina per 3 giorni consecutivi, possono osservarsi ulcerazioni e necrosi del colon; tali eventi possono condurre all'exitus per emorragia o infezioni intercorrenti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Adriblastina contiene metil-paraidrossibenzoato. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La doxorubicina è un importante substrato del citocromo P450 CYP3A4 e CYP2D6 e della glicoproteina P. Sono state riportate delle reazioni clinicamente significative con gli inibitori del CYP3A4, del CYP2D6, e/o della P-gp (come il verapamil), che hanno determinato un aumento della concentrazione e dell'effetto clinico della doxorubicina. Gli induttori del CYP3A4 (ad es. il fenobarbitale, la fenitoina, l'Erba di San Giovanni) e gli induttori della glicoproteina P possono ridurre la concentrazione della doxorubicina.

L'aggiunta della ciclosporina alla doxorubicina può comportare un incremento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) sia per la doxorubicina che per il doxorubicinolo, forse dovuto ad una riduzione della clearance del farmaco precursore e ad una riduzione del metabolismo del doxorubicinolo. Dati di letteratura suggeriscono che l'aggiunta della ciclosporina alla doxorubicina causa una tossicità ematologica più intensa e prolungata rispetto a quella osservata con la sola doxorubicina. Sono stati inoltre descritti coma e attacchi epilettici associati a somministrazione concomitante di ciclosporina e doxorubicina.

Adriblastina non deve essere mescolata con eparina in quanto questi farmaci presentano incompatibilità chimica ed in certe proporzioni formano un precipitato.

Adriblastina viene usata anche in associazione ad altri chemioterapici antitumorali. È possibile che gli effetti tossici si sommino a quelli degli altri farmaci soprattutto per quanto concerne gli effetti sul midollo osseo/ematologici e gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4). È necessario monitorare la funzionalità cardiaca durante il trattamento quando doxorubicina viene somministrata in combinazione chemioterapica con altri medicinali potenzialmente cardiotossici, o con altri composti cardioattivi (ad es. i calcioantagonisti). È assolutamente sconsigliabile mescolare contemporaneamente più farmaci nella stessa siringa.

Il paclitaxel, quando è somministrato prima di Adriblastina, può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di doxorubicina e/o dei suoi metaboliti. Dati certi mostrano che,

quando Adriblastina è somministrata prima del paclitaxel, questo effetto è minore.

Durante il trattamento concomitante con sorafenib 400 mg due volte al giorno, sono stati osservati sia degli aumenti (21% e 47%) sia nessuna modifica dell'AUC di doxorubicina. Il significato clinico di questi risultati non è noto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Adriblastina può causare infertilità nelle donne durante il trattamento. Adriblastina può causare amenorrea. L'ovulazione e le mestruazioni sembrano tornare dopo la fine del trattamento, sebbene può verificarsi la comparsa di menopausa prematura.

Adriblastina è mutagena e può determinare un danno cromosomiale negli spermatozoi umani. L'oligospermia o l'azospermia può essere permanente; tuttavia, è stato riportato che in alcuni casi la conta degli spermatozoi torna ad essere nella norma. Questo può accadere diversi anni dalla fine del trattamento. Gli uomini che sono in trattamento con Adriblastina devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci.

Gravidanza

Studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato il potenziale embriotossico di doxorubicina. Doxorubicina, somministrata nei ratti femmina prima e durante l'accoppiamento, la gravidanza e l'allattamento, si è dimostrata tossica sia per la madre sia per il feto.

Doxorubicina, somministrata durante la gravidanza, è stata associata a danno fetale. Le pazienti che assumono doxorubicina durante la gravidanza o che rimangono incinte durante il trattamento con doxorubicina, devono essere informate circa il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

La doxorubicina è escreta nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con doxorubicina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti di doxorubicina sulla capacità di guidare o di usare macchinari non sono stati valutati sistematicamente.

4.8 Effetti indesiderati

Mielodepressione e cardiotoxicità sono i due effetti collaterali di maggiore importanza (vedere paragrafo 4.4)

L'alopecia rappresenta il sintomo collaterale più frequente comparando in circa l'86% dei casi trattati. È accompagnata da arresto della crescita della barba nel maschio, ma è reversibile al termine del trattamento.

Una stomatite può comparire dopo circa 5-10 giorni dall'inizio del trattamento; essa è caratterizzata da aree di erosione dolenti e localizzate particolarmente lungo i margini laterali della lingua ed a livello della mucosa sublinguale. La sua frequenza e gravità sono risultate maggiori con gli schemi di dosaggio che prevedono la somministrazione di Adriblastina per tre giorni consecutivi.

Durante la somministrazione per via endovesicale, possono comparire ematuria, bruciori vescicali e uretrali, disuria, stranguria, pollachiuria. Questi sintomi sono in genere di modesta entità e di breve durata.

Se durante la somministrazione Adriblastina fuoriesce dalla vena, ciò comporta gravi lesioni tissutali fino alla necrosi. Una sclerosi venosa è stata osservata specialmente quando vengono utilizzati piccoli vasi o quando la stessa vena sia impiegata per somministrazioni ripetute (vedere paragrafo 4.2).

Le reazioni avverse riportate in associazione con la terapia con doxorubicina sono elencate qui sotto in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezione
Comune	Sepsi, setticemia
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Leucemia linfocitica acuta, leucemia mieloide acuta
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Reazione anafilattica, shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Appetito ridotto
Non nota	Disidratazione, iperuricemia
Patologie dell'occhio	
Comune	Congiuntivite
Non nota	Cheratite, lacrimazione aumentata
Patologie cardiache	
Comune	Insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia sinusale
Non nota	Blocco atrioventricolare, tachiaritmia, blocco di branca
Patologie vascolari	
Non comune	Embolia
Non nota	Shock, emorragia, tromboflebite, flebite, vampate di calore
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Infiammazione della mucosa/stomatite, diarrea, vomito, nausea, colite
Comune	Esofagite, dolore addominale
Non nota	Emorragia gastrointestinale, gastrite erosiva, colite, alterazione del colore della mucosa

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare, alopecia
Comune	Orticaria, eruzione cutanea, iperpigmentazione della cute, iperpigmentazione delle unghie
Non nota	Reazione di fotosensibilità, reazioni di richiamo, prurito, patologia della cute
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Cromaturia ^a
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non nota	Amenorrea, azoospermia, oligospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia, astenia, brividi
Comune	Reazione in sede di infusione
Non nota	Malessere
Esami diagnostici	
Molto comune	Frazione di eiezione ridotta, elettrocardiogramma anormale, transaminasi anormali, peso aumentato ^b
^a Per uno o due giorni dopo la somministrazione	
^b Riportato in pazienti con carcinoma mammario iniziale trattate con terapia adiuvante a base di doxorubicina (studio NSABP B-15)	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto di doxorubicina può provocare una grave mielosoppressione (soprattutto leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (soprattutto mucositi) e alterazioni cardiache acute.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici citotossici – antracicline. Codice ATC: L01DB01

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di Adriblastina è correlato alla capacità dell'antibiotico di legarsi al DNA e di inibire la sintesi degli acidi nucleici. Studi effettuati su colture cellulari hanno dimostrato la rapida penetrazione dell'antibiotico nell'interno della cellula e la sua prevalente localizzazione a livello della cromatina perinucleolare. È stata anche messa in evidenza una rapida inibizione della sintesi degli acidi nucleici e dell'attività mitotica e la comparsa di aberrazioni cromosomiche. Studi effettuati su animali hanno evidenziato che Adriblastina è attiva su numerosi tumori sperimentali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi farmacocinetici con Adriblastina marcata, somministrata per via endovenosa, hanno evidenziato una rapida riduzione dei livelli plasmatici del farmaco accompagnata tuttavia, da una lenta escrezione urinaria e biliare, che è attribuibile ad una estesa distribuzione nei tessuti. L'eliminazione urinaria determinata con metodi fluorimetrici è in 5 giorni pari a circa il 5% della dose somministrata, l'escrezione biliare, che rappresenta la maggiore via di eliminazione, è in 7 giorni pari al 40-50% della dose somministrata. Una diminuita funzionalità epatica determina una più lenta escrezione del farmaco e conseguentemente comporta accumulo dello stesso nel plasma e nei tessuti.

Adriblastina non supera la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel topo per via E.V. è di 15,99 mg/kg; per via I.P. è di 8,5 mg/kg e per os è superiore a 750 mg/kg. La tossicità cronica è stata studiata nel coniglio e nel cane a dosi pari a 0,125-0,250-0,500 mg/kg/die. Adriblastina somministrata E.V. per 3 mesi a dosi giornaliere di 0,125 mg/kg in entrambe le specie non ha causato mortalità né altre manifestazioni tossiche morfologiche e funzionali. Alla dose di 0,250 mg/kg/die sono apparsi segni di tossicità nel coniglio, mentre nei cani la mortalità ha raggiunto il 30%. Alla dose di 0,5 mg/kg/die il 40% dei conigli trattati è morto entro due mesi ed il 100% dei cani entro 10 giorni. Le lesioni tossiche sono state riscontrate a livello della mucosa gastrointestinale, del quadro emopoietico e dei testicoli in entrambe le specie, e dei reni nel coniglio e della cute nel cane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ADRIBLASTINA 10 mg: **metil-paraidrossibenzoato**,

lattosio Solvente: soluzione fisiologica salina

ADRIBLASTINA 50 mg: **metil-paraidrossibenzoato**, lattosio.

6.2 Incompatibilità

Adriblastina non deve essere mescolata con eparina in quanto questi farmaci presentano incompatibilità chimica ed in certe proporzioni formano un precipitato.

La doxorubicina non deve essere mescolata con il fluorouracile (ad es. nella stessa sacca di infusione EV o al sito Y di una linea di infusione EV) poiché è stato riportato che questi medicinali sono incompatibili fino al punto che possono formare un precipitato. Se è necessaria una terapia concomitante con doxorubicina e fluorouracile, si raccomanda che la linea EV venga lavata tra un'infusione e l'altra di questi medicinali.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

Dopo ricostituzione, la stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è di 24 ore a temperatura ambiente, oppure di 48 ore in frigorifero.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni d'uso sono sotto responsabilità dell'utilizzatore e non si dovrebbero normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non pertinente.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro con tappo in gomma e ghiera di alluminio. Fiala in vetro neutro.

Flaconcino polvere da 10 mg + fiala solvente da 5ml.

Flaconcino polvere da 50 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La somministrazione per via endovenosa deve essere effettuata attraverso il tubolare di una fleboclisi di soluzione fisiologica.

Si raccomanda di seguire le seguenti misure di sicurezza, valide per tutti gli agenti antineoplastici:

- il personale dovrebbe essere addestrato alla buona tecnica di ricostituzione e di manipolazione;
- il personale in stato di gravidanza deve essere escluso da tali compiti;
- il personale che manipola il farmaco dovrebbe vestire indumenti protettivi: occhiali, camici, maschere e guanti "usa e getta";
- andrebbe individuata una zona specifica dove ricostituire il farmaco (preferibilmente dotata di un sistema a flusso laminare verticale); la superficie di lavoro andrebbe protetta con una carta assorbente, col fondo plastificato;
- tutti gli articoli usati per la ricostituzione, la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovrebbero essere posti in sacchi a perdere per rifiuti ad alto rischio, per l'incenerimento ad elevate temperature;
- in caso di contatto accidentale del farmaco con la cute o con gli occhi, detergere immediatamente e in abbondanza la cute con acqua e sapone e gli occhi con una soluzione di bicarbonato di sodio. Seguire il decorso con controlli accurati da parte dello specialista;
- in caso di contaminazione accidentale di oggetti con il farmaco, immergerli in una soluzione di sodio ipoclorito all'1% e poi sciacquarli abbondantemente con acqua;
- i materiali per la pulizia devono essere eliminati come precedentemente indicato (Vedere paragrafo 4.2).

Il materiale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
via Isonzo, 71-04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ADRIBLASTINA 10 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile: 1 Flaoncino polvere da 10 mg + 1 fiala solvente da 5 ml - AIC 022393033

ADRIBLASTINA 50 mg Polvere per Soluzione Iniettabile: 1 Flaoncino polvere da 50 mg - AIC 022393045

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco