

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml Soluzione per Infusione

FARMORUBICINA 50 mg/25 ml Soluzione per Infusione

FARMORUBICINA 200 mg/100 ml Soluzione per Infusione per uso Endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 10 mg/5 ml contiene: epirubicina cloridrato 10 mg

Ogni flaconcino da 50 mg/25 ml contiene: epirubicina cloridrato 50 mg

Ogni flaconcino da 200 mg/100 ml contiene: epirubicina cloridrato 200 mg

Eccipiente con effetto noto:

Farmorubicina 10 mg/5ml (2 mg/ml) soluzione per infusione contiene 17,7 mg di sodio in ciascun flaconcino da 5 ml.

Farmorubicina 50 mg/25 ml (2 mg/ml) soluzione per infusione contiene 88,5 mg di sodio in ciascun flaconcino da 25 ml.

Farmorubicina 200 mg/100 ml (2 mg/ml) soluzione per infusione contiene 354 mg di sodio in ciascun flaconcino da 100 ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml

FARMORUBICINA 50 mg/25 ml

Soluzione per infusione per uso endovenoso ed endovescicale

FARMORUBICINA 200 mg/100 ml

Soluzione per infusione per uso endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Farmorubicina si è dimostrata capace di indurre risposte utili in un ampio spettro di malattie neoplastiche tra cui: carcinoma della mammella; linfomi maligni; sarcomi delle parti molli; carcinoma gastrico; carcinoma del fegato, pancreas, sigma retto; carcinoma del distretto cervico-facciale; carcinoma polmonare; carcinoma ovarico; leucemia.

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml e 50 mg/25 ml

Per instillazione endovescicale, Farmorubicina 10 mg/5 ml e 50 mg/25 ml è indicata anche nel trattamento dei carcinomi superficiali della vescica (a cellule transizionali, carcinoma in situ) e nella profilassi delle recidive dopo intervento di resezione transuretrale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Somministrazione endovenosa

Schema posologico per dosi convenzionali

Quando Farmorubicina è impiegata come unico agente antitumorale la dose consigliata negli adulti è di 60-90 mg/m² di superficie corporea da somministrarsi per iniezione e.v. in 5-10 minuti ad intervalli di 21 gg compatibilmente con le condizioni ematologiche.

Schema posologico per alte dosi

Carcinoma polmonare

Farmorubicina come agente singolo nel trattamento ad alti dosaggi del carcinoma polmonare dovrebbe essere somministrata secondo i seguenti schemi:

- carcinoma polmonare a piccole cellule in pazienti non pretrattati: 120 mg/m² al giorno 1, ogni 3 settimane;
- carcinoma polmonare non a piccole cellule (epidermoide, squamoso e adenocarcinoma) in pazienti non pretrattati: 135 mg/m² al giorno 1 o 45 mg/m² ai giorni 1, 2, 3, ogni tre settimane.

Carcinoma della mammella

Dosi sino a 135 mg/m², quando impiegata come unico agente, e sino a 120 mg/m², quando impiegata in associazione, somministrate ogni 3-4 settimane hanno dimostrato di essere efficaci e ben tollerate in pazienti affette da carcinoma della mammella.

Nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario in stadio iniziale con linfonodi positivi, le dosi raccomandate variano da 100 mg/m² a 120 mg/m² somministrate ogni 3-4 settimane.

Il farmaco dovrebbe essere somministrato in bolo per via endovenosa in 5-10 minuti o come infusione endovenosa in un massimo di 30 minuti.

Dosi inferiori (60-75 mg/m² o 105-120 mg/m² negli schemi posologici per alte dosi) sono raccomandate per i pazienti con riserve midollari ridotte dovute a precedenti trattamenti chemio- e/o radioterapici, ad età avanzata, o ad infiltrazione neoplastica midollare.

La dose totale per ciclo può essere frazionata in 2-3 giorni consecutivi.

Nel caso di impiego in associazione con altri farmaci antitumorali, le dosi devono essere opportunamente ridotte.

Poiché la più importante via di eliminazione del farmaco è rappresentata dal sistema epatobiliare, si suggerisce di ridurre il dosaggio di Farmorubicina in quei pazienti che presentano una compromissione della funzionalità epatica, onde evitare un aumento della tossicità globale.

In linea di massima quando i livelli ematici di bilirubina sono compresi tra 1,4-3 mg/100 ml, e la ritenzione della bromosulfonftaleina (BSF) è del 9-15%, si raccomanda di somministrare metà della normale dose di farmaco.

Se i livelli di bilirubinemia e la ritenzione di BSF sono ancora più elevati, si raccomanda di somministrare un quarto della dose normale.

Una moderata compromissione della funzionalità renale non sembra essere un motivo per modificare le dosi raccomandate, data la bassa escrezione di Farmorubicina attraverso l'emuntorio renale.

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml e 50 mg/25 ml

Somministrazione endovesicale

Nel trattamento dei carcinomi papillari a cellule transizionali si consigliano instillazioni settimanali di 50 mg (in 25-50 ml di soluzione fisiologica) da ripetere per 8 settimane; in caso di tossicità locale (cistite chimica), sarà opportuno ridurre la dose unitaria a 30 mg. Nel trattamento dei carcinomi in situ la dose

potrà essere aumentata a 80 mg in rapporto alla tolleranza individuale.

Nella profilassi delle recidive successive a resezione transuretrale di tumori superficiali, si consigliano instillazioni settimanali di 50 mg, da ripetere per 4 settimane, seguite da instillazioni mensili della stessa dose fino ad un anno.

Modo di somministrazione

Farmorubicina non è attiva per via orale e non deve essere somministrata per via intramuscolare o intratecale.

Somministrazione endovenosa

È opportuno eseguire la somministrazione endovenosa nell'arco di 5-10 minuti attraverso il tubolare di una fleboclisi di soluzione fisiologica in corso, dopo essersi accertati che l'ago sia perfettamente in vena. Questa tecnica riduce il pericolo di fuoriuscita del farmaco ed assicura il lavaggio della vena al termine della somministrazione.

Se durante la somministrazione Farmorubicina fuoriesce dalla vena, possono derivare lesioni tissutali fino alla necrosi.

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

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml e 50 mg/25 ml

Somministrazione endovesicale

La soluzione di Farmorubicina, da instillare mediante catetere, deve essere trattenuta in loco per un'ora, dopodiché il paziente verrà invitato a vuotare la vescica. Nel corso dell'instillazione potrà essere opportuno ruotare il bacino del paziente, onde assicurare un più ampio contatto della soluzione con la mucosa vescicale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1, ad altre antracicline o antracenedioni.

- Allattamento

Uso endovenoso:

- mielosoppressione persistente
- grave insufficienza epatica
- miocardiopatia
- infarto miocardico recente
- grave aritmia
- pregresso trattamento con le massime dosi cumulative di epirubicina cloridrato e/o di altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4)
- pazienti con infezioni sistemiche acute
- angina pectoris instabile

Uso endovesicale:

- infezioni delle vie urinarie
- infiammazione della vescica
- ematuria
- tumori invasivi alla vescica
- problemi di cateterizzazione

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali. L'epirubicina cloridrato deve essere somministrata sotto la supervisione di medici esperti nell'uso di terapie citotossiche.

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

Mentre il trattamento con dosi elevate di epirubicina cloridrato (ad es. ≥ 90 mg/m² ogni 3 o 4 settimane) causa effetti indesiderati generalmente simili a quelli osservati a dosi standard (< 90 mg/m² ogni 3 o 4 settimane), la gravità della neutropenia e stomatite/mucosite può risultare aumentata. Il trattamento con dosi elevate di epirubicina cloridrato richiede una particolare attenzione per le possibili complicanze cliniche dovute ad una grave mielosoppressione.

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

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

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

Il rischio di sviluppare uno scompenso cardiaco congestizio aumenta rapidamente con l'aumentare di dosi cumulative totali oltre 900 mg/m² di epirubicina cloridrato; questa dose cumulativa deve essere superata solo con estrema cautela (vedere paragrafo 5.1).

La funzione cardiaca deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con epirubicina cloridrato e deve essere monitorata durante la terapia per minimizzare il rischio di un grave danno cardiaco.

Tale rischio può essere ridotto con un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento e con l'immediata sospensione della terapia al comparire del primo segno di compromissione della funzionalità cardiaca. I metodi quantitativi indicati per il controllo regolare della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) sono il MUGA scan (multi-gated radionuclide angiography) o l'ecocardiografia. La valutazione della funzionalità cardiaca al basale con ECG e MUGA scan o ecocardiografia, è raccomandata soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per un'aumentata cardiotoxicità. La valutazione ripetuta della LVEF mediante MUGA o ecocardiografia deve essere effettuata soprattutto con dosi cumulative elevate di antracicline. La tecnica di monitoraggio utilizzata per la valutazione deve essere costante durante il periodo di follow-up.

Dato il rischio di cardiomiopatia, una dose cumulativa di 900 mg/m² di epirubicina cloridrato deve essere superata soltanto con estrema attenzione.

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca comprendono una malattia cardiovascolare in atto o silente, una terapia radiante precedente o concomitante sull'area mediastinica pericardica, un precedente trattamento

con altre antracicline o antracenedioni, l'uso concomitante di medicinali che sopprimono la contrattilità cardiaca o di medicinali cardi tossici (ad es. il trastuzumab) (vedere paragrafo 4.5) con un rischio aumentato nell'anziano.

Insufficienza cardiaca (classe II-IV New York Heart Association – NYHA) è stata osservata in pazienti che ricevevano la terapia con trastuzumab da solo o in combinazione con antracicline, quali l'epirubicina: questa può essere moderata o grave ed è stata associata a decesso.

Trastuzumab e antracicline quali l'epirubicina non devono essere impiegati correntemente in combinazione, eccetto che in studi clinici ben controllati, effettuati sotto monitoraggio cardiaco. Anche i pazienti trattati in precedenza con antracicline sono a rischio di cardi tossicità quando in trattamento con trastuzumab, benché il rischio sia più basso di quello rilevato con l'uso concomitante di trastuzumab e antracicline.

È stato riportato che il trastuzumab ha una emivita variabile. Trastuzumab può permanere in circolo per un periodo di tempo fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento. I pazienti che ricevono antracicline, quali l'epirubicina, dopo l'interruzione del trattamento con trastuzumab possono eventualmente correre un rischio aumentato di cardi tossicità. Ove possibile, il medico deve evitare terapie a base di antraciclina per un periodo di tempo fino a 7 mesi dopo l'interruzione di trastuzumab. Se vengono impiegate antracicline come l'epirubicina, la funzione cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata.

Se si sviluppano sintomi di insufficienza cardiaca durante la terapia con trastuzumab, dopo trattamento con epirubicina cloridrato, questa deve essere trattata con terapia medica standard.

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

Ci sono state segnalazioni sporadiche di eventi cardi tossici fetali/neonatali, inclusa morte fetale, a seguito dell'esposizione in utero all'epirubicina (vedere paragrafo 4.6).

È probabile che la tossicità di epirubicina e di altre antracicline o antracenedioni sia additiva.

Tossicità ematologica. Come per altri agenti citotossici, la epirubicina può determinare mielosoppressione. Prima e durante ogni ciclo di terapia con epirubicina cloridrato deve essere valutato il profilo ematologico, incluso la conta differenziale dei globuli bianchi (WBC). La tossicità ematologica si manifesta prevalentemente con leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) reversibili e dose dipendenti che rappresentano le manifestazioni più comuni di tossicità acuta dose-limitante di questo medicinale. La leucopenia e la neutropenia sono solitamente più gravi con trattamenti a dosi elevate, con il nadir che si verifica nella maggior parte dei casi tra il 10° ed il 14° giorno dopo la somministrazione del farmaco; questo è di solito transitorio e la conta dei globuli bianchi/neutrofili ritorna ai valori normali entro il 21° giorno. Si possono manifestare anche trombocitopenia ed anemia. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave sono: febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale o decesso.

Leucemia secondaria. Sono stati riportati casi di leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica, nei pazienti trattati con antracicline (inclusa l'epirubicina). La leucemia secondaria è più comune quando questi medicinali vengono somministrati in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, in combinazione con la radioterapia, quando i pazienti sono stati pesantemente pretrattati con farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni (vedere paragrafo 5.1).

Tratto gastrointestinale. L'epirubicina cloridrato induce emesi. Le mucositi/stomatiti di solito si verificano immediatamente dopo la somministrazione del farmaco e, se gravi, possono progredire in pochi

giorni ad ulcerazioni delle mucose. Il recupero da questi eventi avversi avviene per la maggior parte dei pazienti entro la terza settimana di terapia.

Funzionalità epatica. La principale via di eliminazione della epirubicina cloridrato è il sistema epatobiliare. I livelli di bilirubina totale sierica e AST devono essere valutati prima e durante il trattamento con epirubicina cloridrato. I pazienti con bilirubina o AST elevate possono mostrare una più bassa clearance del farmaco con un aumento della tossicità globale. Dosi più basse sono raccomandate in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Pazienti con danni epatici gravi non devono assumere epirubicina cloridrato (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità renale. La creatinina sierica deve essere valutata prima e durante la terapia. Una correzione della dose è necessaria in pazienti con valori di creatinina sierica >5 mg/dL (vedere paragrafo 4.2).

Effetti al sito di iniezione. L'iniezione in un piccolo vaso o iniezioni ripetute effettuate nella stessa vena possono determinare flebosclerosi. Il rischio di flebiti/tromboflebiti al sito di iniezione può essere minimizzato se vengono eseguite le procedure di somministrazione consigliate (vedere paragrafo 4.2).

Stravasato. Lo stravasato di epirubicina cloridrato durante l'iniezione endovenosa può determinare dolore locale, lesioni tissutali gravi (comparsa di vesciche, cellulite grave) e necrosi. Se durante la somministrazione endovenosa di epirubicina cloridrato dovessero comparire segni o sintomi di stravasato, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente. Gli effetti indesiderati conseguenti a stravasato di antracicline possono essere prevenuti o ridotti attraverso un immediato impiego di un trattamento specifico, ad esempio dexrazoxano (fare riferimento alle informazioni per l'impiego del prodotto). Il dolore del paziente può essere alleviato rinfrescando l'area e mantenendola fredda, con uso di acido ialuronico e DMSO. Il paziente deve essere monitorato attentamente durante il periodo successivo perché dopo diverse settimane dall'avvenuto stravasato si può manifestare necrosi. Consultare un chirurgo plastico per valutare una possibile asportazione.

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

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

Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni. La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici inclusa la epirubicina cloridrato, può determinare infezioni gravi o fatali (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che ricevono epirubicina cloridrato deve essere evitata la vaccinazione con vaccino vivo. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a questi vaccini può risultare ridotta.

Sistema riproduttivo. L'epirubicina cloridrato può causare genotossicità. Uomini e donne trattati con epirubicina cloridrato devono far uso di metodi contraccettivi appropriati durante il trattamento con epirubicina e per un determinato periodo dopo aver completato il trattamento (vedere paragrafo 4.6). Se appropriato e possibile, i pazienti che desiderano avere figli dopo il completamento della terapia devono richiedere una consulenza genetica.

Uso endovescicale

La somministrazione di epirubicina cloridrato può determinare sintomi di cistite chimica (quali disuria, poliuria, nicturia, stranguria, ematuria, disagio della vescica, necrosi della parete vescicale) e costrizione

della vescica. Si richiede di prestare particolare attenzione ai problemi legati alla cateterizzazione (come l'ostruzione uretrale causata da grossi tumori intravesicali).

Farmorubicina 10 mg/5 ml (2 mg/ml) soluzione per infusione contiene 17,7 mg di sodio in ciascun flaconcino da 5 ml, equivalente a 0,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Farmorubicina 50 mg/25 ml (2 mg/ml) soluzione per infusione contiene 88,5 mg di sodio in ciascun flaconcino da 25 ml, equivalente a 4,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Farmorubicina 200 mg/100 ml (2 mg/ml) soluzione per infusione contiene 354 mg di sodio in ciascun flaconcino da 100 ml, equivalente a 17,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale potrebbe essere sottoposto a ulteriore preparazione per la somministrazione con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 4.2), fattore da considerare per una corretta valutazione dell'apporto totale di sodio che sarà somministrato al paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'epirubicina cloridrato può essere usata anche in associazione ad altri chemioterapici antitumorali. Si può manifestare tossicità cumulativa con effetti sul midollo osseo/ematologici e gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4). L'uso dell'epirubicina cloridrato nella chemioterapia combinata insieme ad altri potenziali farmaci cardiotossici, come l'uso concomitante con altri composti cardioattivi (ad es. i calcioantagonisti), richiede il monitoraggio della funzionalità cardiaca per tutta la durata del trattamento.

L'epirubicina cloridrato è estensivamente metabolizzata dal fegato. I cambiamenti del metabolismo epatico indotti da terapie concomitanti possono incidere sul metabolismo dell'epirubicina cloridrato, sulla farmacocinetica, sull'efficacia terapeutica e/o sulla tossicità (vedere paragrafo 4.4).

Le antracicline inclusa la epirubicina non devono essere somministrate in combinazione con altri agenti cardiotossici a meno che la funzionalità cardiaca del paziente non venga attentamente monitorata. I pazienti che assumono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardiotossici, ed in particolar modo con quelli che hanno una lunga emivita come il trastuzumab, possono essere anche esposti ad un aumentato rischio di comparsa di cardiotossicità. Il trastuzumab ha una emivita variabile e può persistere nel sistema circolatorio fino a 7 mesi. Pertanto, se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 7 mesi dopo la fine del trattamento con trastuzumab. Se vengono utilizzate antracicline prima di questo tempo, la funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata.

La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono epirubicina cloridrato. I vaccini inattivati o uccisi possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a questi vaccini potrebbe essere ridotta.

La cimetidina aumenta la AUC dell'epirubicina cloridrato del 50% e l'impiego di questo medicinale deve essere interrotto durante il trattamento con epirubicina cloridrato.

Il paclitaxel, quando è somministrato prima dell'epirubicina cloridrato, può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di epirubicina cloridrato non modificata e dei suoi metaboliti; tuttavia, questi ultimi non sono né tossici, né attivi. Quando l'epirubicina cloridrato è somministrata prima dei taxani, la co-somministrazione di paclitaxel o docetaxel non altera la farmacocinetica dell'epirubicina cloridrato.

Questa combinazione può essere utile se si usa alternare la somministrazione tra i due medicinali.

L'infusione di epirubicina cloridrato e paclitaxel deve essere effettuata con un intervallo di almeno 24 ore tra i due medicinali.

Il dexverapamil può alterare la farmacocinetica dell'epirubicina cloridrato e possibilmente aumentare il suo effetto depressivo sul midollo osseo.

Uno studio ha rilevato che il docetaxel somministrato dopo l'epirubicina cloridrato può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti dell'epirubicina cloridrato.

La chinina può accelerare la distribuzione iniziale dell'epirubicina cloridrato dal sangue nei tessuti e può influenzare la partizione dei globuli rossi da parte dell'epirubicina cloridrato.

La co-somministrazione dell'interferone α_2b può determinare una riduzione dell'emivita di eliminazione terminale sia della clearance totale sia di quella parziale dell'epirubicina cloridrato.

La possibilità di una mancata alterazione della ematopoiesi deve essere tenuta in considerazione e gestita con un (pre)trattamento con farmaci che agiscono sul midollo osseo (quali agenti citostatici, sulfonamide, cloramfenicolo, dienildantoina, derivati amidopiridinici, agenti antiretrovirali).

Nei pazienti che ricevono la terapia di combinazione di antracicline e dexrazoxano può verificarsi aumento della mielosoppressione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di epirubicina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Farmorubicina non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con epirubicina.

Evitare l'uso di epirubicina durante il primo trimestre. I dati disponibili sull'uomo non accertano la presenza o l'assenza di gravi difetti alla nascita e aborto spontaneo correlati all'uso di epirubicina durante il secondo e il terzo trimestre.

A seguito dell'esposizione in utero a epirubicina durante il secondo e/o il terzo trimestre, sono stati riportati casi sporadici di ipocinesia ventricolare transitoria fetale e/o neonatale, aumento transitorio degli enzimi cardiaci e morte fetale per sospetta cardiotossicità indotta da antracicline (vedere paragrafo 4.4). Monitorare il feto e/o il neonato per valutare la cardiotossicità ed eseguire test coerenti con gli standard di cura locali.

Allattamento

Non è noto se la Farmorubicina viene escreta nel latte materno. Poiché molti farmaci, inclusi altre antracicline, vengono escrete nel latte materno e a causa dei potenziali effetti indesiderati gravi nei lattanti derivati dalla Farmorubicina, le donne che allattano devono essere informate della necessità di interrompere l'allattamento durante il trattamento con epirubicina e per almeno 7 giorni dopo l'ultima dose.

Fertilità

L'epirubicina può determinare un danno cromosomale negli spermatozoi umani. Agli uomini in terapia con epirubicina si deve consigliare di richiedere una consulenza sulla possibilità di conservazione dello sperma in quanto la terapia potrebbe causare infertilità irreversibile.

Farmorubicina può causare amenorrea o menopausa precoce in donne in premenopausa.

Donne in età fertile/contraccezione per uomini e donne

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare una gravidanza durante il trattamento e di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6,5 mesi dopo l'ultima dose.

Gli uomini sottoposti a trattamento con epirubicina devono essere avvisati di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 3,5 mesi dopo l'ultima dose.

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

Farmorubicina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con Farmorubicina con una frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Oltre il 10% dei pazienti trattati possono sviluppare effetti indesiderati. I più comuni effetti indesiderati sono mielosoppressione, effetti indesiderati gastrointestinali, anoressia, alopecia, infezioni.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto Raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni	Infezione, Congiuntiviti		Sepsi*, Polmonite*			Shock settico, Cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leucemia mieloide acuta, Leucemia linfocitica acuta			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Mielosoppressione (leucopenia, granulocitopenia e neutropenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia febbrile)					
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità [§] , Reazione anafilattica*		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito, Disidratazione*		Iperuricemia*		

Patologie del sistema nervoso		Sensazione di bruciore [§]		Capogiri		
Patologie dell'occhio	Cheratiti					
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca congestizia [^] , Tachicardia ventricolare , Bradicardia, Blocco AV, Blocco di branca		Cardiotossicità ¹		
Patologie vascolari	Vampate di calore, Flebiti [*]	Emorragia [*] , Vampate [*]	Embolia [*] , Embolia arteriosa [*] , Tromboflebiti [*]			Shock [*]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Embolia polmonare [*]			Ipossia ^o
Patologie gastrointestinali	Nausea, Vomito, Stomatiti, Infiammazione della mucosa, Diarrea	Dolore gastrointestinale [*] , Erosione gastrointestinale [*] , Esofagite, Ulcera gastrointestinale [*]	Emorragia gastrointestinale [*]			Disturbo addominale, Erosione della mucosa orale, Ulcerazione della bocca, Dolore orale, Sensazione di bruciore delle mucose, Emorragia dalla bocca, Pigmentazione della bocca [*]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, Tossicità della pelle	Rash/prurito, Pigmentazione delle unghie [*] , Alterazioni cutanee, Iperpigmentazione della pelle [*]	Orticaria [*] , Eritema [*]			Fotosensibilità [*]
Patologie renali	Cromaturia ^{**†}	Pollachiuria				

e urinarie		§				
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea			Azoospermia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere, Febbre*	Eritema in sede di infusione, Brividi*	Astenia			Flebosclerosi, Dolore, Necrosi dei tessuti molli ^ε
Esami diagnostici	Valori anormali delle transaminasi	Frazione di eiezione ridotta				
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Cistite chimica*§					Reazione di richiamo* ^Δ

* Effetti indesiderati post-marketing

[^] (dispnea, edema, epatomegalia, ascite, edema polmonare, versamento pleurico, ritmo di galoppo)

^ω indotta da mielosoppressione

[†] Colorazione rossa delle urine per 1 o 2 giorni dopo la somministrazione

[§] dopo somministrazione endovesicale (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”)

^l ad es., alterazioni dell'ECG, aritmie, cardiomiopatia

^ε in seguito ad iniezione paravenosa accidentale

^Δ ipersensibilità della cute precedentemente irradiata

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto di epirubicina cloridrato può provocare una grave mielosoppressione (principalmente leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (principalmente mucosite) e complicanze cardiache acute.

Con le antracicline è stata osservata una insufficienza cardiaca ritardata che si è manifestata da diversi mesi a diversi anni dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si manifestano i segni di una insufficienza cardiaca, i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida convenzionali.

Il trattamento del sovradosaggio è sintomatico. L'epirubicina cloridrato non può essere rimossa tramite dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici citotossici – antracicline. Codice ATC: L01DB03

L'epirubicina cloridrato si è dimostrata attiva su un ampio spettro di tumori sperimentali, in particolare leucemie (L 1210, p 388), sarcomi (SA 180 solido e ascitico) melanoma (B 16), carcinoma mammario, carcinoma polmonare di Lewis, carcinoma del colon (38) ed inoltre su tumori umani trapiantati nel topo atimico (melanoma, carcinoma mammario, polmonare, prostatico e ovarico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti con funzionalità epatica e renale normali, i livelli plasmatici di epirubicina cloridrato, dopo somministrazione e.v. di 60-150 mg/m², seguono un andamento decrescente tri-esponenziale con una prima fase molto rapida, ed una fase terminale lenta caratterizzata da una emivita media di circa 40 ore. Queste dosi rientrano nei limiti della linearità farmacocinetica sia, in termini di "clearance" plasmatica sia di profilo metabolico.

I livelli plasmatici del principale metabolita, il 13-OH derivato, sono costantemente inferiori e praticamente paralleli a quelli del farmaco inalterato. Il farmaco viene eliminato principalmente attraverso il fegato; i valori elevati di "clearance" plasmatica (0,9 l/min) indicano che la lenta eliminazione è dovuta alla estesa distribuzione nei tessuti. L'epirubicina cloridrato non supera la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ dell'epirubicina cloridrato nel topo e nel ratto fu rispettivamente di 29,3 e 14,2 mg/kg e di circa 2,0 mg/kg nel cane. Gli studi di tossicità per somministrazioni ripetute (coniglio e cane) e di cardiotoxicità (ratto e coniglio) hanno dimostrato che l'epirubicina cloridrato è caratterizzata da una tossicità inferiore alla doxorubicina. L'epirubicina cloridrato ha dimostrato proprietà mutagenica e cancerogena negli animali da esperimento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Farmorubicina non deve essere mescolata con eparina per incompatibilità chimica che, in certe proporzioni, dà luogo alla formazione di un precipitato.

6.3 Periodo di validità

FARMORUBICINA 10 mg/5ml e 50 mg/25ml: 3 anni

FARMORUBICINA 200 mg/100ml: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2° C - 8° C). Scartare la soluzione non usata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione per infusione endovenosa ed endovescicale 10 mg/5ml e 50 mg/25ml: flaconcino in polipropilene con tappo in gomma e capsula di chiusura in alluminio e plastica.

Soluzione per infusione endovenosa 200 mg/100ml: flaconcino in polipropilene con tappo in gomma e ghiera in alluminio.

1 flaconcino da 10 mg/5 ml di soluzione per infusione

1 flaconcino da 50 mg/25 ml di soluzione per infusione

1 flaconcino da 200 mg/100 ml di soluzione per infusione per uso endovenoso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2.

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

- il personale dovrebbe essere addestrato alla buona tecnica di manipolazione;
- il personale in stato di gravidanza deve essere escluso da tali compiti;
- il personale che manipola il farmaco dovrebbe vestire indumenti protettivi: occhiali, camici, maschere, e guanti "usa e getta";
- tutti gli articoli usati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovrebbero essere posti in sacchi a perdere per rifiuti ad alto rischio, per l'incenerimento ad elevate temperature;
- in caso di contatto accidentale del farmaco con la cute o con gli occhi, detergere immediatamente in abbondanza la cute con acqua e sapone e gli occhi con una soluzione di bicarbonato di sodio. Seguire il decorso con controlli accurati da parte dello specialista.
- In caso di contaminazione accidentale di oggetti con il farmaco, immergerli in una soluzione di ipoclorito 1% e poi sciacquarli abbondantemente con acqua.
- I materiali per la pulizia devono essere eliminati come precedentemente indicato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

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

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml Soluzione per Infusione: 1 flaconcino da 5 ml - A.I.C. n. 025197068
FARMORUBICINA 50 mg/25 ml Soluzione per Infusione: 1 flaconcino da 25 ml - A.I.C. n. 025197070
FARMORUBICINA 200 mg/100 ml Soluzione per Infusione per uso Endovenoso: 1 flaconcino da 100 ml - A.I.C. n. 025197082

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml Soluzione per Infusione:

Data della prima autorizzazione: 1 aprile 1993

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

FARMORUBICINA 50 mg/25 ml Soluzione per Infusione:

Data della prima autorizzazione: 1 aprile 1993

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

FARMORUBICINA 200 mg/100 ml Soluzione per Infusione per uso endovenoso:

Data della prima autorizzazione: 4 gennaio 2000

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione per Infusione
FARMORUBICINA 50 mg Polvere per Soluzione per Infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 10 mg/5 ml contiene: epirubicina cloridrato 10 mg

Ogni flaconcino da 50 mg contiene: epirubicina cloridrato 50 mg

Eccipienti con effetti noti: 0,4 mg/ml di metil-p-idrossibenzoato

Farmorubicina 10 mg/5ml polvere e solvente per soluzione per infusione contiene 17,7 mg di sodio in ciascun flaconcino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per infusione per uso endovenoso ed endovescicale.

Polvere per soluzione per infusione per uso endovenoso ed endovescicale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Farmorubicina si è dimostrata capace di indurre risposte utili in un ampio spettro di malattie neoplastiche tra cui: carcinoma della mammella; linfomi maligni; sarcomi delle parti molli; carcinoma gastrico; carcinoma del fegato, pancreas, sigma retto; carcinoma del distretto cervico-facciale; carcinoma polmonare; carcinoma ovarico; leucemie.

Per instillazione endovescicale, Farmorubicina è indicata nel trattamento dei carcinomi superficiali della vescica (a cellule transizionali, carcinoma in situ) e nella profilassi delle recidive dopo intervento di resezione transuretrale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per somministrazione endovenosa

Schema posologico per dosi convenzionali

Quando Farmorubicina è impiegata come unico agente antiblastico, la dose consigliata negli adulti è di 60-90 mg/m² di superficie corporea da somministrarsi per iniezione e.v. in 5-10 minuti ad intervalli di 21 gg compatibilmente con le condizioni ematomidollari.

Schema posologico per alte dosi

- **Carcinoma polmonare**

Farmorubicina come agente singolo nel trattamento ad alti dosaggi del carcinoma polmonare dovrebbe essere somministrata secondo i seguenti schemi:

- carcinoma polmonare a piccole cellule in pazienti non pretrattati: 120 mg/m² al giorno 1, ogni 3 settimane
- carcinoma polmonare non a piccole cellule (epidermoide, squamoso e adenocarcinoma) in pazienti non pretrattati: 135 mg/m² al giorno 1 o 45 mg/m² ai giorni 1, 2, 3, ogni tre settimane.

- **Carcinoma della mammella**

Dosi sino a 135 mg/m², quando impiegata come unico agente, e sino a 120 mg/m², quando impiegata in associazione, somministrate ogni 3-4 settimane hanno dimostrato di essere efficaci e ben tollerate in pazienti affette da carcinoma della mammella.

Nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario in stadio iniziale con linfonodi positivi, le dosi raccomandate variano da 100 mg/m² a 120 mg/m² somministrate ogni 3-4 settimane.

Il farmaco dovrebbe essere somministrato in bolo per via endovenosa in 5-10 minuti o come infusione endovenosa in un massimo di 30 minuti.

Dosi inferiori (60-75 mg/m² o 105-120 mg/m² negli schemi posologici per alte dosi) sono raccomandate per i pazienti con riserve midollari ridotte dovute a precedenti trattamenti chemio- e/o radioterapici, ad età avanzata, o ad infiltrazione neoplastica midollare. La dose totale per ciclo può essere frazionata in 2-3 giorni consecutivi.

Nel caso di impiego in associazione con altri farmaci antitumorali, le dosi devono essere opportunamente ridotte.

Poiché la più importante via di eliminazione del farmaco è rappresentata dal sistema epatobiliare, si suggerisce di ridurre il dosaggio di Farmorubicina in quei pazienti che presentano una compromissione della funzionalità epatica, onde evitare un aumento della tossicità globale.

In linea di massima quando i livelli ematici di bilirubina sono compresi tra 1,4-3 mg/100 ml e la ritenzione della bromosulfonftaleina (BSF) è del 9-15%, si raccomanda di somministrare metà della normale dose di farmaco.

Se i livelli di bilirubinemia e la ritenzione di BSF sono ancora più elevati, si raccomanda di somministrare un quarto della dose normale.

Una moderata compromissione della funzionalità renale non sembra essere un motivo per modificare le dosi raccomandate, data la bassa escrezione di Farmorubicina attraverso l'emuntorio renale.

Somministrazione endovesicale

Nel trattamento dei carcinomi papillari a cellule transizionali si consigliano instillazioni settimanali di 50 mg, da ripetere per 8 settimane; in caso di tossicità locale (cistite chimica), sarà opportuno ridurre la dose unitaria a 30 mg. Nel trattamento dei carcinomi in situ la dose potrà essere aumentata a 80 mg in rapporto alla tolleranza individuale.

Nella profilassi delle recidive successive a resezione transuretrale di tumori superficiali, si consigliano instillazioni settimanali di 50 mg, da ripetere per 4 settimane, seguite da instillazioni mensili della stessa dose fino ad un anno.

Modo di somministrazione

Farmorubicina non è attiva per via orale e non deve essere somministrata per via intramuscolare o intratecale.

Somministrazione endovenosa

È opportuno eseguire la somministrazione endovenosa nell'arco di 5-10 minuti attraverso il tubolare di una flebo di soluzione fisiologica in corso, dopo essersi accertati che l'ago sia perfettamente in vena. Questa tecnica riduce il pericolo di fuoriuscita del farmaco ed assicura il lavaggio della vena al termine della somministrazione.

Se durante la somministrazione Farmorubicina fuoriesce dalla vena, possono derivare lesioni tissutali fino alla necrosi.

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

Somministrazione endovesicale

La soluzione di Farmorubicina, da instillare mediante catetere, deve essere trattenuta in loco per un'ora, dopodiché il paziente verrà invitato a vuotare la vescica. Nel corso dell'instillazione potrà essere opportuno ruotare il bacino del paziente, onde assicurare un più ampio contatto della soluzione con la mucosa vescicale.

Preparazione della soluzione

Uso endovenoso Farmorubicina si scioglie completamente sia in acqua che in soluzione fisiologica salina. Quest'ultima è preferibile perché permette di ottenere una soluzione isotonica, notoriamente meglio tollerata.

Flaconcini polvere liofilizzata	Quantità di diluente da aggiungere	Concentrazione finale
10 mg	5 ml	2 mg/ml
50 mg	25 ml	2 mg/ml

Uso endovesicale la dose prescelta di Farmorubicina va sempre disciolta in 50 ml di soluzione fisiologica o di acqua distillata sterile. Dopo aver aggiunto il diluente, il flaconcino deve essere agitato in modo da permettere la completa dissoluzione del farmaco.

4.3 Controindicazioni

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

- allattamento

Uso endovenoso:

- mielosoppressione persistente
- grave insufficienza epatica
- miocardiopatia
- infarto miocardico recente
- grave aritmia
- pregresso trattamento con le massime dosi cumulative di epirubicina cloridrato e/o di altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4)
- pazienti con infezioni sistemiche acute
- angina pectoris instabile

Uso endovesicale:

- infezioni delle vie urinarie
- infiammazione della vescica
- ematuria

- tumori invasivi alla vescica
- problemi di cateterizzazione

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali. L'epirubicina cloridrato deve essere somministrata sotto la supervisione di medici esperti nell'uso di terapie citotossiche.

Prima di iniziare il trattamento con epirubicina cloridrato, i pazienti devono recuperare dalla tossicità acuta da precedente terapia citotossica (stomatite, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate). Mentre il trattamento con dosi elevate di epirubicina cloridrato (ad es. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ ogni 3 o 4 settimane) causa effetti indesiderati generalmente simili a quelli osservati a dosi standard ($<90 \text{ mg/m}^2$ ogni 3 o 4 settimane), la gravità della neutropenia e stomatite/mucosite può risultare aumentata. Il trattamento con dosi elevate di epirubicina cloridrato richiede una particolare attenzione per le possibili complicanze cliniche dovute ad una grave mielosoppressione.

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

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

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

Il rischio di sviluppare uno scompenso cardiaco congestizio aumenta rapidamente con l'aumentare di dosi cumulative totali oltre 900 mg/m^2 di epirubicina cloridrato; questa dose cumulativa deve essere superata solo con estrema cautela (vedere paragrafo 5.1).

La funzione cardiaca deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con epirubicina cloridrato e deve essere monitorata durante la terapia per minimizzare il rischio di un grave danno cardiaco.

Tale rischio può essere ridotto con un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento e con l'immediata sospensione della terapia al comparire del primo segno di compromissione della funzionalità cardiaca. I metodi quantitativi indicati per il controllo regolare della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) sono il MUGA scan (multi-gated radionuclide angiography) o l'ecocardiografia. La valutazione della funzionalità cardiaca al basale con ECG e MUGA scan o ecocardiografia, è raccomandata soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per un'aumentata cardiotoxicità. La valutazione ripetuta della LVEF mediante MUGA o ecocardiografia deve essere effettuata soprattutto con dosi cumulative elevate di antracicline. La tecnica di monitoraggio utilizzata per la valutazione deve essere costante durante il periodo di follow-up.

Dato il rischio di cardiomiopatia, una dose cumulativa di 900 mg/m^2 di epirubicina cloridrato deve essere superata soltanto con estrema attenzione.

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca comprendono una malattia cardiovascolare in atto o silente, una terapia radiante precedente o concomitante sull'area mediastinica pericardica, un precedente trattamento

con altre antracicline o antracenedioni, l'uso concomitante di medicinali che sopprimono la contrattilità cardiaca o di medicinali cardi tossici (ad es. il trastuzumab) (vedere paragrafo 4.5) con un rischio aumentato nell'anziano.

Insufficienza cardiaca (classe II-IV New York Heart Association – NYHA) è stata osservata in pazienti che ricevevano la terapia con trastuzumab da solo o in combinazione con antracicline, quali l'epirubicina: questa può essere moderata o grave ed è stata associata a decesso.

Trastuzumab e antracicline quali l'epirubicina non devono essere impiegati correntemente in combinazione, eccetto che in studi clinici ben controllati, effettuati sotto monitoraggio cardiaco. Anche i pazienti trattati in precedenza con antracicline sono a rischio di cardi tossicità quando in trattamento con trastuzumab, benché il rischio sia più basso di quello rilevato con l'uso concomitante di trastuzumab e antracicline.

È stato riportato che il trastuzumab ha una emivita variabile. Trastuzumab può permanere in circolo per un periodo di tempo fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento. I pazienti che ricevono antracicline, quali l'epirubicina, dopo l'interruzione del trattamento con trastuzumab possono eventualmente correre un rischio aumentato di cardi tossicità. Ove possibile, il medico deve evitare terapie a base di antraciclina per un periodo di tempo fino a 7 mesi dopo l'interruzione di trastuzumab. Se vengono impiegate antracicline come l'epirubicina, la funzione cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata.

Se si sviluppano sintomi di insufficienza cardiaca durante la terapia con trastuzumab, dopo trattamento con epirubicina cloridrato, questa deve essere trattata con terapia medica standard.

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

Ci sono state segnalazioni sporadiche di eventi cardi tossici fetali/neonatali, inclusa morte fetale, a seguito dell'esposizione in utero all'epirubicina (vedere paragrafo 4.6).

È probabile che la tossicità di epirubicina e di altre antracicline o antracenedioni sia additiva.

Tossicità ematologica Come per altri agenti citotossici, la epirubicina può determinare mielosoppressione. Prima e durante ogni ciclo di terapia con epirubicina cloridrato deve essere valutato il profilo ematologico, incluso la conta differenziale dei globuli bianchi (WBC). La tossicità ematologica si manifesta prevalentemente con leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) reversibili e dose dipendenti che rappresentano le manifestazioni più comuni di tossicità acuta dose-limitante di questo medicinale. La leucopenia e la neutropenia sono solitamente più gravi con trattamenti a dosi elevate, con il nadir che si verifica nella maggior parte dei casi tra il 10° ed il 14° giorno dopo la somministrazione del farmaco; questo è di solito transitorio e la conta dei globuli bianchi/neutrofili ritorna ai valori normali entro il 21° giorno. Si possono manifestare anche trombocitopenia ed anemia. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave sono: febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale o decesso.

Leucemia secondaria. Sono stati riportati casi di leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica, nei pazienti trattati con antracicline (inclusa l'epirubicina). La leucemia secondaria è più comune quando questi medicinali vengono somministrati in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, in combinazione con la radioterapia, quando i pazienti sono stati pesantemente pretrattati con farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni (vedere paragrafo 5.1).

Tratto gastrointestinale. L'epirubicina cloridrato induce emesi. Le mucositi/stomatiti di solito si verificano immediatamente dopo la somministrazione del farmaco e, se gravi, possono progredire in pochi

giorni ad ulcerazioni delle mucose. Il recupero da questi eventi avversi avviene per la maggior parte dei pazienti entro la terza settimana di terapia.

Funzionalità epatica. La principale via di eliminazione della epirubicina cloridrato è il sistema epatobiliare. I livelli di bilirubina totale sierica e AST devono essere valutati prima e durante il trattamento con epirubicina cloridrato. I pazienti con bilirubina o AST elevate possono mostrare una più bassa clearance del farmaco con un aumento della tossicità globale. Dosi più basse sono raccomandate in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Pazienti con danni epatici gravi non devono assumere epirubicina cloridrato (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità renale. La creatinina sierica deve essere valutata prima e durante la terapia. Una correzione della dose è necessaria in pazienti con valori di creatinina sierica >5 mg/dL (vedere paragrafo 4.2).

Effetti al sito di iniezione. L'iniezione in un piccolo vaso o iniezioni ripetute effettuate nella stessa vena possono determinare flebosclerosi. Il rischio di flebiti/tromboflebiti al sito di iniezione può essere minimizzato se vengono eseguite le procedure di somministrazione consigliate (vedere paragrafo 4.2).

Stravasato. Lo stravasato di epirubicina cloridrato durante l'iniezione endovenosa può determinare dolore locale, lesioni tissutali gravi (comparsa di vesciche, cellulite grave) e necrosi. Se durante la somministrazione endovenosa di epirubicina cloridrato dovessero comparire segni o sintomi di stravasato, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente. Gli effetti indesiderati conseguenti a stravasato di antracicline possono essere prevenuti o ridotti attraverso un immediato impiego di un trattamento specifico, ad esempio dexrazoxano (fare riferimento alle informazioni per l'impiego del prodotto). Il dolore del paziente può essere alleviato rinfrescando l'area e mantenendola fredda, con uso di acido ialuronico e DMSO. Il paziente deve essere monitorato attentamente durante il periodo successivo perché dopo diverse settimane dall'avvenuto stravasato si può manifestare necrosi. Consultare un chirurgo plastico per valutare una possibile asportazione.

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

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

Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni. La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici inclusa la epirubicina cloridrato, può determinare infezioni gravi o fatali (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che ricevono epirubicina cloridrato deve essere evitata la vaccinazione con vaccino vivo. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a questi vaccini può risultare ridotta.

Sistema riproduttivo. L'epirubicina cloridrato può causare genotossicità. Uomini e donne trattati con epirubicina cloridrato devono far uso di metodi contraccettivi appropriati durante il trattamento con epirubicina e per un determinato periodo dopo aver completato il trattamento (vedere paragrafo 4.6). Se appropriato e possibile, i pazienti che desiderano avere figli dopo il completamento della terapia devono richiedere una consulenza genetica.

Uso endovescicale

La somministrazione di epirubicina cloridrato può determinare sintomi di cistite chimica (quali disuria, poliuria, nicturia, stranguria, ematuria, disagio della vescica, necrosi della parete vescicale) e costrizione

della vescica. Si richiede di prestare particolare attenzione ai problemi legati alla cateterizzazione (come l'ostruzione uretrale causata da grossi tumori).

Farmorubicina, polvere per soluzione iniettabile, contiene metile para-idrossibenzoato. Questo può causare reazioni allergiche (anche ritardate), eccezionalmente broncospasmo, e in casi rari, difficoltà respiratorie.

Farmorubicina 10 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione per infusione contiene 17,7 mg di sodio in ciascun flaconcino, equivalente a 0,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Farmorubicina 50 mg polvere per soluzione per infusione. Questo medicinale potrebbe essere sottoposto a ulteriore preparazione per la somministrazione con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 4.2), fattore da considerare per una corretta valutazione dell'apporto totale di sodio che sarà somministrato al paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'epirubicina cloridrato può essere usata anche in associazione ad altri chemioterapici antitumorali. Si può manifestare tossicità cumulativa con effetti sul midollo osseo/ematologici e gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4). L'uso dell'epirubicina cloridrato nella chemioterapia combinata insieme ad altri potenziali farmaci cardiotossici, come l'uso concomitante con altri composti cardioattivi (ad es. i calcioantagonisti), richiede il monitoraggio della funzionalità cardiaca per tutta la durata del trattamento.

L'epirubicina cloridrato è estensivamente metabolizzata dal fegato. I cambiamenti del metabolismo epatico indotti da terapie concomitanti possono incidere sul metabolismo dell'epirubicina cloridrato, sulla farmacocinetica, sull'efficacia terapeutica e/o sulla tossicità (vedere paragrafo 4.4).

Le antracicline inclusa la epirubicina non devono essere somministrate in combinazione con altri agenti cardiotossici a meno che la funzionalità cardiaca del paziente non venga attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che assumono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardiotossici, ed in particolar modo con quelli che hanno una lunga emivita come il trastuzumab, possono essere anche esposti ad un aumentato rischio di comparsa di cardiotossicità. Il trastuzumab ha una emivita variabile e può persistere nel sistema circolatorio fino a 7 mesi. Pertanto, se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 7 mesi dopo la fine del trattamento con trastuzumab. Se vengono utilizzate antracicline prima di questo tempo, la funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata.

La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono epirubicina cloridrato. I vaccini inattivati o uccisi possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a questi vaccini potrebbe essere ridotta.

La cimetidina aumenta la AUC dell'epirubicina cloridrato del 50% e l'impiego di questo medicinale deve essere interrotto durante il trattamento con epirubicina cloridrato.

Il paclitaxel, quando è somministrato prima dell'epirubicina cloridrato, può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di epirubicina cloridrato non modificata e dei suoi metaboliti; tuttavia, questi ultimi non sono né tossici, né attivi. Quando epirubicina cloridrato è somministrata prima dei taxani, la co-somministrazione di paclitaxel o docetaxel non altera la farmacocinetica dell'epirubicina cloridrato. Questa combinazione può essere utile se si usa alternare la somministrazione tra i due medicinali. L'infusione di epirubicina cloridrato e paclitaxel deve essere effettuata con un intervallo di almeno 24 ore tra i due medicinali.

Il dexverapamil può alterare la farmacocinetica dell'epirubicina cloridrato e possibilmente aumentare il suo effetto depressivo sul midollo osseo.

Uno studio ha rilevato che il docetaxel somministrato dopo l'epirubicina cloridrato può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti dell'epirubicina cloridrato.

La chinina può accelerare la distribuzione iniziale dell'epirubicina cloridrato dal sangue nei tessuti e può influenzare la partizione dei globuli rossi da parte dell'epirubicina cloridrato.

La co-somministrazione dell'interferone α_2b può determinare una riduzione dell'emivita di eliminazione terminale sia della clearance totale sia di quella parziale dell'epirubicina cloridrato.

La possibilità di una mancata alterazione della ematopoiesi deve essere tenuta in considerazione e gestita con un (pre)trattamento con farmaci che agiscono sul midollo osseo (quali agenti citostatici, sulfonamide, cloramfenicolo, dienildantoina, derivati amidopiridinici, agenti antiretrovirali).

Nei pazienti che ricevono la terapia di combinazione di antracicline e dexrazoxano può verificarsi aumento della mielosoppressione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di epirubicina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Farmorubicina non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con epirubicina.

Evitare l'uso di epirubicina durante il primo trimestre. I dati disponibili sull'uomo non accertano la presenza o l'assenza di gravi difetti alla nascita e aborto spontaneo correlati all'uso di epirubicina durante il secondo e il terzo trimestre.

A seguito dell'esposizione in utero a epirubicina durante il secondo e/o il terzo trimestre, sono stati riportati casi sporadici di ipocinesia ventricolare transitoria fetale e/o neonatale, aumento transitorio degli enzimi cardiaci e morte fetale per sospetta cardiotoxicità indotta da antracicline (vedere paragrafo 4.4). Monitorare il feto e/o il neonato per valutare la cardiotoxicità ed eseguire test coerenti con gli standard di cura locali.

Allattamento

Non è noto se la Farmorubicina viene escreta nel latte materno. Poiché molti farmaci, inclusi altre antracicline, vengono escrete nel latte materno e a causa dei potenziali effetti indesiderati gravi nei lattanti derivati dalla Farmorubicina, le donne che allattano devono essere informate della necessità di interrompere l'allattamento durante il trattamento con epirubicina e per almeno 7 giorni dopo l'ultima dose.

Fertilità

L'epirubicina può determinare un danno cromosomale negli spermatozoi umani. Agli uomini in terapia con epirubicina si deve consigliare di richiedere una consulenza sulla possibilità di conservazione dello sperma in quanto la terapia potrebbe causare infertilità irreversibile.

Farmorubicina può causare amenorrea o menopausa precoce in donne in premenopausa.

Donne in età fertile/contraccezione per uomini e donne

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare una gravidanza durante il trattamento e di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6,5 mesi dopo l'ultima dose.

Gli uomini sottoposti a trattamento con epirubicina devono essere avvisati di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 3,5 mesi dopo l'ultima dose.

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

Farmorubicina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con Farmorubicina con una frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Oltre il 10% dei pazienti trattati possono sviluppare effetti indesiderati. I più comuni effetti indesiderati sono mielosoppressione, effetti indesiderati gastrointestinali, anoressia, alopecia, infezioni.

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto Raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni	Infezione, Congiuntiviti		Sepsi*, Polmonite*			Shock settico, Cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leucemia mieloide acuta, Leucemia linfocitica acuta			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Mielosoppressione (leucopenia, granulocitopenia e neutropenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia febbrile)					
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità [§] , Reazione anafilattica*		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito, Disidratazione*		Iperuricemia*		
Patologie del sistema		Sensazione di bruciore [§]		Capogiri		

nervoso						
Patologie dell'occhio	Cheratiti					
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca congestizia [^] , Tachicardia ventricolare, Bradicardia, Blocco AV, Blocco di branca		Cardiotossicità ^l		
Patologie vascolari	Vampate di calore, Flebiti*	Emorragia*, Vampate*	Embolia*, Embolia arteriosa*, Tromboflebiti*			Shock*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Embolia polmonare*			Ipossia ^o
Patologie gastrointestinali	Nausea, Vomito, Stomatiti, Infiammazione della mucosa, Diarrea	Dolore gastrointestinale*, Erosione gastrointestinale*, Esofagite, Ulcera gastrointestinale*	Emorragia gastrointestinale*			Disturbo addominale, Erosione della mucosa orale, Ulcerazione della bocca, Dolore orale, Sensazione di bruciore delle mucose, Emorragia dalla bocca, Pigmentazione della bocca*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, Tossicità della pelle	Rash/prurito, Pigmentazione e delle unghie*, Alterazioni cutanee, Iperpigmentazione della pelle*	Orticaria*, Eritema*			Fotosensibilità*
Patologie renali e urinarie	Cromaturia**	Pollachiuria [§]				
Patologie	Amenorrea			Azoospermia		

dell'apparato riproduttivo e della mammella						
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere, Febbre*	Eritema in sede di infusione, Brividi*	Astenia			Flebosclosi, Dolore, Necrosi dei tessuti molli ^ε
Esami diagnostici	Valori anormali delle transaminasi	Frazione di eiezione ridotta				
Traumatismo, avvelenamento o complicazioni da procedura	Cistite chimica*§					Reazione di richiamo* ^Δ

* Effetti indesiderati post-marketing

^ω Indotta da mielosoppressione

[^] (Dispnea, edema, epatomegalia, ascite, edema polmonare, versamento pleurico, ritmo di galoppo)

^l ad es., alterazioni dell'ECG, aritmie, cardiomiopatia

[†] Colorazione rossa delle urine per 1 o 2 giorni dopo la somministrazione

^ε in seguito ad iniezione paravenosa accidentale

[§] dopo somministrazione endovesicale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")

^Δ ipersensibilità della cute precedentemente irradiata

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio acuto di epirubicina cloridrato può provocare una grave mielosoppressione (principalmente leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (principalmente mucosite) e complicanze cardiache acute.

Con le antracicline è stata osservata una insufficienza cardiaca ritardata che si è manifestata da diversi mesi a diversi anni dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si manifestano i segni di una insufficienza cardiaca, i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida convenzionali.

Il trattamento del sovradosaggio è sintomatico. L'epirubicina cloridrato non può essere rimossa tramite dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici citotossici – antracicline. Codice ATC: L01DB03

L'epirubicina cloridrato si è dimostrata attiva su un ampio spettro di tumori sperimentali in particolare leucemie (L 1210, P 388), sarcomi (SA 180 solido e ascitico) melanoma (B 16), carcinoma mammario, carcinoma polmonare di Lewis, carcinoma del colon (38) ed inoltre su tumori umani trapiantati nel topo atimico (melanoma, carcinoma mammario, polmonare, prostatico e ovarico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti con funzionalità epatica e renale normali, i livelli plasmatici di epirubicina cloridrato, dopo somministrazione e.v. di 60-150 mg/m², seguono un andamento decrescente tri-esponenziale con una prima fase molto rapida, ed una fase terminale lenta caratterizzata da una emivita media di circa 40 ore.

Queste dosi rientrano nei limiti della linearità farmacocinetica sia in termini di "clearance" plasmatica, sia di profilo metabolico. I livelli plasmatici del principale metabolita, il 13-OH derivato, sono costantemente inferiori e praticamente paralleli a quelli del farmaco inalterato. Il farmaco viene eliminato principalmente attraverso il fegato; valori elevati di "clearance" plasmatica (0,9 l/min) indicano che la lenta eliminazione è dovuta alla estesa distribuzione nei tessuti.

L'epirubicina cloridrato non supera la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ dell'epirubicina cloridrato nel topo e nel ratto fu rispettivamente di 29,3 e 14,2 mg/kg e di circa 2,0 mg/kg nel cane. Gli studi di tossicità per somministrazioni ripetute (coniglio e cane) e di cardiotoxicità (ratto e coniglio) hanno dimostrato che l'epirubicina cloridrato è caratterizzata da una tossicità inferiore alla doxorubicina. L'epirubicina cloridrato ha dimostrato proprietà mutagenica e cancerogena negli animali da esperimento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Farmorubicina 10 mg/5 ml polvere: **metile para-idrossibenzoato**, lattosio.

Solvente: soluzione fisiologica salina.

Farmorubicina 50 mg polvere: **metile para-idrossibenzoato**, lattosio.

6.2 Incompatibilità

Farmorubicina non deve essere mescolata con eparina per incompatibilità chimica che, in certe proporzioni, dà luogo alla formazione di un precipitato.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione della soluzione, la stabilità chimica e fisica è di 24 ore a temperatura ambiente e di 48 ore in frigorifero (2°C-8°C).

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

1 flaconcino da 10 mg di polvere + 1 fiala solvente da 5 ml, per infusione.

1 flaconcino da 50 mg di polvere per soluzione per infusione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.,
Via Isonzo, 71
04100 Latina

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

FARMORUBICINA 10 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione per Infusione: 1 flaconcino da 10 mg + 1 fiala solvente da 5 ml - A.I.C. n. 025197031

FARMORUBICINA 50 mg Polvere per Soluzione per Infusione: 1 flaconcino da 50 mg - A.I.C. n. 025197043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 marzo 1984

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco