

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epirubicina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile e per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni millilitro (ml) contiene 2 mg di epirubicina cloridrato.

1 flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 10 mg di epirubicina cloridrato.
1 flaconcino da 25 ml di soluzione contiene 50 mg di epirubicina cloridrato.
1 flaconcino da 50 ml di soluzione contiene 100 mg di epirubicina cloridrato.
1 flaconcino da 100 ml di soluzione contiene 200 mg di epirubicina cloridrato.

Il farmaco contiene 0,154 mmol/l (3,54 mg/ml) di sodio.
1 flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 0,77 mmol (17,70 mg) di sodio.
1 flaconcino da 25 ml di soluzione contiene 3,85 mmol (88,52 mg) di sodio.
1 flaconcino da 50 ml di soluzione contiene 7,70 mmol (177,02 mg) di sodio.
1 flaconcino da 100 ml di soluzione contiene 15,40 mmol (354,05 mg) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile e per infusione.

Descrizione del prodotto: soluzione limpida, rossa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'epirubicina è usata in una serie di condizioni neoplastiche che comprendono:

- Carcinoma della mammella
- Cancro gastrico

Somministrata per via intravesicale, l'epirubicina si è dimostrata utile nel trattamento di:

- Carcinoma papillare della vescica a cellule transizionali
- Carcinoma *in situ* della vescica
- Profilassi intravesicale delle recidive del carcinoma superficiale della vescica dopo resezione transuretrale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Epirubicina Sandoz va somministrata esclusivamente per via endovenosa o intravesicale.

La sicurezza e l'efficacia di Epirubicina Sandoz nei bambini non sono state dimostrate.

Somministrazione endovenosa

È consigliabile somministrare Epirubicina Sandoz attraverso il tubolare di una fleboclisi di soluzione fisiologica, dopo essersi accertati che l'ago sia perfettamente in vena. Occorre evitare con cura lo stravasamento (vedere paragrafo 4.4). In caso di stravasamento, la somministrazione va immediatamente arrestata.

Dose convenzionale

Quando l'epirubicina cloridrato è usata in monoterapia, la dose raccomandata è 60-90 mg/m² di superficie corporea. L'epirubicina cloridrato deve essere iniettata endovena in 3-5 minuti. La somministrazione deve essere ripetuta a intervalli di 21 giorni, a seconda dello stato ematologico e della funzione midollare del paziente.

Se si verificano segni di tossicità, incluse neutropenia/neutropenia febbrile e piastrinopenia severa (che al giorno 21 possono essere ancora presenti), può essere necessario modificare la dose o rimandare la successiva somministrazione.

Alte dosi

Nel trattamento ad alte dosi, l'epirubicina cloridrato può essere somministrata endovena in bolo in 3-5 minuti oppure per infusione della durata fino a 30 minuti.

Cancro della mammella

Nel trattamento adiuvante del cancro della mammella iniziale con linfonodi positivi, sono consigliate dosi di epirubicina cloridrato endovena variabili da 100 mg/m² (quale dose unica al giorno 1) a 120 mg/m² (in due dosi divise ai giorni 1 e 8), ogni 3-4 settimane, in combinazione con ciclofosfamide e 5-fluorouracile endovena e tamoxifene orale.

Dosi più basse (60-75 mg/m² per il trattamento convenzionale, e 105-120 mg/m² per quello ad alte dosi) sono consigliate nei pazienti con funzione midollare compromessa da precedenti chemio- o radioterapie, dall'età, o da infiltrazione neoplastica. La dose totale per ciclo può essere suddivisa in 2-3 giorni successivi.

Dosaggi per la somministrazione endovenosa

Le seguenti dosi di epirubicina cloridrato sono comunemente usate in monoterapia e in chemioterapia di associazione per vari tumori:

Indicazione	Dose di epirubicina cloridrato (mg/m ²)	
	Monoterapia	Terapia di associazione
Cancro gastrico	60-90	50

Le dosi sono somministrate in genere al giorno 1 o ai giorni 1, 2 e 3 a intervalli di 21 giorni

Terapia di combinazione

Se Epirubicina Sandoz è usata in associazione con altri farmaci citotossici, la dose va ridotta di conseguenza. Le dosi usate comunemente sono mostrate nella tabella qui sopra.

Nel determinare le dosi cumulative massime di epirubicina cloridrato (in genere: 720-1000 mg/m²), bisogna tener conto di qualsiasi terapia concomitante con farmaci potenzialmente cardiotossici.

Funzione epatica compromessa

La principale via di eliminazione dell'epirubicina cloridrato è il sistema epatobiliare. Nei pazienti con funzione epatica compromessa, la dose deve essere ridotta, sulla base dei livelli sierici di bilirubina, come segue:

Bilirubinemia	Riduzione della dose
24-51 µmol/l	50%
>51 µmol/L	75%

Funzione renale compromessa

Una moderata compromissione della funzione renale non sembra richiedere una riduzione della dose, data la quantità limitata di epirubicina cloridrato escreta attraverso questa via. Tuttavia, un aggiustamento posologico può essere necessario nei pazienti con creatinina sierica >5 mg/dl.

Somministrazione intravesicale

L'epirubicina cloridrato può essere somministrata per via intravesicale nel trattamento del cancro superficiale e del carcinoma *in situ* della vescica. Essa non va somministrata per via intravesicale nel trattamento di tumori invasivi che sono penetrati nella parete della vescica, nelle quali condizioni sono più appropriati la terapia sistemica o l'intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.3). L'epirubicina cloridrato intravesicale è stata usata con successo anche dopo resezione transuretrale di tumori superficiali quale agente profilattico per prevenire la recidiva.

Dosi per la somministrazione intravesicale

Le seguenti dosi di epirubicina cloridrato sono comunemente utilizzate in monoterapia per il cancro della vescica

	Monoterapia
Cancro della vescica	50 mg/50 ml oppure 80 mg/50 ml (carcinoma <i>in situ</i>) Profilassi: 50 mg/50 ml una volta la settimana, per 4 settimane, poi una volta al mese per 11 mesi

Nel trattamento del cancro superficiale della vescica è consigliato il seguente regime, usando la tabella delle diluizioni sottostante:

8 instillazioni settimanali di 50 mg/50 ml (diluiti con soluzione fisiologica o acqua distillata sterili).

Se si osserva tossicità locale: è consigliata una riduzione della dose a 30 mg/50 ml.

Carcinoma *in situ*: fino a 80 mg/50 ml (a seconda della tollerabilità del singolo paziente)

Nella profilassi: 4 somministrazioni settimanali di 50 mg/50 ml, seguite da 11 somministrazioni mensili con la stessa dose.

TABELLA DELLE DILUIZIONI PER LE SOLUZIONI DA INSTILLARE IN VESCICA

Dose di epirubicina cloridrato necessaria	Volume di Epirubicina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile e per infusione	Volume di diluente (acqua sterile per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica sterile) 0,9%	Volume totale da instillare in vescica
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

La soluzione deve essere trattenuta nella vescica per 1-2 ore. Per evitare una indebita diluizione con urina, il paziente va istruito a non bere alcun liquido nelle 12 ore che precedono l'instillazione. Durante l'instillazione, il paziente deve essere a volte ruotato, e va istruito a urinare alla fine del periodo della instillazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'epirubicina o qualsiasi altro componente del prodotto, altre antracicline o antracenedioni.
- Allattamento

Uso endovenoso

- Persistente mielodepressione;
- cardiomiopatia;
- precedenti trattamenti con dosi cumulative massime di epirubicina cloridrato e/o altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4);
- recente infarto del miocardio;
- aritmie gravi;
- pazienti con infezioni sistemiche acute;
- grave compromissione epatica;
- angina pectoris instabile;
- mucosite severa della bocca, della faringe, dell'esofago e del tratto gastrointestinale

Somministrazione intravescicale

- Infezioni delle vie urinarie;
- infiammazioni della vescica;
- ematuria;
- tumori invasivi che infiltrano la vescica;

- quando esistono difficoltà di cateterizzazione;
- infiammazioni della vescica;
- presenza di un voluminoso residuo urinario;
- vescica contratta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

L'epirubicina deve essere somministrata solo con la supervisione di medici qualificati, con esperienza nell'uso della terapia citotossica.

I pazienti devono recuperare dalle tossicità acute (come stomatiti, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate) del precedente trattamento citotossico prima di iniziare il trattamento con epirubicina.

Mentre il trattamento con alte dosi di epirubicina cloridrato (es. ≥ 90 mg/m² ogni 3-4 settimane) causa eventi avversi generalmente simili a quelli osservati a dosi standard (<90 mg/m² ogni 3-4 settimane), la gravità della neutropenia e della stomatite/mucosite può essere aumentata. Il trattamento con alte dosi di epirubicina cloridrato richiede particolare attenzione per le possibili complicanze cliniche dovute a mielosoppressione profonda.

Funzionalità cardiaca

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

Eventi precoci (ovvero acuti)

La cardiotoxicità precoce dell'epirubicina consiste principalmente in tachicardia sinusale e/o anomalie dell'elettrocardiogramma (ECG) come alterazioni non specifiche delle onde ST-T. Sono state riferite anche tachiaritmie, incluse contrazioni ventricolari premature, tachicardia ventricolare e bradicardia nonché blocco atrioventricolare e il blocco di branca. Solitamente questi effetti non predicono il successivo sviluppo di una cardiotoxicità ritardata, raramente sono di importanza clinica e generalmente non costituiscono un motivo valido per interrompere il trattamento con epirubicina.

Eventi tardivi (ovvero ritardati)

La cardiotoxicità ritardata insorge solitamente tardi nel corso della terapia con epirubicina oppure nel giro di 2-3 mesi dalla conclusione del trattamento, ma sono stati riferiti anche eventi più tardivi (da molti mesi ad anni dopo il completamento del trattamento). La cardiomiopatia ritardata si manifesta con ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) e/o segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) come dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia ed epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e ritmo di galoppo. L'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) potenzialmente fatale rappresenta la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e costituisce la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale.

Il rischio di sviluppare CHF aumenta rapidamente con dosi cumulative totali di epirubicina cloridrato superiori a 900 mg/m²; tale dose cumulativa può essere superata solo con estrema cautela (vedere il paragrafo 5.1).

La funzionalità cardiaca deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con epirubicina e deve essere attentamente monitorata per tutta la durata della terapia in modo da minimizzare il rischio di comparsa di compromissione cardiaca grave. Tale rischio può essere ridotto con un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento e l'immediata sospensione dell'epirubicina al comparire del primo segno di compromissione della funzionalità. Il metodo quantitativo indicato per il controllo regolare della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) comprende l'angiografia con radionuclidi multi-gated (MUGA) o l'ecocardiografia (ECO). La valutazione della funzionalità cardiaca basale con elettrocardiogramma, MUGA scan o ecocardiografia (ECO) è raccomandata soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per un'aumentata cardiotossicità. La valutazione ripetuta della LVEF mediante MUGA o ecocardiografia (ECO) deve essere effettuata soprattutto per dosi cumulative elevate di antracicline. La tecnica di monitoraggio utilizzata deve essere coerente durante tutto il periodo di follow-up.

Dato il rischio di cardiomiopatia, una dose cumulativa di 900 mg/m² di epirubicina cloridrato può essere superata solo con estrema cautela.

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca comprendono una malattia cardiovascolare in atto o silente, una radioterapia precedente o concomitante sull'area mediastinica/pericardica, un precedente trattamento con altre antracicline o antracenedioni e l'uso concomitante di medicinali che sopprimono la contrattilità cardiaca o di farmaci cardiotossici (ad es. il trastuzumab) (vedere il paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione) con un aumento di rischio negli anziani.

Insufficienza cardiaca (New York Heart Association [NYHA] classe II-IV) è stata osservata in pazienti sottoposti a terapia con trastuzumab da solo o in combinazione con antracicline quali epirubicina. Questa può essere da moderata a grave ed è stata associata con la morte.

Trastuzumab e antracicline come epirubicina ad oggi non devono essere utilizzati in combinazione se non in studi clinici ben controllati con monitoraggio cardiaco. I pazienti che hanno precedentemente ricevuto antracicline sono a rischio di cardiotossicità con il trattamento con trastuzumab, anche se il rischio è inferiore a quello con l'uso concomitante di trastuzumab e le antracicline.

Poiché l'emivita di trastuzumab è di circa 4-5 settimane, trastuzumab può persistere nel sistema circolatorio fino a 20-25 settimane dopo l'interruzione del trattamento con trastuzumab. I pazienti che ricevono antracicline quali epirubicina dopo la sospensione di trastuzumab possono eventualmente essere ad aumentato rischio di cardiotossicità. Se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 25 settimane dopo l'interruzione di trastuzumab. Se vengono utilizzate antracicline quali epirubicina, la funzione cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata.

Se insorge insufficienza cardiaca sintomatica durante la terapia con trastuzumab dopo la terapia con epirubicina, deve essere trattata con i farmaci standard per questo scopo.

La funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata nei pazienti che assumono dosi cumulative elevate e in quelli con fattori di rischio. Tuttavia, la cardiotossicità con epirubicina può comparire a dosi cumulative inferiori, a prescindere che i fattori di rischio cardiaco siano presenti o meno.

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

Tossicità ematologica

Come per altri agenti citotossici, l'epirubicina può indurre mielosoppressione. I profili ematologici devono essere valutati prima e durante ciascun ciclo di terapia con epirubicina, includendo la conta differenziale dei leucociti (WBC). Una leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) reversibile e dose-dipendente è la principale manifestazione della tossicità ematologica dell'epirubicina ed è la più comune tossicità acuta dose-limitante di questo medicinale. Leucopenia e neutropenia sono generalmente più gravi per gli schemi a dosaggio elevato, raggiungono il nadir solitamente tra i 10 ed i 14 giorni successivi alla somministrazione del medicinale; generalmente sono transitorie e la conta dei WBC/neutrofili torna ai valori normali nella maggior parte dei casi entro 21 giorni.

Possono inoltre verificarsi trombocitopenia e anemia. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave comprendono 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 associazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, in associazione 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.

Gastrointestinali

L'epirubicina è emetogena. Una mucosite/stomatite di solito compare immediatamente dopo l'inizio della somministrazione del medicinale e, se grave, può evolvere in pochi giorni in ulcerazioni della mucosa. Il recupero da questi eventi avversi avviene per la maggior parte dei pazienti entro la terza settimana di terapia.

Funzionalità epatica

La maggior via di eliminazione dell'epirubicina è il sistema epatobiliare. Prima e durante il trattamento con epirubicina si raccomanda di valutare i livelli di bilirubina sierica totale e AST. Nei pazienti con valori di bilirubina o AST elevati si può manifestare una clearance ridotta del farmaco con un aumento della

tossicità globale. In questi pazienti si raccomanda la somministrazione di dosi inferiori (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non devono assumere epirubicina (vedere il paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Funzionalità renale

Prima e durante la terapia deve essere valutata la creatinina sierica. Un adeguamento della dose è necessario nei pazienti con creatinina sierica >5 mg/dl (vedere il paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Effetti al sito di iniezione

L'iniezione in un piccolo vaso o iniezioni precedenti effettuate nella stessa vena possono determinare flebosclerosi. Il rischio di flebite/tromboflebite al sito di iniezione può essere ridotto seguendo le modalità di somministrazione consigliate (vedere il paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Stravasato

Lo stravasato dell'epirubicina durante l'iniezione endovenosa può determinare dolore locale, lesioni tissutali gravi (comparsa di vesciche, cellulite grave) e necrosi. Se durante la somministrazione endovenosa dell'epirubicina dovessero comparire segni o sintomi di stravasato, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente. Gli effetti negativi dello stravasato di antracicline possono essere prevenuti o ridotti dall'uso immediato di un trattamento specifico ad esempio dexrazoxano (si prega di fare riferimento alle etichettature per l'uso). Il dolore del paziente può essere alleviato con raffreddamento della zona e mantenendola fresca, con l'uso di acido ialuronico e DMSO. Nel periodo di tempo successivo il paziente deve essere attentamente monitorato, in quanto dopo diverse settimane dallo stravasato può comparire necrosi. Se si verifica stravasato, è opportuno consultare un chirurgo plastico per un'eventuale escissione.

Altro

Come per altri agenti citotossici, coincidentalmente all'uso di epirubicina sono stati riportati fenomeni di tromboflebite e tromboembolici, inclusa embolia polmonare (in alcuni casi fatale).

Sindrome da lisi tumorale

L'epirubicina 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'iperuricemia 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 l'epirubicina può determinare infezioni gravi o fatali (vedere il paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata in pazienti trattati con epirubicina. Possono essere somministrati vaccini uccisi o inattivati, tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

Sistema riproduttivo

L'epirubicina può causare genotossicità. Uomini e donne in terapia con epirubicina devono adottare contraccettivi idonei. I pazienti che dopo il completamento della terapia desiderano avere dei bambini devono essere inviati al consulto genetico, se opportuno e disponibile.

Avvertimenti aggiuntivi e precauzioni per altre vie di somministrazione

Via endovesicale

La somministrazione di epirubicina può causare sintomi di cistite chimica (come disuria, poliuria, nicturia, stranguria, ematuria, disagio vescicale, necrosi della parete vescicale) e costrizione vescicale. Particolare attenzione va riservata ai problemi di cateterizzazione (es. ostruzione uretrale causata da grossi tumori endovesicali).

Via endoarteriosa

La somministrazione endoarteriosa di epirubicina (embolizzazione arteriosa transcatetere per le terapie locali o regionali del carcinoma epatocellulare primario o delle metastasi epatiche) può causare (oltre a tossicità sistemica qualitativamente simile a quella osservata dopo la somministrazione endovenosa di epirubicina) eventi locali o regionali che comprendono ulcere gastroduodenali (probabilmente dovute al reflusso dei medicinali nell'arteria gastrica) e restringimento dei dotti biliari dovuto alla colangite sclerosante indotta dal medicinale. Questa modalità di somministrazione può causare estesa necrosi del tessuto perfuso.

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

L'epirubicina è usata principalmente in associazione con altri farmaci citotossici. La tossicità aggiuntiva può manifestarsi in particolare con effetti sul midollo osseo/ematologici e gastrointestinali (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

L'uso dell'epirubicina nella chemioterapia combinata con altri farmaci potenzialmente cardiotossici nonché l'utilizzo concomitante di altri composti cardioattivi (es. bloccanti dei canali del calcio), richiede il monitoraggio della funzionalità cardiaca durante tutto il trattamento.

L'epirubicina è ampiamente metabolizzata dal fegato. Alterazioni della funzione epatica indotte da terapie concomitanti possono influenzare il metabolismo, la farmacocinetica, l'efficacia terapeutica e/o la tossicità dell'epirubicina (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Le antracicline inclusa l'epirubicina non devono essere somministrate in associazione con altri agenti cardiotossici, a meno che la funzionalità cardiaca del paziente non sia attentamente monitorata. I pazienti che assumono

antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardiotossici, specialmente quelli con emivite lunghe come trastuzumab, possono essere ad aumentato rischio di sviluppare una cardiotossicità. L'emivita di trastuzumab è di 28,5 giorni circa e può rimanere in circolazione fino a 24 settimane. Pertanto, se possibile, i medici devono evitare la terapia a base di antracicline per un periodo massimo di 24 settimane dopo l'interruzione del trastuzumab. Se le antracicline sono usate prima di questo tempo, si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità cardiaca.

Nei pazienti che assumono epirubicina va evitata la vaccinazione con vaccini vivi. Possono invece essere somministrati vaccini uccisi o inattivati; tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere diminuita.

La cimetidina aumenta l'AUC dell'epirubicina del 50% e deve essere sospesa durante il trattamento con epirubicina.

Se somministrato prima dell'epirubicina, il paclitaxel può causare aumentate concentrazioni plasmatiche di epirubicina immodificata e dei relativi metaboliti, laddove questi ultimi non sono tuttavia né tossici né attivi.

La cosomministrazione di paclitaxel o docetaxel non ha influenzato la farmacocinetica dell'epirubicina quando l'epirubicina era somministrata prima del taxano.

Questa associazione può essere usata se si usa la somministrazione sfalsata dei due agenti. L'infusione di epirubicina e paclitaxel deve essere eseguita con un intervallo di almeno 24 ore tra i 2 agenti.

Il dexverapamil può alterare la farmacocinetica dell'epirubicina, e forse aumentare i suoi effetti mielodepressivi.

Uno studio ha trovato che il docetaxel può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti dell'epirubicina, quando viene somministrato immediatamente dopo di questa.

La chinina può accelerare la distribuzione iniziale dell'epirubicina dal sangue ai tessuti e influenzarne la ripartizione nei globuli rossi.

La somministrazione concomitante di interferone $\alpha 2b$ può causare una riduzione sia dell'emivita dell'eliminazione terminale che della clearance totale dell'epirubicina.

In caso di (pre) trattamento con farmaci che influenzano il midollo osseo (cioè, composti citostatici, sulfamidici, cloramfenicolo, difenilidantoina, derivati aminopiridinici, agenti antiretrovirali) va tenuta presente la possibilità di un marcato disturbo dell'ematopoiesi

Aumento di mielosoppressione può verificarsi nei pazienti trattati con la terapia di combinazione di antraciclina e dexrazoxano.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Compromissione della fertilità

L'epirubicina può indurre un danno cromosomico negli spermatozoi umani. Gli uomini sottoposti a trattamento con epirubicina devono adottare metodi contraccettivi efficaci e, data la possibilità di infertilità irreversibile causata dalla terapia, informarsi in merito alla conservazione dello sperma, se idonea e disponibile. L'epirubicina può causare amenorrea o menopausa prematura nelle donne premenopausali.

Gravidanza

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare la gravidanza durante il trattamento e devono usare metodi contraccettivi efficaci. Ai pazienti di sesso maschile trattati con epirubicina deve essere consigliato di non concepire durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Dati sperimentali sugli animali indicano che l'epirubicina può provocare danni fetali se somministrata a donne in gravidanza. Se l'epirubicina è usata durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo farmaco, deve essere informata circa il rischio potenziale per il feto.

Non sono disponibili studi su donne in gravidanza. L'epirubicina deve essere utilizzata durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se l'epirubicina venga escreta nel latte materno. Dato che molti medicinali, incluse altre antracicline, vengono escreti nel latte umano e date le potenziali reazioni avverse gravi da epirubicina nei neonati allattati al seno, le madri devono interrompere l'allattamento al seno prima di assumere questo medicinale.

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

Non ci sono state segnalazioni di eventi avversi particolari che siano in relazione con gli effetti dell'epirubicina sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

L'epirubicina può provocare episodi di nausea e vomito che possono temporaneamente compromettere la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

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

Si può prevedere che oltre il 10% dei pazienti trattati manifestino effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati più comuni sono mielosoppressione, effetti indesiderati gastrointestinali, anoressia, alopecia, infezione.

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione
	Non nota	Shock settico, sepsi, polmonite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Raro	Leucemia linfocitica acuta, leucemia mieloide acuta
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Mielosoppressione (leucopenia, granulocitopenia e neutropenia, anemia e neutropenia febbrile)
	Non comune	Trombocitopenia
	Non nota	Emorragia e ipossia tissutale conseguenti alla mielosoppressione.
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Anafilassi.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia, disidratazione
	Raro	Iperuricemia (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Raro	Capogiri
Patologie dell'occhio	Non nota	Congiuntivite, cheratite
Patologie cardiache	Raro	Insufficienza cardiaca congestizia, (dispnea; edema, epatomegalia, ascite, edema polmonare, versamenti pleurici, ritmo di galoppo), cardiotossicità (ossia anomalie dell'ECG, aritmie, cardiomiopatia), tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco AV, blocco di branca.
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
	Non comune	Flebite, tromboflebite
	Non nota	Shock, tromboembolia inclusa embolia polmonare
Patologie gastrointestinali	Comune	Mucosite, esofagite, stomatite, vomito, diarrea, nausea
	Non nota	Erosione della mucosa orale, ulcerazioni della

		bocca, dolore orale, sensazione di bruciore delle mucose, emorragia della bocca e pigmentazione buccale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia
	Raro	Orticaria
	Non nota	Tossicità locale, eruzione cutanea, prurito, alterazioni della cute, eritema, vampate, iperpigmentazione della cute e delle unghie, fotosensibilità, ipersensibilità della pelle irradiata (reazione da rievocazione di irradiazione)
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Colorazione rossa delle urine per 1-2 giorni dopo la somministrazione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Amenorrea, azoospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Eritema in sede di infusione
	Raro	Malessere, astenia, febbre, brividi
	Non nota	Flebosclerosi, dolore locale, grave cellulite, necrosi del tessuto dopo iniezione paravenosa accidentale
Esami diagnostici	Raro	Alterazioni dei livelli delle transaminasi
	Non nota	Riduzioni asintomatiche della frazione di eiezione del ventricolo sinistro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Cistite chimica, talvolta emorragica, è stata osservata dopo somministrazione endovescicale (vedere il paragrafo 4.4).

Somministrazione endovescicale

Dato che solo una quantità minima di principio attivo è riassorbita dopo instillazione endovescicale, le reazioni avverse sistemiche gravi nonché le reazioni allergiche al medicinale sono rare. Sono comunemente segnalate reazioni locali come sensazione di bruciore e minzione frequente (pollachiuria). Occasionalmente sono state riferite cistite batterica o chimica (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Queste ADR sono per lo più reversibili.

4.9. Sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto con epirubicina causa mielosoppressione grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (principalmente mucosite) e complicanze cardiache acute. Insufficienza

cardiaca latente è stata osservata per le antracicline da diversi mesi a diversi anni dopo il completamento del trattamento (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni di insufficienza cardiaca, devono essere trattati in conformità alle linee guida convenzionali.

Trattamento

Sintomatico. L'epirubicina non può essere rimossa a mezzo dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Farmaci antineoplastici. Codice ATC: L01D B03

L'epirubicina è un antibiotico citotossico del gruppo delle antracicline. Il meccanismo d'azione dell'epirubicina è connesso alla sua capacità di legarsi al DNA. Studi in colture cellulari ne hanno dimostrato la rapida penetrazione nelle cellule, la localizzazione nel nucleo, e l'inibizione della sintesi degli acidi nucleici e della mitosi. L'epirubicina si è dimostrata attiva su un ampio spettro di neoplasie sperimentali, tra cui le leucemie L1210 e P388, i sarcomi SA180 (forme solida e ascitica), il melanoma B16, il carcinoma mammario, il carcinoma polmonare di Lewis e il carcinoma del colon 38. Essa ha mostrato anche attività contro tumori umani trapiantati in topi nudi atimici (melanoma e carcinomi mammario, polmonare, prostatico e ovarico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti con funzione epatica e renale normali, i livelli plasmatici dopo iniezione endovenosa di 60-150 mg/m² del farmaco seguono un pattern decrescente tri-esponenziale con una prima fase assai rapida e una terminale lenta, con una emivita di circa 40 ore. Queste dosi sono nei limiti della linearità farmacocinetica in termini sia di valori della clearance plasmatica che di via metabolica. Tra 60 e 120 mg/m² c'è una estesa farmacocinetica lineare; 150 mg/m² sono al margine della linearità di dose. I principali metaboliti identificati sono l'epirubicinolo (13-OH epirubicina) e i glucuronidi di epirubicina ed epirubicinolo.

Negli studi di farmacocinetica condotti in pazienti con carcinoma *in situ* della vescica, i livelli plasmatici di epirubicina dopo instillazione intravesicale sono tipicamente bassi (<10 ng/ml), e pertanto non si può presumere un riassorbimento sistemico significativo. In pazienti con lesioni della mucosa vescicale (ad es., tumori, cistiti, interventi chirurgici), ci si può attendere un maggiore riassorbimento.

La 4'-O-glucuronidazione differenzia l'epirubicina dalla doxorubicina e può spiegare la più rapida eliminazione dell'epirubicina e la sua ridotta tossicità. I livelli plasmatici del principale metabolita, il 13-OH-derivato (epirubicinolo) sono costantemente più bassi e pressoché paralleli a quelli del farmaco immodificato.

L'epirubicina è eliminata principalmente attraverso il fegato; elevati valori della clearance plasmatica (0,9 l/min) indicano che questa lenta eliminazione è dovuta a un'estesa distribuzione nei tessuti. L'escrezione urinaria spiega circa il 9-10% della dose somministrata in 48 ore.

L'escrezione biliare rappresenta la principale via di eliminazione, il 40% circa della dose somministrata essendo recuperata nella bile in 72 ore. Il farmaco non attraversa la barriera emato-encefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo somministrazioni ripetute di epirubicina nel ratto, nel coniglio e nel cane si è evidenziato che gli organi bersaglio dell'epirubicina sono il sistema emolinfopoietico, il tratto gastrointestinale, il rene, il fegato e gli organi riproduttivi. L'epirubicina si è dimostrata anche cardiotossica nel ratto, nel coniglio e nel cane.

Al pari delle altre antracicline, nel ratto l'epirubicina è risultata mutagena, genotossica, embriotossica e cancerogena

In ratti o conigli non sono state osservate malformazioni, ma, al pari di altre antracicline e farmaci citotossici, l'epirubicina va considerata potenzialmente teratogena.

Uno studio sulla tolleranza locale in ratti e topi ha dimostrato che lo stravasamento di epirubicina provoca necrosi tissutale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Va evitato il contatto prolungato del farmaco con qualsiasi soluzione a pH alcalino: ciò provocherà l'idrolisi (degradazione) della sostanza attiva. È stata segnalata una incompatibilità fisica del farmaco con l'eparina. Questo prodotto non va mischiato con altri farmaci, tranne quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

Validità del farmaco confezionato per la vendita: 2 anni

Validità dopo diluizione:

La stabilità chimica e fisica del prodotto pronto per l'uso è stata dimostrata per 7 giorni alla temperatura di 2 - 8 °C in glucosio 5% o in sodio cloruro 0,9%.

Prodotto pronto per l'uso: da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di

conservazione del preparato pronto per l'uso sono responsabilità di chi lo utilizza, e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a 2-8 °C.

Per la conservazione del prodotto diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro tipo 1 con tappo in gomma (clorobutilica) con/senza un rivestimento protettivo in plastica (ONKO-SAFE).

Confezioni da

- 1, 5 o 10 flaconcini contenenti 5 ml di soluzione.
- 1, 5 o 10 flaconcini contenenti 25 ml di soluzione.
- 1, 5 o 10 flaconcini contenenti 50 ml di soluzione.
- 1, 5 o 10 flaconcini contenenti 100 ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'epirubicina cloridrato 2 mg/ml per iniezioni può essere ulteriormente diluita in glucosio 5% o sodio cloruro 0,9%, e somministrata per infusione endovenosa. La soluzione per infusione va preparata immediatamente prima dell'uso. Per le istruzioni sulla somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 4.2. La soluzione per infusione non contiene conservanti e ogni parte non usata del flaconcino va immediatamente scartata.

Linee-guida per la manipolazione e lo smaltimento sicuri degli agenti antitumorali:

1. Se occorre preparare una soluzione per infusione, ciò deve essere eseguito da personale addestrato e in condizioni di asepsi.
2. La preparazione di una soluzione per infusione va eseguita in una apposita area asettica.
3. Devono essere indossati guanti, occhiali, camici e maschere protettivi.
4. Occorre adottare precauzioni per evitare che il prodotto venga accidentalmente in contatto con gli occhi. Qualora ciò dovesse avvenire, lavare con abbondante acqua e/o di soluzione di sodio cloruro 0,9%. In seguito chiedere il parere di un medico.
5. In caso di contatto con la cute, lavare con cura l'area colpita con acqua e sapone o di bicarbonato di sodio. Non abradere però la cute usando una spazzola. Dopo essersi tolti i guanti, lavarsi sempre le mani.

6. Le perdite o le fuoriuscite devono essere trattate con una soluzione diluita di sodio ipoclorito (1% di cloro disponibile), preferibilmente immergendovele, e poi con acqua. Tutti i materiali usati per la pulizia vanno smaltiti come indicato sotto.

7. Il personale in stato di gravidanza non deve manipolare preparati citotossici.

8. Adeguate precauzioni vanno prese per quanto riguarda lo smaltimento dei dispositivi (siringhe, aghi, etc.) usati per ricostituire e/o diluire i farmaci citotossici. Qualsiasi prodotto non usato o materiale di rifiuto deve essere smaltito in osservanza delle norme locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 1 flaconcino di vetro da 5 ml AIC n. 038462014

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 5 flaconcini di vetro da 5 ml AIC n. 038462026

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 10 flaconcini di vetro da 5 ml AIC n. 038462038

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 1 flaconcino di vetro da 25 ml AIC n. 038462040

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 5 flaconcini di vetro da 25 ml AIC n. 038462053

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 10 flaconcini di vetro da 25 ml AIC n. 038462065

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 1 flaconcino di vetro da 50 ml AIC n. 038462077

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 5 flaconcini di vetro da 50 ml AIC n. 038462089

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 10 flaconcini di vetro da 50 ml AIC n. 038462091

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 1 flaconcino di vetro da 100 ml AIC n. 038462103

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 5 flaconcini di vetro da 100 ml AIC n. 038462115

Epirubicina Sandoz 2 Mg/MI Soluzione iniettabile e per infusione 10 flaconcini di vetro da 100 ml AIC n. 038462127

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco