

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doxorubicina Mylan 2 mg/mL polvere per concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione ricostituita contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato.

#### flaconcino da 10 mg:

Ogni flaconcino contiene 10 mg di doxorubicina cloridrato per la ricostituzione in 5 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio (0,9%).

#### flaconcino da 50 mg:

Ogni flaconcino contiene 50 mg di doxorubicina cloridrato per la ricostituzione in 25 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio (0,9%).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata o aggregato compatto di colore rosso arancione.  
pH (della soluzione ricostituita) = 4,5 - 6,5

L'osmolalità della soluzione ricostituita è tra 240 e 370 mOsmol/kg.

L'aspetto della soluzione ricostituita è una soluzione rossa limpida.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Tumore del polmone a piccole cellule (SCLC)
- Carcinoma mammario
- Carcinoma ovarico ricorrente
- Profilassi intravesicale delle recidive del carcinoma superficiale della vescica in seguito a resezione transureterale (TUR)
- Trattamento sistemico del carcinoma della vescica avanzato locale o metastatizzato
- Terapia neoadiuvante e adiuvante dell'osteosarcoma
- Sarcoma avanzato dei tessuti molli nell'adulto
- Sarcoma di Ewing
- Linfoma di Hodgkin
- Linfoma non-Hodgkin ad alta malignità
- Terapia di introduzione e consolidamento nella leucemia linfatica acuta
- Leucemia mieloblastica acuta
- Mieloma multiplo avanzato

- Carcinoma endometriale avanzato o ricorrente
- Tumore di Wilms (in varianti ad alta malignità allo stadio II, tutti gli stadi avanzati [III – IV])
- Tumore della tiroide papillare/follicolare avanzato
- Tumore della tiroide anaplastico
- Neuroblastoma avanzato

La doxorubicina è usata frequentemente in regimi di chemioterapia in combinazione con altri farmaci citotossici.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Doxorubicina Mylan deve essere somministrata solo sotto la supervisione di un medico qualificato con esperienza comprovata nella terapia citotossica. Inoltre i pazienti devono essere monitorati attentamente e frequentemente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

A causa del rischio di cardiomiopatia fatale, i rischi e i benefici per il singolo paziente devono essere soppesati prima di ogni applicazione.

Doxorubicina è esclusivamente per uso endovenoso o intravescicale.

### **Somministrazione endovenosa:**

Doxorubicina può essere somministrata per via endovenosa come bolo in pochi minuti oppure come infusione breve per circa un'ora o ancora come infusione continua per fino a 24 ore (vedere anche paragrafo 6.3). In monoterapia la dose può anche essere divisa e somministrata nel corso di 2-3 giorni consecutivi. La soluzione viene somministrata attraverso il tubicino di infusione endovenosa libera di scorrere con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) oppure con una soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) in 2-15 minuti. Questa tecnica minimizza il rischio di tromboflebiti o stravasii perivenosi, che possono portare a cellulite locale severa, vescicolazione e necrosi del tessuto. Non si raccomanda un'iniezione endovenosa diretta a causa del rischio di stravasio, che può verificarsi anche in presenza di ritorno di sangue adeguato dopo l'aspirazione con l'ago (vedere anche paragrafo 6.6).

La dose di doxorubicina dipende dai regimi di somministrazione, dallo stato generale e dal trattamento precedente del paziente. La programmazione delle dosi della somministrazione di doxorubicina può variare a seconda dell'indicazione (tumori solidi o leucemia acuta) e a seconda del suo uso nel regime di trattamento specifico (come agente singolo o in combinazione con altri agenti citotossici o come parte di procedure multidisciplinari che includono una combinazione di chemioterapia, procedura chirurgica e radioterapia, e trattamento ormonale).

*Monoterapia:* la dose è abitualmente calcolata sulla base della superficie corporea ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). In base a ciò si raccomanda una dose di  $60\text{-}75 \text{ mg}/\text{m}^2$  di superficie corporea ogni tre settimane quando doxorubicina è usata come agente singolo.

*Regime di combinazione:* Quando doxorubicina cloridrato viene somministrata in combinazione con altri agenti antitumorali con tossicità che si sovrappone, quali ciclofosfamide e.v. ad alta dose o composti correlati delle antracicline come daunorubicina, idarubicina e/o epirubicina, la dose di doxorubicina deve essere ridotta a  $30\text{-}60 \text{ mg}/\text{m}^2$  ogni 3-4 settimane.

Nei pazienti che non possono ricevere la dose completa (per es., in caso di immunosoppressione, età avanzata) una dose alternativa è di  $15\text{-}20 \text{ mg}/\text{m}^2$  di superficie corporea alla settimana.

Per evitare la **cardiomiopatia**, si raccomanda che la dose cumulativa totale di doxorubicina nel corso della vita (inclusi farmaci correlati come la daunorubicina) non superi i 450-550mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

Nei i pazienti con cardiopatia concomitante, che ricevono una irradiazione mediastinica e/o cardiaca prima del trattamento con farmaci alchilanti, o sottoposti a trattamento concomitante con agenti potenzialmente cardiotossici, e nei pazienti ad alto rischio (con ipertensione arteriosa da > 5 anni, con danno coronarico, valvolare o miocardico pregresso, età superiore a 70 anni), non deve essere superata la dose totale massima di 400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea e deve essere monitorata la funzione cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Nei casi di funzione epatica ridotta, il dosaggio deve essere ridotto secondo la seguente tabella:

<b>Bilirubina sierica</b>	<b>Dose raccomandata</b>
20-50 micromole/l	½ dose normale
> 50-85 micromole/l	¼ dose normale

La doxorubicina è controindicata nei pazienti con gravi disturbi della funzione epatica (>85 micromole/l) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Insufficienza renale*

Nei casi di insufficienza renale con velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 10 mL/min, si deve somministrare il 75% della dose calcolata.

#### *Popolazione pediatrica*

In considerazione dell'alto rischio d'insorgenza di cardiotossicità indotta da doxorubicina durante l'infanzia, devono essere applicati determinati dosaggi cumulativi massimi legati all'età dei pazienti. Nei bambini (al di sotto dei 12 anni d'età) la dose cumulativa massima è normalmente 300 mg/m<sup>2</sup> mentre negli adolescenti (al di sopra dei 12 anni d'età) la dose cumulativa massima è fissata a 450 mg/m<sup>2</sup>. Per i lattanti i dosaggi cumulativi massimi non sono ancora stati decisi, ma si prevede una tollerabilità persino inferiore.

Il dosaggio nei bambini deve essere ridotto a causa dell'alto rischio di cardiotossicità soprattutto a distanza di tempo. Deve essere prevista la mielotossicità, con nadir da 10 a 14 giorni dall'inizio del trattamento.

#### *Pazienti obesi*

Nei pazienti obesi si deve considerare una dose iniziale ridotta o un intervallo di somministrazione prolungato (vedere paragrafo 4.4).

#### **Somministrazione intravesicale:**

Doxorubicina Mylan può essere somministrata per instillazione intravesicale per il trattamento del carcinoma vescicale superficiale e per prevenire la recidiva dopo la resezione transuretrale (TUR). La dose raccomandata per il trattamento intravesicale del carcinoma vescicale superficiale è 30–50 mg in 25–50 mL di soluzione fisiologica per instillazione. La concentrazione ottimale è circa 1 mg/mL. La soluzione deve rimanere nella vescica per 1–2 ore. Durante questo periodo il paziente deve essere ruotato di 90° ogni 15 minuti. Per evitare una diluizione indesiderata con l'urina, il paziente deve essere informato della necessità di astenersi dal bere qualsiasi liquido per un periodo di 12 ore prima dell'instillazione (questo dovrebbe ridurre la produzione di urina a circa 50 mL/ora). L'instillazione può essere ripetuta a un intervallo di 1 settimana – 1 mese, a seconda del fatto che il trattamento sia terapeutico o profilattico.

#### **Nota:**

La posologia per la somministrazione della doxorubicina S–liposomiale e la doxorubicina (convenzionale) come in Doxorubicina Mylan è differente. Le due formulazioni non sono intercambiabili.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla doxorubicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Ipersensibilità ad altre antracicline o ad antracenedioni.

*Controindicazioni per la somministrazione endovenosa:*

- mielosoppressione persistente o stomatite grave sviluppata durante il trattamento citotossico e/o la radioterapia precedenti
- infezione generale
- grave compromissione della funzionalità epatica
- aritmia grave, compromissione della funzionalità cardiaca, infarto cardiaco precedente, cardiopatia infiammatoria acuta
- trattamento precedente con antracicline alle dosi massime cumulative
- maggiore tendenza emorragica
- allattamento.

*Controindicazioni per la somministrazione intravesicale:*

- tumori invasivi che hanno penetrato la vescica (oltre T1)
- infezioni delle vie urinarie
- infiammazione della vescica
- problemi con la cateterizzazione, ad es. stenosi uretrale.
- ematuria
- allattamento.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La doxorubicina deve essere somministrata solo con la supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici antineoplastici.

Prima dell'inizio del trattamento con la doxorubicina, i pazienti devono essersi ripresi dalle tossicità acute dei trattamenti citotossici precedenti (quali stomatite, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate).

Prima o durante il trattamento con doxorubicina si raccomandano i seguenti esami di monitoraggio (la frequenza di questi esami dipenderà dalle condizioni generali del paziente, dalla dose e dai farmaci concomitanti):

- radiografie dei polmoni e del torace ed ECG
- monitoraggio regolare della funzione cardiaca (LVEF con ad es. ECG, UCG e MUGA)
- ispezione giornaliera della cavità orale e della faringe per determinare cambiamenti delle mucose
- esami del sangue: ematocrito, piastrine, conta differenziale dei globuli bianchi, SGPT, SGOT, LDH, bilirubina, acido urico.

#### ***Controllo del trattamento***

Prima dell'inizio del trattamento si raccomanda di misurare la funzionalità epatica, utilizzando esami convenzionali quali AST, ALT, ALP e bilirubina, nonché la funzionalità renale.

### **Controllo della funzione ventricolare sinistra**

Per ottimizzare la condizione cardiaca del paziente, si deve eseguire l'analisi della LVEF mediante ecografia o scintigrafia cardiaca. Questo controllo deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento e dopo ogni dose accumulata di approssimativamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

### **Funzionalità cardiaca**

La cardiotoxicità è un rischio del trattamento con le antracicline che può manifestarsi con eventi precoci (ovvero acuti) o tardivi.

*Eventi precoci (ovvero acuti):* la cardiotoxicità precoce della doxorubicina è rappresentata prevalentemente da tachicardia del seno e/o anomalie nell'ECG, quali alterazioni non specifiche dell'onda ST-T. Sono state segnalate anche tachiaritmie, tra cui contrazioni ventricolari premature e tachicardia ventricolare, bradicardia, nonché blocco atrioventricolare e blocco di branca. Questi sintomi indicano in genere una tossicità acuta transitoria. L'appiattimento e l'allargamento del complesso QRS oltre i limiti nella norma possono indicare cardiomiopatia indotta da doxorubicina cloridrato. In genere, nei pazienti con un valore LVEF basale normale (=50%), una riduzione del 10% del valore assoluto o una diminuzione al di sotto della soglia del 50% indica disfunzione cardiaca e in questi casi il trattamento con la doxorubicina cloridrato deve essere considerato con attenzione.

*Eventi tardivi (ossia ritardati):* la cardiotoxicità tardiva si sviluppa in genere nelle fasi più avanzate della terapia con la doxorubicina o entro 2–3 mesi dalla fine del trattamento; tuttavia sono stati segnalati anche eventi successivi, da alcuni mesi ad alcuni anni dalla fine del trattamento. La cardiomiopatia tardiva si manifesta con riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e/o segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF), quali dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia ed epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e ritmo di galoppo. Sono stati segnalati anche effetti subacuti quali pericardite/miocardite. L'insufficienza cardiaca congestizia, potenzialmente fatale, è la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità cumulativa dose-limitante del farmaco.

Prima del trattamento con la doxorubicina, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione della funzione cardiaca, che deve essere successivamente monitorata durante l'intera terapia per ridurre al minimo il rischio di grave compromissione cardiaca. Il rischio può essere ridotto da un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento con una tempestiva interruzione della somministrazione della doxorubicina al primo segno di compromissione. I metodi quantitativi appropriati per la valutazione ripetuta della funzione cardiaca (valutazione della LVEF) includono angiografia multigated con radionuclide (MUGA) o ecocardiografia (ECO). Si raccomanda una valutazione cardiaca basale con ECG e MUGA o ECO, in particolare nei pazienti con fattori di rischio di aumento della cardiotoxicità. Occorre eseguire determinazioni ripetute della LVEF con MUGA o ECO, in particolare con dosi cumulative più elevate di antracicline. Le tecniche impiegate per la valutazione devono essere coerenti per l'intero follow up.

La probabilità di sviluppare insufficienza cardiaca congestizia (CHF), stimata approssimativamente all'1%–2% a una dose cumulativa di 300 mg/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente fino alla dose cumulativa totale di 450–550 mg<sup>2</sup>. Successivamente, il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca congestizia aumenta rapidamente; si consiglia di non superare una dose cumulativa massima di 550 mg/m<sup>2</sup>. Se il paziente presenta altri fattori di rischio potenziali di cardiotoxicità (anamnesi di malattia cardiovascolare, terapia precedente con altre antracicline o antracenedioni, radioterapia precedente o concomitante all'area mediastinica/pericardica e uso concomitante di medicinali in grado di sopprimere la contrattilità cardiaca, tra cui ciclofosfamide e 5-fluoruracile), la cardiotoxicità indotta dalla doxorubicina può verificarsi a dosi cumulative inferiori e la funzione cardiaca deve essere monitorata attentamente.

È probabile che la tossicità della doxorubicina e delle altre antracicline o degli antracenedioni sia additiva.

#### ***Funzionalità epatica***

La via di eliminazione principale della doxorubicina è il sistema epatobiliare. Prima e durante il trattamento con la doxorubicina si deve valutare la bilirubina sierica totale. I pazienti con valori elevati di bilirubina possono presentare una clearance più lenta del farmaco con un aumento della tossicità generale. In questi pazienti si raccomandano dosi inferiori (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con grave compromissione epatica non devono assumere la doxorubicina (vedere paragrafo 4.3).

#### ***Patologie gastrointestinali***

Si raccomanda una profilassi antiemetica.

La doxorubicina non deve essere usata in presenza di infiammazione, ulcerazione o diarrea.

#### ***Tossicità ematologica***

La doxorubicina può produrre mielosoppressione (vedere paragrafo 4.8). In caso di mielosoppressione grave la doxorubicina non deve essere somministrata; è quindi necessario ridurre la dose o posticipare la somministrazione.

Occorre prestare particolare cautela per assicurarsi che un'infezione grave e/o un episodio emorragico possano essere trattati velocemente e in modo efficace. Le infezioni già esistenti devono essere trattate prima d'iniziare la terapia con la doxorubicina.

I profili ematologici, compresa la conta differenziale dei globuli bianchi (WBC), devono essere valutati prima e durante ogni ciclo di terapia con la doxorubicina. Granulocitopenia (neutropenia) e/o leucopenia reversibile dose-dipendente rappresentano la manifestazione prevalente della tossicità ematologica indotta dalla doxorubicina e la tossicità dose-limitante acuta più comune di questo farmaco. Leucopenia e neutropenia raggiungono in genere il nadir da 10 a 14 giorni dopo la somministrazione del farmaco; nella maggior parte dei casi, la conta dei globuli bianchi (WBC)/neutrofili torna ai valori normali entro 21 giorni. Se i valori ematici non rientrano nella norma, si deve considerare la riduzione della dose o l'aumento dell'intervallo di somministrazione. Possono manifestarsi anche trombocitopenia e anemia. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave comprendono febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia o necrosi tissutale.

#### ***Leucemia secondaria***

Nei pazienti trattati con le antracicline è stata segnalata leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica. La leucemia secondaria insorge con maggiore frequenza quando questi farmaci vengono somministrati in associazione ad agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, quando i pazienti sono stati pretrattati intensamente con farmaci citotossici o quando le dosi delle antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza da 1 a 3 anni.

#### ***Sindrome da lisi tumorale***

La doxorubicina può indurre iperuricemia come conseguenza dell'intenso catabolismo delle purine che accompagna una lisi rapida, indotta dal farmaco, delle cellule neoplastiche (sindrome da lisi tumorale) (vedere paragrafo 4.8). Dopo il trattamento iniziale devono essere valutati i livelli ematici di acido urico, potassio, fosfato di calcio e creatinina. L'idratazione, l'alcalinizzazione dell'urina e la profilassi con l'allopurinolo per prevenire l'iperuricemia possono ridurre al minimo le complicanze potenziali della sindrome da lisi tumorale.

#### ***Carcinogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità***

La doxorubicina è risultata genotossica e mutagena nei test *in vitro* e *in vivo* e può causare infertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

#### ***Somministrazione intravescicale***

La somministrazione intravesicale di doxorubicina può causare sintomi di cistite chimica (ovvero disuria, pollachiuria, nicturia, stranguria, ematuria, necrosi della parete vescicale). Occorre prestare particolare attenzione in caso di problemi con il catetere (ovvero ostruzione uretrale causata da invasione del tumore intravesicale).

La somministrazione intravesicale è controindicata per i tumori che hanno penetrato la vescica (oltre T1).

La via di somministrazione intravesicale non deve essere tentata nei pazienti con tumori invasivi che hanno penetrato la parete vescicale, infezioni delle vie urinarie o condizioni infiammatorie della vescica.

### ***Radioterapia***

Occorre prestare particolare attenzione ai pazienti sottoposti a radioterapia pregressa, concomitante o pianificata per il futuro. Questi pazienti sono particolarmente a rischio di reazioni localizzate nel campo di irradiazione (fenomeno di recall) in caso di somministrazione di Doxorubicina Mylan. In questi casi è stata segnalata epatotossicità (danno del fegato) grave, talvolta letale. La radioterapia precedente al mediastino aumenta la cardiotossicità della doxorubicina. Particolarmente in questo caso, non deve essere superata la dose cumulativa di 400 mg/m<sup>2</sup>.

### ***Terapie antineoplastiche***

La doxorubicina può potenziare la tossicità delle altre terapie antineoplastiche. Sono state segnalate esacerbazioni della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide e aumento dell'epatotossicità della 6-mercaptopurina.

Come con altri agenti citotossici, con l'uso della doxorubicina sono stati segnalati casi di tromboflebite e fenomeni tromboembolici, tra cui embolia polmonare (in alcuni casi letale) (vedere paragrafo 4.8).

### ***Vaccini***

I vaccini non sono raccomandati (vedere paragrafo 4.5). Durante il trattamento con la doxorubicina cloridrato, i pazienti devono evitare il contatto con le persone recentemente vaccinate contro la poliomelite.

### ***Altro***

La clearance sistemica della doxorubicina è ridotta nei pazienti obesi (ovvero >130% del peso corporeo ideale) (vedere paragrafo 4.2).

Il paziente deve essere informato che l'urina potrà essere di colore rossastro, in particolare il primo campione dopo la somministrazione, ma che questo fenomeno non deve destare preoccupazione.

Una sensazione di dolore o bruciore nella sede di somministrazione può significare un certo livello di stravasamento. In caso di stravasamento sospetto o conclamato, si deve interrompere l'iniezione e si deve riproccacciare in un altro vaso sanguigno. Il raffreddamento dell'area per 24 ore può ridurre il disagio. Il paziente deve essere monitorato attentamente per alcune settimane. Potrebbero essere necessarie misure chirurgiche (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La doxorubicina è un substrato importante del citocromo P450 CYP3A4 e CYP2D6, e della glicoproteina P (P-gp). Sono state riportate interazioni clinicamente significative con inibitori di CYP3A4, CYP2D6, e/o P-gp (per es., verapamil), che avevano come effetto un aumento della concentrazione e dell'effetto clinico di doxorubicina. Gli induttori di CYP3A4 (per es.,

fenobarbital, fentoina, erba di S. Giovanni) e gli induttori di P-gp possono far diminuire la concentrazione di doxorubicina.

La cardiotoxicità della doxorubicina è potenziata dall'uso precedente o concomitante di altre antracicline o di altri farmaci potenzialmente cardi tossici (ad es. 5-fluorouracile, ciclofosfamide o paclitaxel) o di prodotti che influenzano la funzione cardiaca (come i calcio-antagonisti). Quando la doxorubicina è somministrata insieme ai suddetti farmaci, è necessario monitorare attentamente la funzione cardiaca.

L'uso concomitante di trastuzumab e antracicline (come la doxorubicina) è associato a un elevato rischio di cardiotoxicità. Per il momento, trastuzumab e le antracicline non devono essere somministrate in associazione, fatta eccezione per gli studi clinici ben controllati in cui la funzione cardiaca è monitorata. Quando le antracicline sono somministrate dopo la fine della terapia con trastuzumab, può presentarsi un rischio elevato di cardiotoxicità. Se possibile, deve intercorrere un intervallo di tempo sufficientemente lungo (fino a 22 settimane) tra la fine della terapia con trastuzumab e l'inizio della terapia con antracicline. È imperativo l'attento monitoraggio della funzione cardiaca.

Un (pre-) trattamento con farmaci che influenzano la funzione del midollo osseo (cioè agenti citostatici, sulfonamidi, cloramfenicolo, fenitoina, derivati amidopiridici, agenti antiretrovirali) può portare a un marcato disturbo dell'ematopoiesi. Il dosaggio della doxorubicina deve essere modificato, se necessario. Gli effetti tossici di una terapia contenente la doxorubicina possono essere aumentati in caso di associazione ad altri citostatici (ad es. citarabina, cisplatino, ciclofosfamide).

L'epatotossicità della doxorubicina può essere potenziata da altre modalità di trattamento epatotossiche (ad esempio 6-mercaptopurina).

La ciclosporina, un inibitore del CYP3A4 e della Pgp, ha aumentato l'AUC della doxorubicina e del doxorubicinolo rispettivamente del 55% e del 350%. Per questa associazione sarebbe opportuno ridurre la dose della doxorubicina del 40%.

Anche la cimetidina ha mostrato di ridurre la clearance plasmatica e aumentare l'AUC della doxorubicina.

Paclitaxel somministrato poco prima della doxorubicina potrebbe ridurre la clearance e aumentare le concentrazioni plasmatiche della doxorubicina. Alcuni dati indicano che questa interazione sia meno marcata quando la doxorubicina viene somministrata prima di paclitaxel.

L'assorbimento di anticonvulsivanti (per es. carbamazepina, fenitoina, valproato) diminuisce quando questi vengono somministrati in associazione con la doxorubicina.

Dopo la somministrazione concomitante di doxorubicina e ritonavir sono state segnalate concentrazioni sieriche elevate della doxorubicina.

Gli effetti tossici di una terapia contenente la doxorubicina possono essere aumentati in caso di associazione ad altri citostatici (ad es. citarabina, cisplatino, ciclofosfamide). Nelle terapie di associazione con la citarabina si sono osservate necrosi dell'intestino crasso con emorragie importanti e infezioni gravi.

La clozapina può aumentare il rischio e la gravità della tossicità ematologica della doxorubicina.

Durante la terapia con la doxorubicina può manifestarsi una marcata nefrotossicità dell'amfotericina B.



Poiché la doxorubicina viene metabolizzata rapidamente ed eliminata prevalentemente dal sistema biliare, la somministrazione concomitante di agenti chemioterapici notoriamente epatotossici (ad es. mercaptopurina, metotrexato, streptozocina) potrebbe potenzialmente aumentare la tossicità della doxorubicina a seguito della riduzione della clearance epatica del farmaco. Se è necessaria una terapia concomitante con farmaci epatotossici, il dosaggio della doxorubicina deve essere modificato.

La doxorubicina è un potente agente radiosensibilizzante e i fenomeni di recall che induce possono essere potenzialmente fatali. Eventuali radioterapie precedenti, concomitanti o successive possono aumentare la cardiotossicità o l'epatotossicità della doxorubicina. Questo si applica anche alle terapie concomitanti con farmaci cardiotossici o epatotossici.

La doxorubicina può causare esacerbazioni della cistite emorragica causata dalla terapia precedente con ciclofosfamide.

La terapia con la doxorubicina può indurre un aumento dell'acido urico sierico, pertanto potrebbe essere necessaria una correzione della dose degli agenti che riducono l'acido urico.

La doxorubicina può ridurre la biodisponibilità orale della digossina.

Durante il trattamento con la doxorubicina, i pazienti non devono essere sottoposti a vaccinazione con vaccini attivi e devono evitare il contatto con le persone vaccinate recentemente contro la poliomelite.

La doxorubicina si lega all'eparina e 5-FU. Precipitazioni e perdita d'azione di entrambe le sostanze sono pertanto possibili. Per maggiori dettagli vedere paragrafo 6.2.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### ***Donne potenzialmente fertili***

La doxorubicina è risultata genotossica e mutagena nei test *in vitro* e *in vivo* (vedere paragrafo 5.3).

##### ***Contracezione negli uomini e nelle donne***

Uomini e donne sessualmente attivi, trattati con la doxorubicina, devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci. Gli uomini e le donne trattati con la doxorubicina devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci anche fino a 6 mesi dopo il trattamento.

##### ***Gravidanza:***

La doxorubicina non deve essere somministrata durante la gravidanza. In generale, i citostatici devono essere somministrati durante la gravidanza solo con indicazioni molto specifiche e se il beneficio per la madre supera i possibili rischi per il feto. Negli studi condotti sugli animali, la doxorubicina ha mostrato effetti embriotossici, fetotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3).

##### ***Allattamento:***

È stato segnalato che la doxorubicina viene escreta nel latte materno umano. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Durante il trattamento con la doxorubicina, l'allattamento al seno deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

##### ***Fertilità***

Nelle donne, la doxorubicina può causare infertilità durante il periodo di somministrazione. La doxorubicina può causare amenorrea (vedere paragrafo 4.8). L'ovulazione e il ciclo mestruale

sembrano tornare nella norma al termine della terapia, sebbene possa presentarsi menopausa prematura.

La doxorubicina è mutagena e può indurre danni cromosomici negli spermatozoi umani. Oligospermia o azoospermia possono essere permanenti; tuttavia, sono stati segnalati alcuni casi in cui le conte degli spermatozoi sono ritornate a livelli normospermici. Questo fenomeno può manifestarsi alcuni anni dopo la fine della terapia.

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

A causa delle frequenti manifestazioni di nausea e vomito, si deve sconsigliare di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Il trattamento con la doxorubicina causa spesso effetti indesiderati, alcuni dei quali sufficientemente gravi da richiedere un attento monitoraggio del paziente. La frequenza e il tipo di effetti indesiderati dipendono dalla velocità di somministrazione e dal dosaggio. La soppressione del midollo osseo è un effetto avverso acuto dose-limitante, ma perlopiù transitorio. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione/tossicità ematologica indotta dalla doxorubicina comprendono febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragie, ipossia o necrosi tissutale. Nausea, vomito e alopecia sono stati osservati in quasi tutti i pazienti.

La somministrazione intravesicale può causare le seguenti reazioni avverse: ematuria, irritazione della vescica e dell'uretra, stranguria e pollachiuria. Queste reazioni sono generalmente di gravità moderata e di breve durata.

Talvolta la somministrazione intravesicale della doxorubicina può causare cistite emorragica, ciò può provocare una riduzione della capacità della vescica.

Lo stravasato può portare a cellulite grave, formazione di vesciche, tromboflebiti, linfagite e necrosi tissutale localizzata, che possono richiedere misure chirurgiche (compresi innesti cutanei).

Stima della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rara ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Infezioni ed infestazioni</i>	<u>Comune:</u> sepsi, setticemia
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	<u>Non comune:</u> leucemia linfocitica acuta, leucemia mielogena acuta <u>Rara:</u> leucemia secondaria quando in associazione a farmaci antineoplastici che danneggiano il DNA (vedere paragrafo 4.4), sindrome da lisi tumorale
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<u>Molto comune:</u> mielosoppressione inclusa leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e anemia <sup>(*)</sup>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<u>Rara:</u> reazioni anafilattiche
<i>Patologie endocrine</i>	<u>Molto rara:</u> vampate di calore
<i>Patologie dell'occhio</i>	<u>Rara:</u> congiuntivite

	<i>Non nota:</i> aumento della lacrimazione
<i>Patologie cardiache</i>	<i>Molto comune:</i> cardiotossicità <sup>(**)</sup> <i>Comune:</i> cardiomiopatia congestizia (dilatativa) potenzialmente fatale (dopo dosi cumulative di 550 mg/m <sup>2</sup> ); tachicardia del seno, tachicardia ventricolare, tachiaritmia, extrasistoli sopraventricolari e ventricolari, bradicardia, aritmia; riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra <i>Molto rara:</i> alterazioni non specifiche del tracciato ECG (alterazioni del tratto ST, basso voltaggio, intervalli QT lunghi); casi isolati di aritmie potenzialmente fatali; insufficienza ventricolare sinistra acuta, pericardite, sindrome della pericardite–miocardite fatale; blocco atrio–ventricolare, blocco di branca
<i>Patologie vascolari</i>	<i>Comune:</i> emorragia <i>Non comune:</i> flebite <i>Molto rara:</i> tromboembolia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Non nota:</i> broncospasma, polmonite da radiazioni
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Molto comune:</i> disturbi gastrointestinali <sup>(***)</sup> diarrea, nausea e vomito; mucosite, stomatite, esofagite <i>Comune:</i> anoressia <i>Non comune:</i> possono manifestarsi emorragia gastrointestinale, ulcerazione delle mucose della bocca, della faringe, dell'esofago e del tratto gastrointestinale; in associazione a citarabina sono stati segnalati ulcerazione e necrosi del colon, in particolare del cieco (vedere paragrafo 4.5) <i>Molto rara:</i> iperpigmentazione della membrana della muscosa orale
<i>Patologie epatobiliari</i>	<i>Non nota:</i> epatotossicità (talvolta in progressione fino alla cirrosi), aumento transitorio degli enzimi epatici
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Molto comune:</i> alopecia (dose–dipendente e in molti casi reversibile); arrossamento; fotosensibilizzazione <i>Comune:</i> reazione di ipersensibilità locale nel campo di irradiazione ("fenomeno di recall"); prurito <i>Rara:</i> orticaria, esantema, iperpigmentazione della cute e delle unghie, onicolisi, stravaso (può causare grave cellulite, formazione di vesciche, tromboflebite, linfagite e necrosi tissutale locale) <i>Molto rara:</i> eritema acrale, formazione di vescicole, eritrodistesia palmo–

	plantare <i>Non nota:</i> cheratosi attinica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	<i>Non nota:</i> artralgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	<i>Molto comune:</i> colorazione rossa delle urine <i>Comune:</i> disuria, cistite chimica dopo la somministrazione nella vescica (con disturbi disurici quali irritazione della vescica e dell'uretra, disuria, stranguria, pollachiuria, ematuria, spasmi vescicali, cistite emorragica) <i>Molto rara:</i> insufficienza renale acuta (casi isolati); iperuricemia e successiva nefropatia da acido urico a seguito della forte lisi tumorale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	<i>Molto rara:</i> Amenorrea, oligospermia, azoospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Molto comune:</i> Febbre <i>Non comune:</i> disidratazione <i>Rara:</i> brividi, capogiri, reazione nella sede di iniezione (reazioni eritematose localizzate lungo la vena, dolore, flebite, flebosclerosi) <i>Non nota:</i> malessere/debolezza
<i>Procedure mediche e chirurgiche</i>	<i>Non nota:</i> danni da radiazioni (pelle, polmoni, esofago, mucosa gastrointestinale, cuore) che sono già in guarigione possono ricomparire in seguito alla somministrazione di doxorubicina

(\*) La mielosoppressione è uno degli effetti indesiderati dose-limitanti e può essere grave. Si manifesta principalmente con la riduzione della conta di leucociti. Si è osservata leucopenia in almeno il 75% dei pazienti con adeguata riserva midollare, che erano stati trattati con 60 mg/m<sup>2</sup> BSA ogni 21 giorni. Anche se meno frequentemente sono stati riportati anche trombocitopenia, neutropenia e anemia. Allo stesso modo sono state osservate anche superinfezioni (molto frequentemente) ed emorragia in relazione allo sviluppo di soppressione del midollo osseo. La mielosoppressione comunemente raggiunge il suo apice in 10–14 giorni dopo la somministrazione della doxorubicina e nella maggior parte dei casi si attenua tra il 21° e il 28° giorno. In caso di comparsa, possono manifestarsi contemporaneamente anche trombocitopenia o anemia, ma solitamente in forma meno grave. (Vedere paragrafo 4.4).

(\*\*) La doxorubicina è cardiotossica. Il rischio che gli effetti indesiderati cardiotossici si manifestino è elevato durante e dopo la radioterapia nella zona mediastinica, dopo un pre-trattamento con agenti potenzialmente cardiotossici (ad esempio antracicline, ciclofosfamide), in pazienti anziani (più di 60 anni) e in pazienti con ipertensione arteriosa conclamata. (Vedere paragrafo 4.4).

L'effetto cardiotossico della doxorubicina può essere di due tipi:

### *Acuto*

Gli effetti indesiderati di tipo acuto si verificano nella maggior parte dei casi entro le prime 24–48 ore successive all'inizio della terapia, non sono dipendenti dalla dose e sono caratterizzati dai seguenti sintomi: aritmia transitoria (frequente), tachicardia soprattutto sinusale (frequente) ed extrasistole ventricolari e sopraventricolari. Sono caratterizzati (molto raramente) da alterazioni non specifiche del tracciato ECG (alterazioni del tratto ST, basso voltaggio, intervallo QT lungo).

Queste alterazioni sono generalmente reversibili e la loro comparsa non è una controindicazione per l'utilizzo ripetuto della doxorubicina. Tuttavia, possono manifestarsi aritmie potenzialmente fatali durante o poche ore dopo l'impiego della doxorubicina; in alcuni casi isolati sono stati segnalati insufficienza ventricolare sinistra acuta, pericardite o sindrome della pericardite–miocardite fatale.

### *Ritardato*

Gli effetti indesiderati di tipo ritardato sono manifestazioni di tossicità organica cumulativa dipendenti dalla dose, generalmente irreversibili e spesso potenzialmente fatali. Spesso si manifestano come cardiomiopatia congestizia (dilatativa) con segni di insufficienza del ventricolo sinistro nell'arco di alcuni mesi dall'interruzione della terapia. La cardiotossicità può tuttavia manifestarsi per la prima volta dopo diversi anni dalla fine della terapia; la sua incidenza aumenta con la dose cumulativa totale. (Vedere paragrafo 4.4).

(\*\*\*)Il potenziale emetogeno della doxorubicina è elevato; nausea e vomito relativamente gravi si manifestano in circa l'80% dei pazienti durante il primo giorno della terapia, ma anche in seguito. (Vedere paragrafo 4.4).

### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio acuto della doxorubicina può indurre mielosoppressione (in particolare leucopenia e trombocitopenia), in generale 10–14 giorni dopo il sovradosaggio, effetti tossici a carico del tratto gastrointestinale (in particolare mucosite) e alterazioni cardiache acute, che possono manifestarsi entro 24 ore. Il trattamento comprende antibiotici per via endovenosa, trasfusioni di granulociti e trombociti e trattamento dei sintomi gastrointestinali e degli effetti cardiaci. Deve essere presa in considerazione la possibilità di trasferire il paziente in una stanza sterile e l'uso del fattore di crescita ematopoietico.

Singole dosi da 250 mg e 500 mg di doxorubicina si sono dimostrate letali.

Il sovradosaggio cronico, con una dose cumulativa che supera 550 mg/m<sup>2</sup> aumenta il rischio di cardiomiopatia e può portare a insufficienza cardiaca che deve essere trattata con i metodi convenzionali. L'insufficienza cardiaca tardiva può manifestarsi fino a sei mesi dopo il sovradosaggio.

Una terapia emodialitica probabilmente non è di alcuna utilità in caso di intossicazione con la doxorubicina poiché il medicinale ha un ampio volume di distribuzione e solo il 5% della dose viene eliminato tramite i reni.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antracicline e sostanze correlate  
Codice ATC: L01D B01

La doxorubicina è un antibiotico appartenente alla famiglia delle antracicline. Il meccanismo di azione non è completamente chiaro. Si ipotizza che la Doxorubicina Mylan eserciti il proprio effetto antineoplastico mediante un meccanismo di azione citotossico, in particolare l'intercalazione nel DNA, l'inibizione dell'enzima topoisomerasi II e la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Tutti questi meccanismi hanno un effetto deleterio sulla sintesi del DNA: l'intercalazione della molecola della doxorubicina porta all'inibizione delle RNA e DNA polimerasi mediante disturbi nel riconoscimento delle basi e della specificità della sequenza. L'inibizione della topoisomerasi II produce rotture del filamento singolo e doppio dell'elica di DNA. La scissione del DNA deriva anche dalla reazione chimica con le specie altamente reattive dell'ossigeno, quali il radicale idrossilico OH $\cdot$ . Ne conseguono mutagenesi e aberrazioni cromosomiche.

La specificità della tossicità della doxorubicina sembra essere correlata principalmente all'attività proliferativa del tessuto normale. Quindi, il midollo osseo, il tratto gastrointestinale e le gonadi sono i principali tessuti normali danneggiati.

Una causa importante dell'insuccesso del trattamento con la doxorubicina e altre antracicline è lo sviluppo di resistenza. In un tentativo di superare la resistenza cellulare alla doxorubicina, è stato preso in considerazione l'uso di calcioantagonisti, quali il verapamil, poiché il bersaglio principale è la membrana cellulare. Il verapamil inibisce il canale lento di trasporto del calcio e può potenziare la captazione cellulare della doxorubicina. La somministrazione concomitante della doxorubicina e del verapamil è associata a effetti cardiotossici gravi.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### *Distribuzione*

Dopo la somministrazione endovenosa, la doxorubicina viene eliminata rapidamente dal sangue e si distribuisce ampiamente nei tessuti, compresi i polmoni, il fegato, il cuore, la milza, i linfonodi, il midollo osseo e i reni. Il volume di distribuzione è di circa 25 l/kg. Il livello di legame con le proteine è 60–70%.

La doxorubicina non attraversa la barriera ematoencefalica, sebbene possano essere raggiunti livelli maggiori nel liquor in presenza di metastasi al cervello o disseminazione cerebrale leucemica. La doxorubicina si distribuisce rapidamente nelle asciti, dove raggiunge concentrazioni più elevate che nel plasma. La doxorubicina viene escreta nel latte materno.

#### *Eliminazione*

L'eliminazione della doxorubicina dal sangue avviene in tre fasi con emivite medie di 12 minuti (distribuzione), 3,3 ore e circa 30 ore. La doxorubicina viene metabolizzata rapidamente nel fegato. Il metabolita principale è la sostanza farmacologicamente attiva doxorubicinolo. Gli altri metaboliti sono deossirubicina aglicone, glucuronide e solfato coniugato. Circa il 40–50% di una dose viene escreto nella bile entro 7 giorni, la metà del quale viene escreto come farmaco immodificato e il resto come metaboliti. Solo il 5–15 % della dose somministrata viene eliminato nelle urine.

#### *Popolazioni particolari*

Poiché l'eliminazione della doxorubicina avviene prevalentemente a livello epatico, la compromissione della funzione epatica può determinare un rallentamento dell'escrezione e, di conseguenza, un aumento della ritenzione e dell'accumulo nel plasma e nei tessuti.

Sebbene l'escrezione renale rappresenti una via di eliminazione minore per la doxorubicina, una compromissione grave della funzione renale può influenzare l'eliminazione totale.

In uno studio condotto su pazienti obesi (>130% del peso corporeo ideale), la clearance della doxorubicina è risultata ridotta e l'emivita aumentata rispetto al gruppo di controllo normopeso.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati sugli studi nel modello animale derivati dalle pubblicazioni disponibili mostrano che la doxorubicina influisce sulla fertilità, è tossica per l'embrione e il feto ed è teratogena. Altri dati mostrano che la doxorubicina è mutagena.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

### 6.2 Incompatibilità

La doxorubicina non deve essere miscelata con eparina poiché potrebbe formarsi un precipitato e non deve essere miscelata con 5-fluoruracile poiché potrebbe degradarsi. Evitare il contatto prolungato con qualsiasi soluzione a pH alcalino perché provoca l'idrolisi del farmaco.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

#### ***Flaconcino ancora sigillato:***

2 anni.

#### Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la ricostituzione in soluzione di cloruro di sodio 0,9% è stata dimostrata per 7 giorni a 25 °C e per 15 giorni a 2– 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

#### Soluzione ricostituita ulteriormente diluita in soluzione di cloruro di sodio 0,9%

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la diluizione fino a una concentrazione di 0,1-1,0 mg/mL è stata dimostrata per 24 ore quando conservato protetto dalla luce ad una temperatura compresa tra 2– 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8° C, a meno che la ricostituzione/diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

#### Soluzione ricostituita ulteriormente diluita in soluzione di glucosio al 5%

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la diluizione fino a una concentrazione di 0,1-1,0 mg/mL è stata dimostrata per 24 ore quando conservato protetto dalla luce ad una temperatura compresa tra 2– 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8° C, a meno che la ricostituzione/diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.  
Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro flint tubolare (tipo I) chiuso con un tappo di gomma bromobutilica grigio e chiuso con sigillo in alluminio flip off blu elettrico.

Quantità nelle confezioni in commercio: Confezioni con un flaconcino di doxorubicina cloridrato da 10 mg o 50 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

La doxorubicina è un potente agente citotossico e deve essere prescritta, preparata e somministrata solo da professionisti addestrati nell'uso sicuro della preparazione.

L'aspetto della soluzione ricostituita è una soluzione rossa limpida.

Un'ulteriore diluizione del volume appropriato di soluzione ricostituita con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o una soluzione di glucosio al 5% è necessaria per una concentrazione finale tra 0,1 mg/mL e 1 mg/mL.

Per raccomandazioni sulla posologia e sul metodo di somministrazione vedere paragrafo 4.2.  
Esclusivamente monouso.

Durante la manipolazione, la preparazione e lo smaltimento della doxorubicina, attenersi alle seguenti linee guida.

#### Preparazione



1. Gli agenti citotossici devono essere preparati per la somministrazione solo da personale addestrato alla manipolazione sicura di tali preparazioni. Prima di iniziare, fare riferimento alle linee guida locali in materia di sostanze citotossiche.
2. Il personale in stato di gravidanza non deve lavorare con questo farmaco.
3. Il personale che manipola la doxorubicina deve indossare indumenti protettivi: occhiali di sicurezza, camice, guanti e mascherina monouso.
4. Tutti gli oggetti usati per la somministrazione o la pulizia, compresi i guanti, devono essere posti in sacchi di smaltimento dei rifiuti ad alto rischio da incenerire a temperatura elevata (700°C).
5. Tutti i materiali usati per la pulizia devono essere smaltiti come indicato sopra.
6. Lavarsi sempre le mani dopo aver tolto i guanti.

#### Contaminazione

1. In caso di contatto con la cute o con le membrane mucose detergere abbondantemente la parte colpita con acqua e sapone o una soluzione di bicarbonato di sodio. Tuttavia, non abrasione la pelle utilizzando una spazzola. Per trattare il dolore transitorio della pelle è possibile utilizzare una crema blanda.
2. In caso di contatto con l'occhio(i), sollevare la palpebra(e) e lavare l'occhio(i) interessato(i) con abbondanti quantità di acqua per almeno 15 minuti o con normale soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Rivolgersi ad un medico o a un oculista per ricevere consulenza.
3. Fuoriuscite o perdite devono essere trattate con una soluzione di ipoclorito di sodio all'1% o con tampone fosfato (pH>8) finché la soluzione si decolora. Usare un panno o una spugna conservati nell'area designata. Risciacquare due volte con acqua. Riporre tutti gli indumenti contaminati in un sacchetto di plastica e sigillare per l'incenerimento.

#### Smaltimento

Esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Attenersi alle linee guida per la manipolazione di farmaci citotossici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Italia

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

AIC N  
040482059 2mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino vetro 10mg  
040482061 2mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino vetro 50mg

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doxorubicina Mylan 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di Doxorubicina Mylan 2 mg/mL contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato

5 mL di Doxorubicina Mylan 2 mg/mL contengono 10 mg di doxorubicina cloridrato

10 mL di Doxorubicina Mylan 2 mg/mL contengono 20 mg di doxorubicina cloridrato

25 mL di Doxorubicina Mylan 2 mg/mL contengono 50 mg di doxorubicina cloridrato

100 mL di Doxorubicina Mylan 2 mg/mL contengono 200 mg di doxorubicina cloridrato

Eccipienti con effetti noti: Sodio 3,54 mg per mL di concentrato (0,154 mmol/L)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, rossa arancione. pH = 2,5 - 3,5

L'osmolarità della soluzione è tra 240 e 370 mOsmol/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.10 Indicazioni terapeutiche

- Tumore del polmone a piccole cellule (SCLC)
- Carcinoma mammario
- Carcinoma ovarico ricorrente
- Profilassi endovesicale delle recidive del carcinoma superficiale della vescica in seguito a resezione transureterale (TUR)
- Trattamento sistemico del carcinoma della vescica avanzato locale o metastatizzato
- Terapia neoadiuvante e adiuvante dell'osteosarcoma
- Sarcoma avanzato dei tessuti molli nell'adulto
- Sarcoma di Ewing
- Linfoma di Hodgkin

- Linfoma non-Hodgkin ad alta malignità
- Terapia di induzione e consolidamento nella leucemia linfatica acuta
- Leucemia mieloblastica acuta
- Mieloma multiplo avanzato
- Carcinoma endometriale avanzato o ricorrente
- Tumore di Wilms (in varianti ad alta malignità allo stadio II, tutti gli stadi avanzati [III – IV])
- Cancro della tiroide papillare/follicolare avanzato
- Cancro della tiroide anaplastico
- Neuroblastoma avanzato

La doxorubicina è usata frequentemente in regimi di chemioterapia in combinazione con altri farmaci citotossici.

#### 4.11 Posologia e modo di somministrazione

Doxorubicina Mylan deve essere somministrata solo sotto la supervisione di un medico qualificato con esperienza comprovata nella terapia citotossica. Inoltre i pazienti devono essere monitorati con attenzione e frequentemente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

A causa del rischio di cardiomiopatia fatale, i rischi e i benefici per il singolo paziente devono essere soppesati prima di ogni applicazione.

Doxorubicina è esclusivamente per uso endovenoso o endovescicale.

##### ***Somministrazione endovenosa:***

Doxorubicina può essere somministrata per via endovenosa come bolo in pochi minuti oppure tramite infusione breve per circa un'ora o ancora tramite infusione continua per fino a 24 ore (vedere anche paragrafo 6.3). In monoterapia la dose può anche essere divisa e somministrata nel corso di 2-3 giorni consecutivi. La soluzione viene somministrata attraverso il tubicino di un'infusione endovenosa libera di scorrere con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) oppure con una soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) in 2-15 minuti. Questa tecnica minimizza il rischio di tromboflebiti o stravasi perivenosi, che possono portare a cellulite locale severa, vescicolazione e necrosi del tessuto. Non si raccomanda un'iniezione endovenosa diretta a causa del rischio di stravasamento, che può verificarsi anche in presenza di ritorno di sangue adeguato dopo l'aspirazione con l'ago (vedere anche paragrafo 6.6).

La dose di doxorubicina dipende dai regimi di somministrazione, dallo stato generale e dal trattamento precedente del paziente. La programmazione delle dosi della somministrazione di doxorubicina può variare a seconda dell'indicazione (tumori solidi o leucemia acuta) e a seconda del suo uso nel regime di trattamento specifico (come agente singolo o in combinazione con altri agenti citotossici o come parte di procedure multidisciplinari che includono una combinazione di chemioterapia, procedura chirurgica e radioterapia, e trattamento ormonale).

*Monoterapia:* la dose è abitualmente calcolata sulla base della superficie corporea ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). In base a ciò si raccomanda una dose di 60-75  $\text{mg}/\text{m}^2$  di superficie corporea ogni tre settimane quando doxorubicina è usata come agente singolo.

*Regime di combinazione:* Quando doxorubicina cloridrato viene somministrata in combinazione con altri agenti antitumorali con tossicità che si sovrappone, quali ciclofosfamide e.v. ad alta dose o composti correlati delle antracicline come daunorubicina, idarubicina e/o epirubicina, la dose di doxorubicina deve essere ridotta a 30-60 mg/m<sup>2</sup> ogni 3-4 settimane.

Nei pazienti che non possono ricevere la dose completa (per es., in caso di immunosoppressione, età avanzata) una dose alternativa è di 15-20 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea alla settimana.

Per evitare la **cardiomiopatia**, si raccomanda che la dose cumulativa totale di doxorubicina nel corso della vita (inclusi farmaci correlati come la daunorubicina) non superi i 450-550mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. Nei pazienti con cardiopatia concomitante, che ricevono una irradiazione mediastinica e/o cardiaca prima del trattamento con farmaci alchilanti, o sottoposti a trattamento concomitante con agenti potenzialmente cardiotossici, e nei pazienti ad alto rischio (con ipertensione arteriosa da > 5 anni, con danno coronarico, valvolare o miocardico pregresso, età superiore a 70 anni), non deve essere superata la dose totale massima di 400 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea e deve essere monitorata la funzione cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Nei casi di funzione epatica ridotta, il dosaggio deve essere ridotto secondo la seguente tabella:

<b>Bilirubina sierica</b>	<b>Dose raccomandata</b>
20-50 micromole/l	½ dose normale
> 50-85 micromole/l	¼ dose normale

La doxorubicina è controindicata nei pazienti con gravi disturbi della funzione epatica (>85 micromole/l) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Insufficienza renale*

Nei casi di insufficienza renale con velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 10 mL/min, si deve somministrare il 75% della dose calcolata.

#### *Popolazione pediatrica*

In considerazione dell'alto rischio d'insorgenza di cardiotossicità indotta da doxorubicina durante l'infanzia, devono essere applicati determinati dosaggi cumulativi massimi legati all'età dei pazienti. Nei bambini (al di sotto dei 12 anni d'età) la dose cumulativa massima è normalmente 300 mg/m<sup>2</sup> mentre negli adolescenti (al di sopra dei 12 anni d'età) la dose cumulativa massima è fissata a 450 mg/m<sup>2</sup>. Per i lattanti i dosaggi cumulativi massimi non sono ancora stati decisi, ma si prevede una tollerabilità persino inferiore.

Il dosaggio nei bambini deve essere ridotto a causa dell'alto rischio di cardiotossicità soprattutto a distanza di tempo. Deve essere prevista la mielotossicità, con nadir da 10 a 14 giorni dall'inizio del trattamento.

#### *Pazienti obesi*

Nei pazienti obesi si deve considerare una dose iniziale ridotta o un intervallo di somministrazione prolungato (vedere paragrafo 4.4).

***Somministrazione intravesicale:***

Doxorubicina Mylan può essere somministrata per instillazione intravesicale per il trattamento del carcinoma vescicale superficiale e per prevenire la recidiva dopo la resezione transuretrale (TUR). La dose raccomandata per il trattamento intravesicale del carcinoma vescicale superficiale è 30–50 mg in 25–50 mL di soluzione fisiologica per instillazione. La concentrazione ottimale è circa 1 mg/mL. La soluzione deve rimanere nella vescica per 1–2 ore. Durante questo periodo il paziente deve essere ruotato di 90° ogni 15 minuti. Per evitare una diluizione indesiderata con l'urina, il paziente deve essere informato della necessità di astenersi dal bere qualsiasi liquido per un periodo di 12 ore prima dell'instillazione (questo dovrebbe ridurre la produzione di urina a circa 50 mL/ora). L'instillazione può essere ripetuta a un intervallo di 1 settimana – 1 mese, a seconda del fatto che il trattamento sia terapeutico o profilattico.

***Nota:***

La posologia per la somministrazione della doxorubicina S-liposomiale e la doxorubicina (convenzionale) come in Doxorubicina Mylan è differente. Le due formulazioni non sono intercambiabili.

#### **4.12 Controindicazioni**

Ipersensibilità alla doxorubicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ad altre antracicline o ad antracenedioni.

***Controindicazioni per la somministrazione endovenosa:***

- mielosoppressione persistente o stomatite grave sviluppata durante il trattamento citotossico e/o la radioterapia precedenti
- infezione generale
- grave compromissione della funzionalità epatica
- aritmia grave, compromissione della funzione cardiaca, infarto cardiaco pregresso, cardiopatia infiammatoria acuta
- trattamento precedente con antracicline alle dosi massime cumulative
- maggiore tendenza emorragica
- allattamento.

***Controindicazioni per la somministrazione intravesicale:***

- tumori invasivi che hanno penetrato la vescica (oltre T1)
- infezioni delle vie urinarie
- infiammazione della vescica
- problemi con la cateterizzazione, ad es. stenosi uretrale.
- ematuria
- allattamento.

#### **4.13 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La doxorubicina deve essere somministrata solo con la supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici antineoplastici.

Prima dell'inizio del trattamento con la doxorubicina, i pazienti devono essersi ripresi dagli effetti tossici acuti dovuti ai trattamenti citotossici precedenti (quali stomatite, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate).

Prima o durante il trattamento con doxorubicina si raccomandano i seguenti esami di monitoraggio (la frequenza di questi esami dipenderà dalle condizioni generali del paziente, dalle dosi e dai farmaci concomitanti):

- radiografie dei polmoni e del torace ed ECG
- monitoraggio regolare della funzione cardiaca (LVEF con ad es. ECG, UCG e MUGA)
- ispezione giornaliera della cavità orale e della faringe per determinare cambiamenti delle mucose
- esami del sangue: ematocrito, piastrine, conta differenziale dei globuli bianchi, SGPT, SGOT, LDH, bilirubina, acido urico.

#### ***Controllo del trattamento***

Prima dell'inizio del trattamento si raccomanda di misurare la funzionalità epatica, utilizzando esami convenzionali quali AST, ALT, ALP e bilirubina, nonché la funzionalità renale.

#### ***Controllo della funzione ventricolare sinistra***

Per ottimizzare la condizione cardiaca del paziente, si deve eseguire l'analisi della LVEF mediante ecografia o scintigrafia cardiaca. Questo controllo deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento e dopo ogni dose accumulata di approssimativamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### ***Funzione cardiaca***

La cardiotoxicità è un rischio del trattamento con antracicline e può manifestarsi con eventi precoci (ovvero acuti) o tardivi.

*Eventi precoci (ovvero acuti):* la cardiotoxicità precoce della doxorubicina è rappresentata prevalentemente da tachicardia del seno e/o anomalie nell'ECG, quali alterazioni non specifiche dell'onda ST-T. Sono state segnalate anche tachiaritmie, tra cui contrazioni ventricolari premature e tachicardia ventricolare, bradicardia, nonché blocco atrioventricolare e blocco di branca. Questi sintomi indicano in genere una tossicità acuta transitoria. L'appiattimento e l'allargamento del complesso QRS oltre i limiti nella norma possono indicare cardiomiopatia indotta da doxorubicina cloridrato. In genere, nei pazienti con un valore LVEF basale normale (=50%), una riduzione del 10% del valore assoluto o una diminuzione al di sotto della soglia del 50% indica disfunzione cardiaca e in questi casi il trattamento con la doxorubicina cloridrato deve essere considerato con attenzione.

*Eventi tardivi (ossia ritardati):* la cardiotoxicità tardiva si sviluppa in genere nelle fasi più avanzate della terapia con la doxorubicina o entro 2-3 mesi dalla fine del trattamento; tuttavia sono stati segnalati anche eventi successivi, da alcuni mesi ad alcuni anni dalla fine del trattamento. La cardiomiopatia tardiva si manifesta con riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e/o segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF), quali dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia ed epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e

ritmo di galoppo. Sono stati segnalati anche effetti subacuti quali pericardite/miocardite. L'insufficienza cardiaca congestizia, potenzialmente fatale, è la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità cumulativa dose-limitante del farmaco.

Prima del trattamento con la doxorubicina, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione della funzione cardiaca, che deve essere successivamente monitorata durante l'intera terapia per ridurre al minimo il rischio di grave compromissione cardiaca. Il rischio può essere ridotto da un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento con una tempestiva interruzione della somministrazione della doxorubicina al primo segno di compromissione. I metodi quantitativi appropriati per la valutazione ripetuta della funzione cardiaca (valutazione della LVEF) includono angiografia multigated con radionuclide (MUGA) o ecocardiografia (ECO). Si raccomanda una valutazione cardiaca basale con ECG e MUGA o ECO, in particolare nei pazienti con fattori di rischio di aumento della cardiotoxicità. Occorre eseguire determinazioni ripetute della LVEF con MUGA o ECO, in particolare con dosi cumulative più elevate di antracicline. Le tecniche impiegate per la valutazione devono essere coerenti per l'intero follow up.

La probabilità di sviluppare insufficienza cardiaca congestizia, è stimata approssimativamente attorno all'1%–2% con una dose cumulativa di 300 mg/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente fino alla dose cumulativa totale di 450–550 mg/m<sup>2</sup>. Successivamente, il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca congestizia aumenta rapidamente; si consiglia di non superare una dose cumulativa massima di 550 mg/m<sup>2</sup>. Se il paziente presenta altri fattori di rischio potenziali di cardiotoxicità (anamnesi di malattia cardiovascolare, terapia precedente con altre antracicline o antracenedioni, radioterapia precedente o concomitante all'area mediastinica/pericardica e uso concomitante di medicinali in grado di sopprimere la contrattilità cardiaca, tra cui ciclofosfamide e 5-fluoruracile), la cardiotoxicità indotta dalla doxorubicina può verificarsi a dosi cumulative inferiori e la funzione cardiaca deve essere monitorata attentamente.

È probabile che la tossicità della doxorubicina e delle altre antracicline o degli antracenedioni sia additiva.

#### ***Funzionalità epatica***

La via di eliminazione principale della doxorubicina è il sistema epatobiliare. Prima e durante il trattamento con la doxorubicina si deve valutare la bilirubina sierica totale. I pazienti con valori elevati di bilirubina possono presentare una clearance più lenta del farmaco con un aumento della tossicità generale. In questi pazienti si raccomandano dosi inferiori (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non devono assumere doxorubicina (vedere paragrafo 4.3).

#### ***Patologie gastrointestinali***

Si raccomanda una profilassi antiemetica.

La doxorubicina non deve essere usata in presenza di infiammazione, ulcerazione o diarrea.

#### ***Tossicità ematologica***

La doxorubicina può produrre mielosoppressione (vedere paragrafo 4.8). In caso di mielosoppressione grave la doxorubicina non deve essere somministrata; è quindi necessario ridurre la dose o posticipare la somministrazione.

Occorre prestare particolare cautela per assicurarsi che un'infezione grave e/o un episodio emorragico possano essere trattati velocemente e in modo efficace. Le infezioni già esistenti devono essere trattate prima d'iniziare la terapia con la doxorubicina.

I profili ematologici, compresa la conta differenziale dei globuli bianchi, devono essere valutati prima e durante ogni ciclo di terapia con la doxorubicina. Granulocitopenia (neutropenia) e/o leucopenia reversibile dose-dipendente rappresentano la manifestazione prevalente della tossicità ematologica indotta dalla doxorubicina e la tossicità dose-limitante acuta più comune di questo farmaco. Leucopenia e neutropenia raggiungono in genere il nadir da 10 a 14 giorni dopo la somministrazione del farmaco; nella maggior parte dei casi, la conta dei globuli bianchi/neutrofili torna ai valori normali entro 21 giorni. Se i valori ematici non rientrano nella norma, si deve considerare la riduzione della dose o l'aumento dell'intervallo di somministrazione. Possono manifestarsi anche trombocitopenia e anemia. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave comprendono febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia o necrosi tissutale.

#### ***Leucemia secondaria***

Nei pazienti trattati con le antracicline è stata segnalata leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica. La leucemia secondaria insorge con maggiore frequenza quando questi farmaci vengono somministrati in associazione ad agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, quando i pazienti sono stati pretrattati intensamente con farmaci citotossici o quando le dosi delle antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza da 1 a 3 anni.

#### ***Sindrome da lisi tumorale***

La doxorubicina può indurre iperuricemia come conseguenza dell'intenso catabolismo delle purine che accompagna una lisi rapida, delle cellule neoplastiche indotta dal farmaco, (sindrome da lisi tumorale) (vedere paragrafo 4.8). Dopo il trattamento iniziale devono essere valutati i livelli ematici di acido urico, potassio, fosfato di calcio e creatinina. L'idratazione, l'alcalinizzazione dell'urina e la profilassi con l'allopurinolo per prevenire l'iperuricemia possono ridurre al minimo le complicanze potenziali della sindrome da lisi tumorale.

#### ***Carcinogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità***

La doxorubicina è risultata genotossica e mutagena nei test *in vitro* e *in vivo* e può causare infertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

#### ***Somministrazione intravesicale***

La somministrazione intravesicale di doxorubicina può causare sintomi di cistite chimica (ovvero disuria, pollachiuria, nicturia, stranguria, ematuria, necrosi della parete vescicale).

Occorre prestare particolare attenzione in caso di problemi con il catetere (ovvero ostruzione uretrale causata da invasione del tumore intravesicale).

La somministrazione intravesicale è controindicata per i tumori che hanno penetrato la parete della vescica (oltre T1).

La via di somministrazione intravesicale non deve essere tentata nei pazienti con



tumori invasivi che hanno penetrato la parete vescicale, infezioni delle vie urinarie o condizioni infiammatorie della vescica.

### ***Radioterapia***

Occorre prestare particolare attenzione ai pazienti sottoposti a radioterapia pregressa, concomitante o pianificata per il futuro. Questi pazienti sono particolarmente a rischio di reazioni localizzate nel campo di irradiazione (fenomeno di recall) in caso di somministrazione di Doxorubicina Mylan. In questi casi è stata segnalata epatotossicità (danno del fegato) grave, talvolta letale. La radioterapia precedente al mediastino aumenta la cardiotoxicità della doxorubicina. Particolarmente in questo caso, non deve essere superata la dose cumulativa di 400 mg/m<sup>2</sup>.

### ***Terapie antineoplastiche***

La doxorubicina può potenziare la tossicità delle altre terapie antineoplastiche. Sono state segnalate esacerbazioni della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide e aumento dell'epatotossicità della 6-mercaptipurina.

Come con altri agenti citotossici, con l'uso della doxorubicina sono stati segnalati casi di tromboflebite e fenomeni tromboembolici, tra cui embolia polmonare (in alcuni casi letale) (vedere paragrafo 4.8).

### ***Vaccini***

I vaccini non sono raccomandati (vedere paragrafo 4.5). Durante il trattamento con la doxorubicina cloridrato, i pazienti devono evitare il contatto con le persone recentemente vaccinate contro la poliomelite.

### ***Altro***

La clearance sistemica della doxorubicina è ridotta nei pazienti obesi (ovvero >130% del peso corporeo ideale) (vedere paragrafo 4.2).

Il paziente deve essere informato che l'urina potrà essere di colore rossastro, in particolare il primo campione dopo la somministrazione, ma che questo fenomeno non deve destare preoccupazione.

Una sensazione di dolore o bruciore nella sede di somministrazione può significare un certo livello di stravasamento. In caso di stravasamento sospetto o conclamato, si deve interrompere l'iniezione e si deve riprocurare in un altro vaso sanguigno. Il raffreddamento dell'area per 24 ore può ridurre il disagio. Il paziente deve essere monitorato attentamente per alcune settimane. Potrebbero essere necessarie misure chirurgiche (vedere paragrafo 4.8).

Doxorubicina Mylan contiene 3,54 mg (<1 mmol) di sodio per mL di concentrato. Da tenere in considerazione per i pazienti sottoposti a una dieta con controllo di sodio.

## **4.14 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La doxorubicina è un substrato importante del citocromo P450 CYP3A4 e CYP2D6, e della glicoproteina P (P-gp). Sono state riportate interazioni clinicamente significative con inibitori di CYP3A4, CYP2D6, e/o P-gp (per es., verapamil), che avevano come effetto un aumento della concentrazione e dell'effetto clinico di doxorubicina. Gli

induttori di CYP3A4 (per es., fenobarbital, fentoina, erba di S. Giovanni) e gli induttori di P-gp possono far diminuire la concentrazione di doxorubicina.

La cardiotoxicità della doxorubicina è potenziata dall'uso precedente o concomitante di altre antracicline o di altri farmaci potenzialmente cardi tossici (ad es. 5-fluorouracile, ciclofosfamide o paclitaxel) o di prodotti che influenzano la funzione cardiaca (come i calcio-antagonisti). Quando la doxorubicina è somministrata insieme ai suddetti farmaci, è necessario monitorare attentamente la funzione cardiaca.

L'uso concomitante di trastuzumab e antracicline (come la doxorubicina) è associato a un elevato rischio di cardiotoxicità. Attualmente, trastuzumab e le antracicline non devono essere somministrate in associazione, fatta eccezione per gli studi clinici ben controllati in cui la funzione cardiaca è monitorata. Quando le antracicline sono somministrate dopo la fine della terapia con trastuzumab, può presentarsi un rischio elevato di cardiotoxicità. Se possibile, deve intercorrere un intervallo di tempo sufficientemente lungo (fino a 22 settimane) tra la fine della terapia con trastuzumab e l'inizio della terapia con antracicline. È imperativo l'attento monitoraggio della funzione cardiaca.

Un (pre-) trattamento con farmaci che influenzano la funzione del midollo osseo (cioè agenti citostatici, sulfonamidi, cloramfenicolo, fenitoina, derivati amidopirinicici, agenti antiretrovirali) può portare a un marcato disturbo dell'ematopoiesi. Il dosaggio della doxorubicina deve essere modificato, se necessario. Gli effetti tossici di una terapia contenente la doxorubicina possono essere aumentati in caso di associazione ad altri citostatici (ad es. citarabina, cisplatino, ciclofosfamide).

L'epatotossicità della doxorubicina può essere potenziata da altre modalità di trattamento epatotossiche (ad esempio 6-mercaptopurina).

La ciclosporina, un inibitore del CYP3A4 e della Pgp, ha aumentato l'AUC della doxorubicina e del doxorubicinolo rispettivamente del 55% e del 350%. Per questa associazione sarebbe opportuno ridurre la dose della doxorubicina del 40%.

Anche la cimetidina ha mostrato di ridurre la clearance plasmatica e aumentare l'AUC della doxorubicina.

Paclitaxel somministrato poco prima della doxorubicina potrebbe ridurre la clearance e aumentare le concentrazioni plasmatiche della doxorubicina. Alcuni dati indicano che questa interazione sia meno marcata quando la doxorubicina viene somministrata prima di paclitaxel.

L'assorbimento di anticonvulsivanti (per es. carbamazepina, fenitoina, valproato) diminuisce quando questi vengono somministrati in associazione con la doxorubicina.

Dopo la somministrazione concomitante di doxorubicina e ritonavir sono state segnalate concentrazioni sieriche elevate della doxorubicina.

Gli effetti tossici di una terapia contenente la doxorubicina possono essere aumentati in caso di associazione ad altri citostatici (ad es. citarabina, cisplatino, ciclofosfamide). Nelle terapie di associazione con la citarabina si sono osservate necrosi dell'intestino crasso con emorragie importanti e infezioni gravi.

La clozapina può aumentare il rischio e la gravità della tossicità ematologica della doxorubicina.

Durante la terapia con la doxorubicina può manifestarsi una marcata nefrotossicità dell'amfotericina B.

Poiché la doxorubicina viene metabolizzata rapidamente ed escreta prevalentemente dal sistema biliare, la somministrazione concomitante di agenti chemioterapici notoriamente epatotossici (ad es. mercaptopurina, metotrexato, streptozocina) potrebbe potenzialmente aumentare la tossicità della doxorubicina a seguito della riduzione della clearance epatica del farmaco. Se è necessaria una terapia concomitante con farmaci epatotossici, il dosaggio della doxorubicina deve essere modificato.

La doxorubicina è un potente agente radiosensibilizzante e i fenomeni di recall che induce possono essere potenzialmente fatali. Eventuali radioterapie precedenti, concomitanti o successive possono aumentare la cardiotossicità o l'epatossicità della doxorubicina. Questo si applica anche alle terapie concomitanti con farmaci cardiotossici o epatotossici.

La doxorubicina può causare esacerbazioni della cistite emorragica causata da una precedente terapia con ciclofosfamide.

La terapia con la doxorubicina può indurre un aumento dell'acido urico sierico, pertanto potrebbe essere necessaria una correzione della dose degli agenti che riducono l'acido urico.

La doxorubicina può ridurre la biodisponibilità orale della digossina.

Durante il trattamento con la doxorubicina, i pazienti non devono essere sottoposti a vaccinazione con vaccini attivi e devono evitare il contatto con le persone vaccinate recentemente contro la poliomelite.

La doxorubicina si lega all'eparina e 5-FU. Formazione di precipitato e perdita d'azione da parte di entrambe le sostanze sono pertanto possibili. Per maggiori dettagli vedere paragrafo 6.2.

#### **4.15 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### ***Donne potenzialmente fertili***

La doxorubicina è risultata genotossica e mutagena nei test *in vitro* e *in vivo* (vedere paragrafo 5.3).

##### ***Contraccezione negli uomini e nelle donne***

Uomini e donne sessualmente attivi, trattati con la doxorubicina, devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci. Gli uomini e le donne devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci anche fino a 6 mesi dopo il trattamento.

##### ***Gravidanza:***

La doxorubicina non deve essere somministrata durante la gravidanza. In generale, i citostatici devono essere somministrati durante la gravidanza solo con indicazioni molto specifiche e se il beneficio per la madre supera i possibili rischi per il feto. Negli studi condotti sugli animali, la doxorubicina ha mostrato effetti embriotossici, fetotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3).

**Allattamento:**

È stato segnalato che la doxorubicina viene escreta nel latte materno umano. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Durante il trattamento con la doxorubicina, l'allattamento al seno deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

**Fertilità**

Nelle donne, la doxorubicina può causare infertilità durante il periodo di somministrazione del farmaco. La doxorubicina può causare amenorrea (vedere paragrafo 4.8). L'ovulazione e il ciclo mestruale sembrano tornare nella norma al termine della terapia, sebbene possa presentarsi menopausa prematura. La doxorubicina è mutagena e può indurre danni cromosomici negli spermatozoi umani. Oligospermia o azoospermia possono essere permanenti; tuttavia, sono stati segnalati alcuni casi in cui le conte degli spermatozoi sono ritornate a livelli normospermici. Questo fenomeno può manifestarsi alcuni anni dopo la fine della terapia.

**4.16 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

A causa delle frequenti manifestazioni di nausea e vomito, è sconsigliato guidare veicoli e utilizzare macchinari.

**4.17 Effetti indesiderati**

Il trattamento con la doxorubicina causa spesso effetti indesiderati, alcuni dei quali sufficientemente gravi da richiedere un attento monitoraggio del paziente. La frequenza e il tipo di effetti indesiderati dipendono dalla velocità di somministrazione e dal dosaggio. La soppressione del midollo osseo è un effetto avverso acuto dose-limitante, ma perlopiù transitorio. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione/tossicità ematologica indotta dalla doxorubicina comprendono febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragie, ipossia o necrosi tissutale. Nausea, vomito e alopecia sono stati osservati in quasi tutti i pazienti.

La somministrazione intravesicale può causare le seguenti reazioni avverse: ematuria, irritazione della vescica e dell'uretra, stranguria e pollachiuria. Queste reazioni sono generalmente di gravità moderata e di breve durata.

Talvolta la somministrazione intravesicale della doxorubicina può causare cistite emorragica, ciò può provocare una riduzione della capacità della vescica.

Lo stravasamento può portare a grave cellulite, formazione di vesciche, tromboflebiti, linfagite e necrosi tissutale localizzata, che possono richiedere misure chirurgiche (compresi innesti cutanei).

Stima della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rara ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Infezioni ed infestazioni</i>	<u>Comune:</u> sepsi, setticemia
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	<u>Non comune:</u> leucemia linfocitica acuta, leucemia mielogena acuta <u>Rara:</u> leucemia secondaria quando in associazione a farmaci antineoplastici che danneggiano il DNA (vedere paragrafo 4.4), sindrome da lisi tumorale
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<u>Molto comune:</u> mielosoppressione inclusa leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e anemia <sup>(*)</sup>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<u>Rara:</u> reazioni anafilattiche
<i>Patologie endocrine</i>	<u>Molto rara:</u> vampate di calore
<i>Patologie dell'occhio</i>	<u>Rara:</u> congiuntivite <u>Non nota:</u> aumento della lacrimazione
<i>Patologie cardiache</i>	<u>Molto comune:</u> cardiotossicità <sup>(**)</sup> <u>Comune:</u> cardiomiopatia congestizia (dilatativa) potenzialmente fatale (dopo dosi cumulative di 550 mg/m <sup>2</sup> ); tachicardia del seno, tachicardia ventricolare, tachiaritmia, extrasistoli sopraventricolari e ventricolari, bradicardia, aritmia; riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra <u>Molto rara:</u> alterazioni non specifiche del tracciato ECG (alterazioni del tratto ST, basso voltaggio, intervalli QT lunghi); casi isolati di aritmie potenzialmente fatali; insufficienza ventricolare sinistra acuta, pericardite, sindrome della pericardite–miocardite fatale; blocco atrio–ventricolare, blocco di branca
<i>Patologie vascolari</i>	<u>Comune:</u> emorragia <u>Non comune:</u> flebite <u>Molto rara:</u> tromboembolia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<u>Non nota:</u> broncospasmo, polmonite da radiazioni

<i>Patologie gastrointestinali</i>	<p><u>Molto comune:</u> disturbi gastrointestinali (***) diarrea, nausea e vomito; mucosite, stomatite, esofagite</p> <p><u>Comune:</u> anoressia</p> <p><u>Non comune:</u> possono manifestarsi emorragia gastrointestinale, ulcerazione delle mucose della bocca, della faringe, dell'esofago e del tratto gastrointestinale; in associazione a citarabina sono stati segnalati ulcerazione e necrosi del colon, in particolare del cieco (vedere paragrafo 4.5)</p> <p><u>Molto rara:</u> iperpigmentazione della membrana della muscosa orale</p>
<i>Patologie epatobiliari</i>	<p><u>Non nota:</u> epatotossicità (talvolta in progressione fino alla cirrosi), aumento transitorio degli enzimi epatici</p>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<p><u>Molto comune:</u> alopecia (dose-dipendente e in molti casi reversibile); arrossamento; fotosensibilizzazione</p> <p><u>Comune:</u> reazione di ipersensibilità locale nel campo di irradiazione ("fenomeno di recall"); prurito</p> <p><u>Rara:</u> orticaria, esantema, iperpigmentazione della cute e delle unghie, onicolisi, stravasato (può causare grave cellulite, formazione di vesciche, tromboflebite, linfagite e necrosi tissutale locale)</p> <p><u>Molto rara:</u> eritema acrale, formazione di vescicole, eritrodistesia palmo-plantare</p> <p><u>Non nota:</u> cheratosi attinica</p>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	<p><u>Non nota:</u> artralgia</p>
<i>Patologie renali e urinarie</i>	<p><u>Molto comune:</u> colorazione rossa delle urine</p> <p><u>Comune:</u> disuria, cistite chimica dopo la somministrazione nella vescica (con disturbi disurici quali irritazione della vescica e dell'uretra, disuria, stranguria, pollachiuria, ematuria, spasmi vescicali, cistite emorragica)</p> <p><u>Molto rara:</u> insufficienza renale acuta (casi isolati); iperuricemia e successiva nefropatia da acido urico a seguito della forte lisi tumorale</p>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	<p><u>Molto rara:</u> Amenorrea, oligospermia, azoospermia</p>

<p><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></p>	<p><u>Molto comune:</u> Febbre</p> <p><u>Non comune:</u> disidratazione</p> <p><u>Rara:</u> brividi, capogiri; reazione nella sede di iniezione (reazioni eritematose localizzate lungo la vena, dolore, flebite, flebosclerosi)</p> <p><u>Non nota:</u> malessere/debolezza</p>
<p><i>Procedure mediche e chirurgiche</i></p>	<p><u>Non nota:</u> danni da radiazioni (pelle, polmoni, esofago, mucosa gastrointestinale, cuore) che sono già in guarigione possono ricomparire in seguito alla somministrazione di doxorubicina</p>

(\*) La mielosoppressione è uno degli effetti indesiderati dose-limitanti e può essere grave. Si manifesta principalmente con la riduzione della conta di leucociti. Si è osservata leucopenia in almeno il 75% dei pazienti con adeguata riserva midollare, che erano stati trattati con 60 mg/m<sup>2</sup> BSA ogni 21 giorni. Anche se meno frequentemente sono stati riportati anche trombocitopenia, neutropenia e anemia. Allo stesso modo sono state osservate anche superinfezioni (molto frequentemente) ed emorragia in relazione allo sviluppo di soppressione del midollo osseo. La mielosoppressione comunemente raggiunge il suo apice in 10–14 giorni dopo la somministrazione della doxorubicina e nella maggior parte dei casi si attenua tra il 21° e il 28° giorno. In caso di comparsa, possono manifestarsi contemporaneamente anche trombocitopenia o anemia, ma solitamente in forma meno grave. (Vedere paragrafo 4.4).

(\*\*) La doxorubicina è cardiotossica. Il rischio che gli effetti indesiderati cardiotossici si manifestino è elevato durante e dopo la radioterapia nella zona mediastinica, dopo un pre-trattamento con agenti potenzialmente cardiotossici (ad esempio antracicline, ciclofosfamide), in pazienti anziani (più di 60 anni) e in pazienti con ipertensione arteriosa conclamata. (Vedere paragrafo 4.4).

L'effetto cardiotossico della doxorubicina possono manifestarsi di due modi :

#### *Acuto*

Gli effetti indesiderati di tipo acuto si verificano nella maggior parte dei casi entro le prime 24–48 ore successive all'inizio della terapia, non sono dipendenti dalla dose e sono caratterizzati dai seguenti sintomi: aritmia transitoria (frequente), tachicardia soprattutto sinusale (frequente) ed extrasistole ventricolari e sopraventricolari. Sono caratterizzati (molto raramente) da alterazioni non specifiche del tracciato ECG (alterazioni del tratto ST, basso voltaggio, intervallo QT lungo).

Queste alterazioni sono generalmente reversibili e la loro comparsa non è una controindicazione per l'utilizzo ripetuto della doxorubicina. Tuttavia, possono manifestarsi aritmie potenzialmente fatali durante o poche ore dopo l'impiego della doxorubicina; in alcuni casi isolati sono stati segnalati insufficienza ventricolare sinistra acuta, pericardite o sindrome della pericardite-miocardite fatale.

### *Ritardato*

Gli effetti indesiderati di tipo ritardato sono manifestazioni di tossicità organica cumulativa dipendenti dalla dose, generalmente irreversibili e spesso potenzialmente fatali. Spesso si manifestano come cardiomiopatia congestizia (dilatativa) con segni di insufficienza del ventricolo sinistro nell'arco di alcuni mesi dall'interruzione della terapia. La cardiotoxicità può tuttavia manifestarsi per la prima volta dopo diversi anni dalla fine della terapia; la sua incidenza aumenta con la dose cumulativa totale. (Vedere paragrafo 4.4).

(\*\*\*) Il potenziale emetogeno della doxorubicina è elevato; nausea e vomito relativamente gravi si manifestano in circa l'80% dei pazienti durante il primo giorno della terapia, ma anche in seguito. (Vedere paragrafo 4.4).

### 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 riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.18 Sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto della doxorubicina può indurre mielosoppressione (in particolare leucopenia e trombocitopenia), in generale 10–14 giorni dopo il sovradosaggio, effetti tossici a carico del tratto gastrointestinale (in particolare mucosite) e alterazioni cardiache acute, che possono manifestarsi entro 24 ore. Il trattamento comprende antibiotici per via endovenosa, trasfusioni di granulociti e trombociti e trattamento dei sintomi gastrointestinali e degli effetti cardiaci. Deve essere presa in considerazione la possibilità di trasferire il paziente in una stanza sterile e l'uso del fattore di crescita ematopoietico.

Singole dosi da 250 mg e 500 mg di doxorubicina si sono dimostrate letali.

Il sovradosaggio cronico, con una dose cumulativa che supera 550 mg/m<sup>2</sup>, aumenta il rischio di cardiomiopatia e può portare a insufficienza cardiaca che deve essere trattata con i metodi convenzionali. L'insufficienza cardiaca tardiva può manifestarsi fino a sei mesi dopo il sovradosaggio.

Una terapia emodialitica sarebbe probabilmente inutile in un'intossicazione con doxorubicina perché la doxorubicina ha un volume di distribuzione molto grande e solo il 5% di una dose viene eliminata dai reni.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.4 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antracicline e sostanze correlate  
Codice ATC: L01D B01



La doxorubicina è un antibiotico appartenente alla famiglia delle antracicline. Il meccanismo di azione non è completamente chiaro. Si ipotizza che la Doxorubicina Mylan eserciti il proprio effetto antineoplastico mediante un meccanismo di azione citotossico, in particolare l'intercalazione nel DNA, l'inibizione dell'enzima topoisomerasi II e la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Tutti questi meccanismi hanno un effetto deleterio sulla sintesi del DNA: l'intercalazione della molecola della doxorubicina porta all'inibizione delle RNA e DNA polimerasi mediante disturbi nel riconoscimento delle basi e della specificità della sequenza. L'inibizione della topoisomerasi II produce rotture del filamento singolo e doppio dell'elica di DNA. La scissione del DNA deriva anche dalla reazione chimica con le specie altamente reattive dell'ossigeno, quali il radicale idrossilico OH $\cdot$ . Ne conseguono mutagenesi e aberrazioni cromosomiche.

La specificità della tossicità della doxorubicina sembra essere correlata principalmente all'attività proliferativa del tessuto normale. Quindi, il midollo osseo, il tratto gastrointestinale e le gonadi sono i principali tessuti normali danneggiati.

Una causa importante dell'insuccesso del trattamento con la doxorubicina e altre antracicline è lo sviluppo di resistenza. In un tentativo di superare la resistenza cellulare alla doxorubicina, è stato preso in considerazione l'uso di calcioantagonisti, quali il verapamil, poiché il bersaglio principale è la membrana cellulare. Il verapamil inibisce il canale lento di trasporto del calcio e può potenziare la captazione cellulare della doxorubicina. La somministrazione concomitante della doxorubicina e del verapamil è associata a effetti cardi tossici gravi.

## 5.5 Proprietà farmacocinetiche

### *Distribuzione*

Dopo la somministrazione endovenosa, la doxorubicina viene eliminata rapidamente dal sangue e si distribuisce ampiamente nei tessuti, compresi i polmoni, il fegato, il cuore, la milza, i linfonodi, il midollo osseo e i reni. Il volume di distribuzione è di circa 25 l/kg. Il livello di legame con le proteine è 60–70%.

La doxorubicina non attraversa la barriera ematoencefalica, sebbene possano essere raggiunti livelli maggiori nel liquor in presenza di metastasi al cervello o disseminazione cerebrale leucemica. La doxorubicina si distribuisce rapidamente nelle asciti, dove raggiunge concentrazioni più elevate che nel plasma. La doxorubicina viene escreta nel latte materno.

### *Eliminazione*

L'eliminazione della doxorubicina dal sangue avviene in tre fasi con emivite medie di 12 minuti (distribuzione), 3,3 ore e circa 30 ore. La doxorubicina viene metabolizzata rapidamente nel fegato. Il metabolita principale è la sostanza farmacologicamente attiva doxorubicinolo. Gli altri metaboliti sono deossirubicina aglicone, glucuronide e solfato coniugato. Circa il 40–50% di una dose viene escreto nella bile entro 7 giorni, la metà del quale viene escreto come farmaco immodificato e il resto come metaboliti. Solo il 5–15 % della dose somministrata viene eliminato nelle urine.

### *Popolazioni particolari*

Poiché l'eliminazione della doxorubicina avviene prevalentemente a livello epatico, la compromissione della funzione epatica può determinare un rallentamento dell'escrezione e, di conseguenza, un aumento della ritenzione e dell'accumulo nel plasma e nei tessuti.

Sebbene l'escrezione renale rappresenti una via di eliminazione minore per la doxorubicina, una compromissione grave della funzione renale può influenzare l'eliminazione totale.

In uno studio condotto su pazienti obesi (>130% del peso corporeo ideale), la clearance della doxorubicina è risultata ridotta e l'emivita aumentata rispetto al gruppo di controllo normopeso.

## 5.6 Dati preclinici di sicurezza

I dati sugli studi nel modello animale derivati dalle pubblicazioni disponibili mostrano che la doxorubicina influisce sulla fertilità, è tossica per l'embrione e il feto ed è teratogena. Altri dati mostrano che la doxorubicina è mutagena.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.2 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio  
Acido cloridrico (E507) (per regolazione del pH)  
Acqua per soluzioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

La doxorubicina non deve essere miscelata con eparina poiché potrebbe formarsi un precipitato e non deve essere miscelata con 5-fluoruracile poiché potrebbe degradarsi. Evitare il contatto prolungato con qualsiasi soluzione a pH alcalino perché provoca l'idrolisi del farmaco

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

***Flaconcino ancora sigillato:***

2 anni.

***Dopo la prima apertura:***

Usare immediatamente dopo la prima apertura.

***Dopo la diluizione:***

Prodotto diluito in soluzione di cloruro di sodio 0,9%

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la diluizione fino a una concentrazione di 0,1-1,0 mg/mL è stata dimostrata per 24 ore quando conservato protetto dalla luce ad una temperatura compresa tra 2– 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8° C, a meno che la ricostituzione/diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

#### Prodotto diluito in soluzione di glucosio al 5%

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la diluizione fino a una concentrazione di 0,1-1,0 mg/mL è stata dimostrata per 24 ore quando conservato protetto dalla luce ad una temperatura compresa tra 2– 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8° C, a meno che la ricostituzione/diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2-8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Doxorubicina Mylan 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione viene fornito in flaconcini di vetro di tipo I con chiusura in gomma bromobutilica e sigillo di alluminio flip-off color blu elettrico (per i flaconcini da 5 mL, 10 mL e 30 mL) o sigillo di alluminio flip off blu per i flaconi da 100 mL, che contengono una soluzione limpida, color rosso arancione, sterile.

Quantità nelle confezioni in commercio: scatole con un flaconcino da 5, 10, 25 o 100 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La doxorubicina è un potente agente citotossico e deve essere prescritta, preparata e somministrata solo da professionisti addestrati nell'uso sicuro della preparazione.

L'aspetto della soluzione ricostituita è una soluzione rossa arancione limpida.

Un'ulteriore diluizione del volume appropriato del concentrato con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o una soluzione di glucosio al 5% è necessaria per una concentrazione finale tra 0,1 mg/mL e 1 mg/mL.

Per raccomandazioni sulla posologia e sul metodo di somministrazione vedere paragrafo 4.2.

Esclusivamente monouso.

Durante la manipolazione, la preparazione e lo smaltimento della doxorubicina, attenersi alle seguenti linee guida.

#### Preparazione

1. Gli agenti citotossici devono essere preparati per la somministrazione solo da personale addestrato alla manipolazione sicura di tali preparazioni. Prima di iniziare, fare riferimento alle linee guida locali in materia di sostanze citotossiche.
2. Il personale in stato di gravidanza non deve lavorare con questo farmaco.
3. Il personale che manipola la doxorubicina deve indossare indumenti protettivi: occhiali di sicurezza, camice, guanti e mascherina monouso.
4. Tutti gli oggetti usati per la somministrazione o la pulizia, compresi i guanti, devono essere posti in sacchi di smaltimento dei rifiuti ad alto rischio da incenerire a temperatura elevata (700°C).
5. Tutti i materiali usati per la pulizia devono essere smaltiti come indicato sopra.
6. Lavarsi sempre le mani dopo aver tolto i guanti.

#### Contaminazione

1. In caso di contatto con la cute o con le membrane mucose detergere abbondantemente la parte colpita con acqua e sapone o una soluzione di bicarbonato di sodio. Tuttavia, non abrasare la pelle utilizzando una spazzola. Per trattare il dolore transitorio della pelle è possibile utilizzare una crema blanda.
2. In caso di contatto con l'occhio(i), sollevare la palpebra(e) e lavare l'occhio(i) interessato(i) con abbondanti quantità di acqua per almeno 15 minuti o con normale soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Rivolgersi ad un medico o a un oculista per ricevere consulenza.
3. Fuoriuscite o perdite devono essere trattate con una soluzione di ipoclorito di sodio all'1% o con tampone fosfato (pH>8) finché la soluzione si decolora. Usare un panno o una spugna conservati nell'area designata. Risciacquare due volte con acqua. Riporre tutti gli indumenti contaminati in un sacchetto di plastica e sigillare per l'incinerazione.

#### Smaltimento

Esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Attenersi alle linee guida per la manipolazione di farmaci citotossici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano  
Italia

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

040482010 2mg/ml concentrato per soluzioni per infusione, 1 flaconcino vetro 10 mg/5ml.

040482022 2mg/ml concentrato per soluzioni per infusione, 1 flaconcino vetro 20 mg/10ml .

040482034 2mg/ml concentrato per soluzioni per infusione, 1 flaconcino vetro 50 mg / 25ml

040482046 2mg/ml concentrato per soluzioni per infusione, 1 flaconcino vetro 200 mg/100ml .

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**