RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doxorubicina Actavis 10 mg polvere per soluzione iniettabile
Doxorubicina Actavis 50 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 10 mg di doxorubicina cloridrato.

Ogni flaconcino contiene 50 mg di doxorubicina cloridrato.

Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato.

Eccipienti:
Ogni flaconcino da 10 mg contiene 1 mg di metilparaidrossibenzoato
Ogni flaconcino da 50 mg contiene 5 mg di metilparaidrossibenzoato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Aggregato compatto o frammenti di colore rosso e di aspetto poroso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Doxorubicina Actavis è indicata per il trattamento di

- Carcinoma polmonare a piccole cellule
- Tumore mammario
- Carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato
- Profilassi endovescicale per evitare l'insediazione di carcinoma vescicale superficiale dopo la resezione transuretrale (TUR) del carcinoma vescicale in pazienti ad alto rischio di recidiva
- Trattamento sistemico del carcinoma vescicale localmente avanzato o metastatico
- Terapia neoadiuvante ed adiuvante per l'osteosarcoma
- Sarcoma dei tessuti molli avanzato in età adulta
- Sarcoma di Ewing
- Linfoma di Hodgkin
- Linfoma non Hodgkin altamente maligno
- Trattamento di induzione e consolidamento nella leucemia linfatica acuta
- Leucemia mieloblastica acuta
- Mielosa multiplo in stadio avanzato
- Carcinoma endometriale avanzato o recidivante

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Tumore di Wilms (nelle varianti altamente maligne di stadio II, in tutti gli stati avanzati [III – IV])
- Carcinoma papillare/follicolare avanzato della tiroide
- Carcinoma anaplastico della tiroide
- Neuroblastoma in stadio avanzato
- Carcinoma gastrico in stadio avanzato

La doxorubicina viene somministrata frequentemente in regimi chemioterapici di associazione con altri farmaci citostatici.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con la doxorubicina deve essere iniziato su consiglio o dopo consultazione con un medico molto esperto di trattamenti citostatici.

In virtù del pericolo di cardiomiopatia letale, prima di ogni applicazione è necessario soppesare i rischi e i benefici per il singolo paziente.

Doxorubicina Actavis viene data nel tubicino di un'infusione endovenosa che fluisce liberamente, per una durata non inferiore a 3 - 5 minuti. Questa tecnica riduce al minimo il rischio di tromboflebite o travaso perivenoso che possono causare grave cellulite, formazione di vesciche, e necrosi tissutale. (Per i diluenti raccomandati, vedere paragrafo 6.6).
La velocità di somministrazione dipende dalle dimensioni della vena e dal dosaggio. Una veloce iniezione diretta non è consigliata a causa del rischio di stravaso, che può verificarsi anche in presenza di un adeguato ritorno del sangue fino all'ago di aspirazione (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione endovenosa:
Il dosaggio di doxorubicina dipende dal regime posologico, dallo stato generale e dal trattamento precedente del paziente.

Esistono vari regimi posologici:
La dose raccomandata è 60-75 mg/m² di superficie corporea per via endovenosa in dose singola o suddivisa in più dosi in 2-3 giorni consecutivi, una volta ogni 21 giorni. Ai pazienti con depressione del midollo osseo deve essere somministrata una dose ridotta.

Quando la doxorubicina viene somministrata in associazione ad altri citostatici, il dosaggio deve essere ridotto a 30-60 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Nei pazienti a cui non è possibile somministrare la dose intera (ad esempio in caso di immunosoppressione, età avanzata), un dosaggio alternativo è 15-20 mg/m² di superficie corporea una volta alla settimana**.**

Per evitare la cardiomiopatia, si raccomanda di non superare la dose cumulativa totale di doxorubicina (compresi farmaci correlati, quali daunorubicina) di 450-550 mg/m^2 di superficie corporea nell'arco della vita. Per i pazienti con cardiopatia concomitante sottoposti a irradiazione mediastinica e/o cardiaca, ad un precedente trattamento con farmaci alchilanti o ad un trattamento concomitante con farmaci potenzialmente cardiotossici e per i pazienti ad alto rischio (con ipertensione arteriosa da > 5 anni, danno coronarico, valvolare o miocardico pregresso, età superiore a 70 anni), non deve essere superata la dose totale massima di 400 mg/m^2 di superficie corporea e deve essere monitorata la funzionalità cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Bilirubina sierica	Dose raccomandata
20-50 micromoli/l	½ della dose normale
> 50 micromoli/l	¼ della dose normale

La doxorubicina è controindicata nei pazienti con epatopatia grave (vedere paragrafo 4.3).

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

Bambini
Dosaggio nei bambini
Il dosaggio nei bambini deve essere ridotto a causa dell'alto rischio di cardiotossicità che può manifestarsi a distanza di tempo. Deve essere prevista la mielotossicità, con nadir da 10 a 14 giorni dall'inizio del trattamento. La dose massima cumulativa nei bambini è 400 mg/m².

Pazienti obesi
Nei pazienti obesi si deve considerare una dose iniziale ridotta o un intervallo di somministrazione prolungato (vedere paragrafo 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego').

Somministrazione endovescicale:
La doxorubicina può essere somministrata per instillazione endovescicale per il trattamento del carcinoma vescicale superficiale e per prevenire la recidiva dopo la resezione transuretrale (TUR). La dose raccomandata per il trattamento endovescicale 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 (per 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla doxorubicina o ad altre antracicline, al metilparaidrossibenzoato o agli antracendioni.

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

Controindicazioni per la somministrazione endovescicale:
- 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La doxorubicina non può essere somministrata durante la gravidanza e l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

- radiografie dei polmoni e del torace e ECG
- monitoraggio regolare della funzionalità cardiaca (LVEF con ad es. ECG, UCG e MUGA)
- ispezione giornaliera della cavità orale e della faringe per determinare eventuali variazioni delle mucose
- Esami del sangue: ematocrito, piastrine, conta differenziale leucocitaria con formula, 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/m².

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

Eventi precoci (ovvero acuti): la cardiotossicità 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 doxorubicina cloridrato deve essere considerato con attenzione.

Eventi tardivi: la cardiotossicità tardiva si sviluppa in genere nelle fasi più avanzate della terapia con doxorubicina o entro 2-3 mesi dalla fine del trattamento, tuttavia sono stati segnalati 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

congestizia, 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 letale è la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità dose cumulativa-limitante del farmaco.

Prima del trattamento con doxorubicina, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione della funzionalità cardiaca, che dovrà 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 della funzionalità. I metodi quantitativi appropriati per la valutazione ripetuta della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) includono MUGA (angiografia multigated con radionuclide) o ecocardiografia (ECHO). Si raccomanda una valutazione cardiaca basale con ECG e MUGA o ecocardiografia, in particolare nei pazienti con fattori di rischio di aumento della cardiotossicità. Occorre eseguire determinazioni ripetute della LVEF con MUGA o ecocardiografia, 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, stimata approssimativamente all'1%-2% a una dose cumulativa di 300 mg/m^2, aumenta lentamente fino alla dose cumulativa totale di 450-550 mg/m^2. Successivamente, il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca congestizia aumenta rapidamente e si raccomanda di non superare una dose cumulativa massima di 550 mg/m^2. Se il paziente presenta altri fattori di rischio potenziali di cardiotossicità (anamnesi di malattia cardiovascolare, terapia precedente con antracicline o antracendioni, radioterapia precedente o concomitante all'area mediastinica/pericardica e uso concomitante di prodotti medicinali in grado di sopprimere la contrattilità cardiaca, tra cui ciclofosfamide e 5-fluoruracile), la cardiotossicità indotta da doxorubicina può manifestarsi a dosi cumulative inferiori e la funzionalità cardiaca deve essere monitorata attentamente.

È probabile che la tossicità della doxorubicina e delle altre antracicline o degli antracendioni sia aggiuntiva.

Funzionalità epatica

La via di eliminazione principale della doxorubicina è il sistema epatobiliare. Prima e durante il trattamento con la doxorubicina deve essere valutata 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 'Posologia e modo di somministrazione'). I pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica non devono essere trattati con la doxorubicina (vedere paragrafo 4.3 'Controindicazioni').

Tossicità ematologica

La doxorubicina può produrre mielosoppressione (vedere paragrafo 4.8). I profili ematologici, compresa la conta differenziale leucocitaria con formula, 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 più acuta 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 leucociti/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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nei pazienti trattati con antracicline è stata segnalata leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica. La leucemia secondaria è più comune quando questi farmaci vengono somministrati in associazione a farmaci 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.

Carcinogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità
La doxorubicina è risultata genotossica e mutagena nei test *in vitro* e *in vivo*.

Nelle donne, la doxorubicina può causare l'infertilità durante il periodo di somministrazione del farmaco. La doxorubicina può causare amenorrea (vedere paragrafo 4.8). L'ovulazione e il ciclo mestruale sembra 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. Gli uomini trattati con doxorubicina devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Uomini e donne sessualmente attivi, trattati con doxorubicina, devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Somministrazione endovescicale
La somministrazione endovescicale 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 endovescicale).
La somministrazione endovescicale è controindicata per i tumori che hanno penetrato la vescica (oltre T1).
La via di somministrazione endovescicale 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 precedentemente a radioterapia, concomitante o pianificata per il futuro. Questi pazienti sono particolarmente a rischio di reazioni localizzate nel campo di irradiazione (fenomeno di recall) se trattati con Doxorubicina Actavis. In questi casi è stata segnalata epatotossicità (danno del fegato) grave, talvolta letale. La radioterapia precedente al mediastino aumenta la cardiotossicità della doxorubicina. In particolare, in questi casi, non deve essere superata la dose cumulativa di 400 mg/m².

Terapie antineoplastiche:
La doxorubicina può potenziare la tossicità delle altre terapie antineoplastiche. Sono stati segnalati esacerbazione della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide e aumento dell'epatotossicità della 6-mercaptopurina.
Come con altri farmaci 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 'Effetti indesiderati').

Vaccini
In generale, questo prodotto medicinale non è raccomandato in associazione a vaccini vivi attenuati. Evitare il contatto con persone vaccinate recentemente contro la poliomelite.

Altro:

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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 'Effetti indesiderati'). 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 allopurinolo per prevenire l'iperuricemia possono ridurre al minimo le complicanze potenziali della sindrome da lisi tumorale.

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 stravaso. In caso di stravaso sospetto o conclamato, interrompere l'iniezione e ripraticarla 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 'Effetti indesiderati').

Doxorubicina Actavis contiene metilparaidrossibenzoato che può causare reazioni allergiche (generalmente ritardate) e, in casi eccezionali, broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La cardiotossicità della doxorubicina è potenziata dall'uso precedente o concomitante di altre antracicline o di altri farmaci potenzialmente cardiotossici (ad es. 5-fluorouracile, ciclofosfamide o paclitaxel) o di prodotti che influiscono sulla funzionalità cardiaca (come i calcioantagonisti). Quando la doxorubicina è somministrata insieme ai suddetti farmaci, è necessario monitorare attentamente la funzionalità cardiaca.

L'uso concomitante di trastuzumab e antracicline (come la doxorubicina) è associato a un elevato rischio di cardiotossicità. Per il momento, trastuzumab e le antracicline non devono essere somministrate in associazione, fatta eccezione per gli studi clinici ben controllati in cui la funzionalità cardiaca è monitorata. Quando le antracicline sono somministrate dopo la fine della terapia con trastuzumab, può presentarsi un rischio elevato di cardiotossicità. 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 funzionalità cardiaca.

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

La doxorubicina viene metabolizzata dal citocromo P450 (CYP450) ed è un substrato della proteina di trasporto p-glicoproteina (Pgp). La somministrazione concomitante di inibitori del CYP450 e/o della Pgp può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche della doxorubicina e pertanto a un aumento della tossicità. Per contro, la somministrazione concomitante di induttori del CYP450, quali rifampicina e barbiturici, potrebbe ridurre le concentrazioni plasmatiche e l'efficacia della doxorubicina.

La ciclosporina, un inibitore del CYP3A4 e della Pgp, ha aumentato l'AUC della doxorubicina e del doxorubicinolo rispettivamente del 55% e del 350%. L'associazione potrebbe richiedere una correzione della dose. Anche la cimetidina ha mostrato di ridurre la clearance plasmatica e aumentare l'AUC della doxorubicina.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

I barbiturici possono determinare un'accelerazione della clearance plasmatica della doxorubicina, mentre la somministrazione concomitante di fenitoina può determinare una riduzione dei livelli plasmatici della fenitoina stessa.

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

Gli effetti tossici di una terapia contenente doxorubicina possono essere aumentati in caso di associazione ad altri citostatici (ad es. citarabina, cisplatino, ciclofosfamide). Nelle terapie di associazione con 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 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 farmaci chemioterapici notoriamente epatotossici (ad es. mercaptopurina, metotrexato, streptozocina) potrebbe 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 radiosensibilizzante e i fenomeni di recall che induce possono essere potenzialmente letali. 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 doxorubicina può indurre un aumento dell'acido urico sierico, pertanto potrebbe essere necessaria una correzione della dose dei farmaci 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 contro la poliomelite.

4.6 Gravidanza e allattamento

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 rischi possibili per il feto. Negli studi condotti sugli animali, la doxorubicina ha mostrato effetti embriotossici, fetotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3 'Dati preclinici di sicurezza').
Gli uomini e le donne devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Allattamento:

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

È stato segnalato che la doxorubicina viene escreta nel latte materno umano. Non è possibile escludere un rischio per il lattante. Durante il trattamento con la doxorubicina, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Il trattamento con doxorubicina causa spesso effetti indesiderati, alcuni dei quali sufficientemente seri 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 per lo più 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 stima della frequenza: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, < 1/100); raro (≥ 1/10000, < 1/1000); molto raro (< 1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Sepsi, setticemia			
Tumori benigni e maligni			Leucemia secondaria quando in associazione a farmaci antineoplastici che danneggiano il DNA (vedere paragrafo 4.4), sindrome da lisi tumorale	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Soppressione del midollo osseo, leucopenia e neutropenia			Trombocitopenia, anemia
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche	
Patologie endocrine				Vampate di calore
Patologie dell'occhio			Congiuntiviti	
Patologie cardiache	Cardiomiopatia (2%; es. riduzione della LVEF, dispnea); Alterazioni dell'ECG (es. tachicardia sinusale, tachiaritmia, tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco di branca)			Aritmia, insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Flebiti		Tromboflebite; tromboembolia
Patologie gastrointestinali	Nausea; vomito; mucositi; anoressia;	Possono manifestarsi emorragia		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	diarrea	gastrointestinale, dolore addominale; 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)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Broncospasmo, polmonite da radiazioni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Prurito, reazione di ipersensibilità localizzata del campo di irradiazione (fenomeno di recall)	Orticaria, esantema, reazioni eritematose localizzate lungo la vena utilizzata per l'iniezione, iperpigmentazione della pelle e delle unghie, onicolisi	Ipossia tissutale
Patologie renali e urinarie	In caso di trattamento endovescicale possono manifestarsi reazioni localizzate (cistite chimica) (ovvero disuria, pollachiuria, nicturia, stranguria, ematuria, necrosi della parete vescicale)			Insufficienza renale acuta, iperuricemia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Amenorrea, oligospermia, azoospermia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Disidratazione	Reazioni anafilattiche, brividi, febbre, capogiri	Sensazione di dolore o di bruciore nella sede di somministrazione (vedere paragrafo 4.4) Malessere/debolezza
Patologie del sistema epatobiliare				Epatotossicità, aumento transitorio degli enzimi epatici
Procedure mediche e chirurgiche				Il travaso può portare a grave cellulite, formazione di vesciche e necrosi tissutale localizzata, che possono richiedere misure chirurgiche (compresi innesti cutanei) (vedere paragrafo 4.4)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Eccipiente:
Il metil 4-idrossibenzoato (Farmacopea Europea) può indurre reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni ritardate e, raramente, broncospasmo (contrazioni dei bronchi).

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. Considerare 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^2, 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci citotossici (antracicline e sostanze correlate)
Codice ATC: L01DB01

La doxorubicina è un antibiotico appartenente alla famiglia delle antracicline. Il meccanismo di azione non è completamente chiaro. Si ipotizza che la doxorubicina eserciti il proprio effetto antineoplastico mediante un meccanismo di azione citotossico, in particolare l'intercalazione nel DNA, 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 di doxorubicina porta all'inibizione delle polimerasi dell'RNA e del DNA mediante disturbi nel riconoscimento delle basi e nella 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 $OH^{\bullet}$. 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 le 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 di doxorubicina e verapamil è associata a effetti cardiotossici gravi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione
Dopo l'iniezione endovenosa, la doxorubicina viene eliminata rapidamente dal sangue e si distribuisce diffusamente 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 litri. Il livello di legame con le proteine è 60-70%.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 speciali di pazienti
Poiché l'eliminazione della doxorubicina avviene prevalentemente a livello epatico, la compromissione della funzionalità epatica può determinare un rallentamento dell'escrezione e, di conseguenza, un aumento della ritenzione e dell'accumulo nel plasma e nei tessuti. In genere si consiglia la riduzione della dose.

Sebbene l'escrezione renale rappresenti una via di eliminazione minore per la doxorubicina, una compromissione grave della funzionalità renale può influire negativamente sull'eliminazione totale, pertanto si richiede una riduzione della dose.

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. Nei pazienti obesi possono essere necessarie correzioni della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Gli studi nel modello animale provenienti dalla letteratura 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
Metilparaidrossibenzoato
Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità
Evitare il contatto con soluzioni a pH alcalino perché provoca l'idrolisi del farmaco. La doxorubicina non deve essere miscelata con eparina e 5-fluorouracile perché può formarsi un precipitato; si raccomanda di non miscelare la doxorubicina con altri farmaci finché non saranno disponibili dati specifici sulla compatibilità.

Questomedicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità
Flaconcino ancora sigillato: 4 anni
Dopo la ricostituzione: è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in uso per 24 ore a 25ºC e per 48 ore a 2-8ºC. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore con conservazione a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima del primo utilizzo: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

In uso: vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore, trasparente, di tipo I con una capacità di riempimento nominale di 8 ml, tappo in gomma bromobutilica con inserto in silicato (tipo I) e ghiera in alluminio con disco in polipropilene, di colore arancione.

Confezione: 1 flaconcino da 10 mg di doxorubicina cloridrato

Flaconcino di vetro incolore, trasparente, di tipo I con una capacità di riempimento nominale di 30 ml o 50 ml, tappo in gomma bromobutilica con inserto in silicato (tipo I) e ghiera in alluminio con disco in polipropilene, di colore arancione.

Confezione: 1 flaconcino da 50 mg di doxorubicina cloridrato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La doxorubicina è un potente citotossico e deve essere prescritta, preparata e somministrata solo da professionisti addestrati nell'uso sicuro del preparato. Durante la manipolazione, la preparazione e lo smaltimento della doxorubicina, attenersi alle seguenti linee guida.

Preparazione

1. La ricostituzione della polvere, il trasferimento nelle siringhe o nelle sacche di infusione devono essere eseguiti nelle aree designate, preferibilmente una postazione dotata di cappa a flusso laminare.
2. Il personale deve indossare indumenti protettivi adeguati, guanti, mascherina e protezione per gli occhi.
3. Le donne in gravidanza devono essere escluse dalla manipolazione di prodotti citotossici.

Preparazione dell'iniezione

Il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili o cloruro di sodio allo 0,9% a una concentrazione di soluzione di 2 mg per ml.

Somministrazione:

La somministrazione endovenosa (EV) di doxorubicina deve essere effettuata con molta cautela ed è consigliabile somministrare il prodotto medicinale attraverso un'endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 50 mg/ml (5%) che fluisce liberamente, per una durata non inferiore a **3-5** minuti. Questo metodo riduce al minimo il rischio di sviluppo di trombosi e stravaso perivenoso, che causano grave cellulite, formazione di vesciche e necrosi tissutale, e fornisce inoltre un lavaggio del vaso sanguigno dopo la somministrazione.

La velocità di somministrazione dipende dalle dimensioni della vena e dal dosaggio. Una veloce iniezione diretta non è consigliata a causa del rischio di stravaso, che può verificarsi anche in presenza di un adeguato ritorno del sangue fino all'ago di aspirazione (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Contaminazione

1. In caso di contatto con la pelle o con gli occhi, le aree interessate devono essere lavate con abbondante acqua o normale soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Per trattare il dolore transitorio della pelle è possibile utilizzare una crema blanda. In caso di contatto con gli occhi, rivolgersi al medico.
2. In caso di fuoriuscita del materiale, trattare con soluzione di ipoclorito di sodio all'1% utilizzando 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 prodotto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf - Reykjavikurvegi 76-78 - 220 Hafnarfjordur (Islanda)

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

039851011 - " 10 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE " 1 FLACONCINO IN VETRO
039851023 - " 50 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE " 1 FLACONCINO IN VETRO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/04/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2011

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).