1.3.1.1 Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Denominazione del medicinale

Epirubicina AHCL 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ciascun ml contiene 2 mg di epirubicina cloridrato.
Ciascun flaconcino da 5/10/25/100 ml contiene 10/20/50/200 mg di epirubicina cloridrato.

Eccipiente: contiene sodio 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. Forma farmaceutica

Soluzione iniettabile o per infusione
Soluzione trasparente rossa

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'epirubicina è usata nel trattamento di una gamma di malattie neoplastiche, tra cui:

- Carcinoma della mammella
- Tumore gastrico

Quando è somministrata per via endovescicale, l'epirubicina ha dimostrato di essere vantaggiosa nel trattamento
- Del carcinoma della vescica a cellule papillari transizionali
- Del carcinoma in-situ della vescica
- Della profilassi delle recidive del carcinoma superficiale della vescica dopo intervento di resezione transuretrale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'epirubicina è solo per uso endovenoso o endovescicale.

La sicurezza e l'efficacia dell'epirubicina nei bambini non è stata stabilita.

Somministrazione endovenosa
Si consiglia di somministrare l'epirubicina attraverso il deflussore di un'infusione endovenosa continua di soluzione fisiologica dopo aver controllato che l'ago sia correttamente inserito in vena. È necessario prestare attenzione per evitare lo stravaso (vedere

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

paragrafo 4.4). In caso di stravaso, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente.

Dose convenzionale
Quando l'epirubicina è utilizzata in monoterapia, la dose consigliata negli adulti è 60-90 mg/m^2 di superficie corporea. L'epirubicina deve essere iniettata per via endovenosa per 3-5 minuti. La dose deve essere ripetuta a intervalli di 21 giorni, a seconda dello stato ematomidollare del paziente.

Se sono presenti segni di tossicità, incluse neutropenia /febbre neutropenica e trombocitopenia severe (che potrebbero persistere al giorno 21), può essere necessaria la modifica della dose o il rinvio della dose successiva.

Dose elevata
L'epirubicina in monoterapia per il trattamento a dosi elevate del carcinoma polmonare deve essere somministrata secondo i seguenti regimi:

- Carcinoma polmonare a piccole cellule (non trattato precedentemente): 120 mg/m^2 giorno 1, ogni 3 settimane.

Per il trattamento a dosi elevate, epirubicina può essere somministrato in bolo endovenoso per 3-5 minuti o infusione di durata massima di 30 minuti.

Carcinoma della mammella
Nel trattamento in adiuvante delle pazienti con carcinoma della mammella iniziale con linfonodi positivi, sono consigliate dosi di epirubicina da 100 mg/m^2 (come singola dose il giorno 1) a 120 mg/m^2 (in due dosi divise i giorni 1 e 8) ogni 3-4 settimane, in associazione con ciclofosfamide e 5-fluorouracile per via endovenosa e tamoxifene orale (secondo le linee guida locali).

Dosi inferiori (60-75 mg/m^2 per il trattamento convenzionale e 105-120 mg/m^2 per il trattamento a dosi alte) sono consigliate per pazienti la cui funzione midollare è stata compromessa da chemioterapia o radioterapia precedente, dall'età o dall'infiltrazione midollare neoplastica. La dose totale per ciclo può essere divisa nel corso di 2-3 giorni successivi.

Le seguenti dosi di epirubicina sono in genere usate in monoterapia e in chemioterapia di associazione per vari tumori, nel modo indicato:

	Dose di epirubicina (mg/m^2)[a]	
Indicazione di tumore	Monoterapia	Terapia in associazione
Carcinoma ovarico	60–90	50–100
Carcinoma gastrico	60–90	50
Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)	120	120
Carcinoma vescicale	50 mg/50 ml o 80 mg/50 ml (carcinoma in-situ) Profilassi: 50 mg/50 ml alla settimana per 4 settimane, poi	

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	mensilmente per 11 mesi	

[a]Dosi in genere somministrate al giorno 1 o giorno 1, 2 e 3 a intervalli di 21 giorni

Terapia in associazione
Se l'epirubicina è usata in associazione con altri prodotti citotossici, la dose deve essere opportunamente ridotta. Le dosi comunemente usate sono indicate nella tabella sopra. Nello stabilire le dosi cumulative massime di epirubicina (in genere: 720–1000 mg/m^2), è necessario prendere in considerazione qualsiasi terapia concomitante con farmaci potenzialmente cardiotossici.

Compromissione della funzione epatica
La principale via di eliminazione dell'epirubicina è il sistema epatobiliare. Nei pazienti con compromissione della funzione epatica, la dose deve essere ridotta in funzione dei livelli di bilirubina nel siero, nel modo seguente:

Bilirubina sierica	AST*	Riduzione della dose
1.4 – 3 mg/100 ml		50%
>3 mg/100 ml	>4 volte il limite superiore normale	75%

*AST – aspartato aminotransferasi

Funzionalità renale ridotta
Non sembra che un moderato danno renale richieda una riduzione della dose, data la quantità limitata di epirubicina escreta attraverso questa via. Nei pazienti con insufficienza renale grave (creatinina nel siero >450 µmol/l) devono essere considerate dosi iniziali inferiori.

Somministrazione endovescicale
L'epirubicina può essere somministrata mediante somministrazione endovescicale nel trattamento del carcinoma superficiale della vescica e del carcinoma in-situ. Non deve essere somministrata per via endovescicale nel trattamento dei tumori invasivi che hanno penetrato la parete della vescica; in questi casi è più appropriata la terapia sistemica o la chirurgia (vedere paragrafo 4.3). L'epirubicina è stata inoltre utilizzata con successo come agente profilattico per via endovescicale dopo la resezione transuretrale dei tumori superficiali per impedirne la recidiva.

Per il trattamento del carcinoma superficiale della vescica si consiglia il seguente regime, utilizzando la tabella di diluizione sotto:
8 instillazioni settimanali di 50 mg/50 ml (diluite in soluzione fisiologica o acqua distillata sterile).
Se si osserva tossicità locale: si consiglia di ridurre la dose a 30 mg/50 ml.
Carcinoma in-situ: fino a 80 mg/50 ml (a seconda della tollerabilità individuale del paziente).

Profilassi: 4 somministrazioni settimanali di 50 mg/50 ml seguite da 11 instillazioni mensili con la stessa dose.

TABELLA DELLA DILUIZIONE DELLE SOLUZIONI PER L'INSTILLAZIONE VESCICALE

Dose richiesta di	Volume	Volume dell'acqua	Volume totale per

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

epirubicina	dell'iniezione di epirubicina cloridrato 2 mg/ml	iniettabile sterile diluente o della soluzione fisiologica allo 0,9%	l'instillazione vescicale
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 la diluizione indebita con l'urina, il paziente deve essere istruito ad evitare di bere qualsiasi liquido nelle 12 ore prima dell'instillazione. Nel corso dell'instillazione, il paziente deve essere ruotato ogni tanto e al termine del periodo di instillazione deve essere invitato a vuotare la vescica.

4.3 Controindicazioni

L'epirubicina è controindicata in:
- Pazienti che hanno mostrato ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, altre antracicline o antracendioni.
- Allattamento.

Uso endovenoso
- Pazienti con persistente mielodepressione
- Pazienti con marcata mielodepressione indotta da precedenti trattamenti con altri farmaci antineoplastici o radioterapia nell'area pericardiaca mediastinica e/o che ricevono il trattamento medico con farmaci potenzialmente cardiotossici (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti trattati con dosi cumulative massime di epirubicina e/o altre antracicline (es. doxorubicina o daunorubicina) e antracendioni (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con compromissione cardiaca e infarto miocardico in atto o pregressi.
- Pazienti con infezioni sistemiche acute.
- Compromissione epatica grave.
- Aritmia grave
- Angina pectoris instabile
- Miocardiopatia.

L'epirubicina è controindicata per la somministrazione endovescicale in caso di:
- Infezioni delle vie urinarie.
- Tumori invasivi che penetrano nella vescica.
- Problemi di cateterizzazione.
- Infiammazione della vescica.
- Ematuria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali
L'epirubicina deve essere somministrata solo sotto la supervisione di un medico qualificato esperto nell'impiego di terapia citotossica. Per la gestione della terapia e delle possibili complicanze dovute alla mielodepressione devono essere prontamente disponibili servizi diagnostici e terapeutici, particolarmente dopo il trattamento con dosi alte di epirubicina.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti devono riprendersi dalle tossicità acute (ad esempio stomatite, neutropenia, trombocitopenia, e infezioni generalizzate) del precedente trattamento citotossico prima di iniziare il trattamento con l'epirubicina.

Durante il trattamento con alte dosi di epirubicina (ad esempio, ≥ 90 mg/m^2 ogni 3 o 4 settimane) che provoca eventi avversi generalmente simili a quelli osservati a dosi standard (<90 mg/m^2 ogni 3 o 4 settimane), la gravità di neutropenia e stomatite/mucosite potrebbe essere aumenta. Il trattamento con dosi elevate di epirubicina richiede una particolare attenzione per le possibili complicazioni cliniche dovute a profonda mielodepressione.

Funzione cardiaca - La cardiotossicità è un rischio del trattamento con antracicline che si può manifestare con eventi immediati (cioè, acuti) o tardivi (cioè, ritardati).

Eventi immediati (cioè, acuti). La cardiotossicità immediata dell'epirubicina consiste principalmente in tachicardia sinusale e/o alterazioni del tracciato dell'elettrocardiogramma (ECG) come alterazioni non specifiche del tratto ST-T. Sono stati inoltre segnalati tachiaritmie, incluse contrazioni ventricolari premature, tachicardia ventricolare e bradicardia, oltre a blocco atrioventricolare e blocco di branca. In genere questi effetti non predicono lo sviluppo successivo di cardiotossicità ritardata, sono raramente di importanza clinica e non sono generalmente una considerazione per l'interruzione del trattamento con l'epirubicina.

Eventi tardivi (cioè ritardati) – Generalmente la cardiotossicità ritardata si sviluppa tardi nel corso della terapia con l'epirubicina o entro 2-3 mesi dalla fine del trattamento, ma sono stati anche segnali eventi che si manifestano più tardi (da diversi mesi a anni dopo il completamento del trattamento). La cardiomiopatia ritardata si manifesta mediante una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e/o segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia (ICC), quali dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia e epatomegalia, oliguria, asciti, versamento pleurico e ritmo di galoppo. L'ICC potenzialmente fatale rappresenta la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del farmaco.

Il rischio di sviluppare ICC aumenta rapidamente con l'aumento delle dosi cumulative totali di epirubicina superiori a 900 mg/m^2, questa dose cumulativa deve essere superata solo con estrema cautela (vedere paragrafo 5.1).

La funzione cardiaca deve essere valutata prima che i pazienti siano sottoposti al trattamento con l'epirubicina e deve essere monitorata durante tutta la terapia per minimizzare il rischio di una grave compromissione cardiaca. Tale rischio può essere ridotto con un monitoraggio regolare della FEVS durante il trattamento con immediata interruzione dell'epirubicina al comparire del primo segno di compromissione della funzione. Il metodo quantitativo idoneo al controllo regolare della funzione cardiaca (valutazione della FEVS) comprende l'angioscintigrafia MUGA o l'ecocardiografia (ECO). La valutazione della funzione cardiaca al basale con un elettrocardiogramma (ECG) o un'angioscintigrafia MUGA scan o un'ECO è consigliata, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per una maggiore cardiotossicità. La valutazione ripetuta della FEVS con l'angioscintigrafia MUGA o l'ecocardiografia, deve essere effettuata soprattutto con dosi cumulative più alte di antraciclina. La tecnica impiegata per l'accertamento deve essere coerente durante tutto il periodo di follow-up.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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, una precedente terapia con altre antracicline o antracendioni, e l'uso concomitante di altri farmaci che possono sopprimere la contrattilità cardiaca o di farmaci cardiotossici (ad es. trastuzumab) (vedere paragrafo 4.5).

Il monitoraggio della funzione cardiaca deve essere particolarmente stretto nei pazienti che ricevono alte dosi cumulative e in quelli con fattori di rischio. Tuttavia, la cardiotossicità con l'epirubicina si può verificare a basse dosi cumulative anche se sono presenti o meno fattori di rischio cardiaco. E' probabile che la tossicità dell'epirubicina e di altre antracicline o antracendioni sia additiva.

Tossicità ematologica Come con altri farmaci citotossici, l'epirubicina può indurre la mielodepressione. I profili ematologici devono essere valutati prima e durante ogni ciclo di terapia con l'epirubicina, compresa la conta differenziale dei globuli bianchi (GB). La tossicità ematologica dell'epirubicina si manifesta prevalentemente con leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) reversibili e dose-dipendenti, che rappresentano le manifestazioni più comuni di tossicità dose-limitante di questo farmaco. La leucopenia e la neutropenia sono più gravi con i regimi a dosi elevate, e raggiungono il nadir nella maggior parte dei casi tra 10 e 14 giorni successivi alla somministrazione del farmaco; questo effetto è normalmente transitorio e le conte dei GB/neutrofili ritornano ai valori normali nella maggior parte dei casi entro il 21° giorno. Possono anche insorgere trombocitopenia e anemia. Le conseguenze cliniche della mielodepressione grave comprendono febbre, infezione, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale o morte.

Leucemia secondaria – È stata segnalata leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica, nei pazienti trattati con antracicline, inclusa l'epirubicina. La leucemia secondaria è più comune quando questi farmaci 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 delle antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni (Vedere paragrafo 5.1).

Gastrointestinali – L'epirubicina è emetogena. La mucosite/stomatite insorge in genere presto dopo la somministrazione del farmaco e, se grave, può progredire nel corso di alcuni giorni a ulcerazioni mucosali. La maggior parte dei pazienti si riprende da questo evento avverso entro la terza settimana di terapia.

Funzionalità epatica - La principale via di eliminazione dell'epirubicina è il sistema epatobiliare. La bilirubina sierica totale e i livelli di AST devono essere valutati prima e durante il trattamento con l'epirubicina. I pazienti con elevati livelli di bilirubina o AST possono evidenziare una più lenta clearance del farmaco con un aumento della tossicità globale. Dosi più basse sono raccomandate in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I pazienti con compromissione epatica grave non devono ricevere l'epirubicina (vedere paragrafo 4.3).

Funzione renale - La creatinina sierica deve essere valutata prima e durante la terapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

L'aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con creatinina sierica > 5 mg/dl (vedere paragrafo 4.2).

Effetti al sito di iniezione - Flebosclerosi può derivare da una iniezione in un piccolo vaso o iniezioni ripetute nella stessa vena. Seguendo le procedure di somministrazione raccomandate si può minimizzare il rischio di flebite/tromboflebite al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.2).

Stravaso - Lo stravaso di epirubicina dalla vena durante l'iniezione intravenosa può causare dolore locale, gravi lesioni del tessuto (vescicazione, grave cellulite) e necrosi. In caso di segni o sintomi da stravaso durante la somministrazione endovenosa di epirubicina, l'infusione del farmaco deve essere immediatamente interrotta. Il dolore del paziente può essere alleviato da raffreddamento della zona e mantenendola fresca per 24 ore. Il paziente deve essere strettamente monitorato durante il successivo periodo di tempo, dato che si può verificare necrosi dopo parecchie settimane dopo che si è verificato stravaso, un chirurgo plastico deve essere consultato al fine di una possibile escissione.

Altro - Come con altri agenti citotossici, tromboflebiti e fenomeni tromboembolici, inclusa l'embolia polmonare (in alcuni casi fatali), sono stati casualmente riportati con l'uso di epirubicina.

Sindrome da lisi tumorale – L'epirubicina può indurre iperuricemia a causa dell'esteso catabolismo delle purine associato alla rapida lisi delle cellule neoplastiche indotta dal farmaco (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 immunosoppressivi/aumento della suscettibilità alle infezioni – La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici, inclusa l'epirubicina, può provocare infezioni gravi o fatali (vedere paragrafo 4.5).

Sistema riproduttivo: l'epirubicina può causare genotossicità. Uomini e donne trattati con l'epirubicina devono adottare opportune misure contraccettive. I pazienti che desiderano avere figli dopo il completamento della terapia devono essere avvisati di ottenere consulenza genetica, se appropriata e disponibile

Avvertenze e precauzioni aggiuntive per altre vie di somministrazione.

Via di somministrazione endovescicale – La somministrazione di epirubicina può dar luogo a sintomi di cistite chimica (quali disuria, poliuria, nicturia, stranguria, ematuria, disagio della vescica, necrosi della parete vescicale) e costrizione della vescica. Particolare attenzione è richiesta per i problemi legati alla cateterizzazione (ad es. l'ostruzione uretrale dovuta a grossi tumori endovescicali).

Via di somministrazione endoarteriosa – La somministrazione endoarteriosa dell'epirubicina (embolizzazione arteriosa transcatetere per le terapie localizzate o regionali del carcinoma epatocellulare primario o delle metastasi epatiche) può produrre (oltre alla tossicità sistemica qualitativamente simile a quella osservata dopo la somministrazione endovenosa

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

dell'epirubicina) eventi localizzati o regionali, comprendenti ulcere gastro-duodenali (probabilmente dovute al reflusso dei farmaci nell'arteria gastrica) e restringimento dei dotti biliari a causa di colangite sclerosante indotta da farmaci. Questa via di somministrazione può avere come conseguenza la necrosi estesa del tessuto perfuso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'epirubicina è principalmente usata in associazione con altri agenti antitumorali. La tossicità additiva può verificarsi specialmente a carico di midollo osseo/effetti ematologici e gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4). L'uso di epirubicina in combinazione chemioterapica con altri farmaci potenzialmente cardiotossici, come l'uso concomitante di altri composti cardioattivi (ad esempio bloccanti del canale del calcio), richiede il monitoraggio della funzione cardiaca durante il trattamento.

L'epirubicina è ampiamente metabolizzata dal fegato. Cambiamenti nella funzione epatica indotti da terapie concomitanti possono incidere sul metabolismo, sulla farmacocinetica, efficacia terapeutica e/o tossicità (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Le antraciciline inclusa l'epirubicina non devono essere somministrate in combinazione con altri agenti cardiotossici a meno che la funzione cardiaca del paziente sia strettamente monitorata. I pazienti che ricevono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardiotossici, soprattutto quelli con lunga emivita come trastuzumab, possono inoltre sviluppare un maggiore rischio di cardiotossicità. L'emivita di trastuzumab è di circa 28,5 giorni e può persistere nel sistema circolatorio per un massimo di 24 settimane. Pertanto, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 24 settimane dopo la fine del trastuzumab quando possibile. Se vengono utilizzate antracicline prima di questo tempo, è raccomandato un attento monitoraggio della funzione cardiaca.

La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che ricevono epirubicina. È possibile somministrare i vaccini uccisi o inattivati, tuttavia la risposta a questi vaccini potrebbe essere ridotta.

La cimetidina 400 mg due volte al giorno, somministrata prima dell'epirubicina 100 mg/m^2 ogni 3 settimane, ha dato luogo a un aumento del 50% dell'AUC dell'epirubicina e un aumento del 41% dell'AUC dell'epirubicinolo (quest'ultima $p<0,05$). L'AUC del 7-desossi-doxorubicinolo aglicone e il flusso ematico epatico non sono stati ridotti, e di conseguenza i risultati non sono imputabili alla ridotta attività del citocromo P-450. L'epirubicina usata in associazione con altri agenti citotossici può produrre mielotossicità additiva.

Quando somministrato prima dell'epirubicina, il paclitaxel può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'epirubicina immodificata e dei suoi metaboliti, questi ultimi, tuttavia, non sono tossici né attivi. La co-somministrazione di paclitaxel o docetaxel non ha influenzato la farmacocinetica dell'epirubicina quando l'epirubicina è stata somministrata prima dei taxani.

Questa combinazione può essere utilizzata se si utilizza una somministrazione scaglionata tra i due agenti. L'infusione di epirubicina e paclitaxel deve essere eseguita con almeno un intervallo di 24 ore tra i due agenti.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Il dexverapamil può modificare la farmacocinetica dell'epirubicina e possibilmente aumentarne gli effetti depressivi sul midollo osseo.

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

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

La co-somministrazione di interferone $\alpha_{2\text{-}b}$ può causare una riduzione sia dell'emivita terminale di eliminazione che della clearance totale di epirubicina.

La possibilità di un marcato disturbo della ematopoiesi deve essere considerata con un (pre-) trattamento con agenti che influiscono sul midollo osseo (come farmaci citostatici, sulfamidici, cloramfenicolo, difenilidantoina, derivati amidopirinici, agenti antiretrovirali).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Compromissione della fertilità

L'epirubicina può indurre danni cromosomici negli spermatozoi umani. Gli uomini in trattamento con l'epirubicina devono usare metodi contraccettivi efficaci e, se del caso e disponibile, chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma a causa della possibile, irreversibile infertilità causata da terapia.

L'epirubicina può causare l'amenorrea o la menopausa prematura nelle donne pre-menopausali.

Gravidanza

I dati sperimentali su animali suggeriscono che l'epirubicina può causare danno fetale quando somministrata a donne in gravidanza. Se l'epirubicina viene utilizzato durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo farmaco, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

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

Allattamento

Non è noto se l'epirubicina venga escreta nel latte materno umano. Poiché molti farmaci, incluse altre antracicline, sono escreti nel latte materno e poiché vi è la possibilità di gravi reazioni avverse da epirubicina nei lattanti, le madri devono interrompere l'allattamento prima di assumere questo farmaco.

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

Non ci sono state segnalazioni di eventi avversi particolari in relazione agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'epirubicina può causare episodi di

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

nausea e vomito, che possono compromettere temporaneamente la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenza stimata: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Più del 10% dei pazienti trattati può aspettarsi di sviluppare effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati più comuni sono mielodepressione, effetti collaterali gastrointestinali, anoressia, alopecia, infezioni.

Infezioni e infestazioni
Comune: Infezioni
Non nota: polmonite, sepsi e shock settico possono verificarsi a causa della mielodepressione.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
Raro: Leucemia linfatica acuta, leucemia mieloide acuta secondaria con o senza fase pre-leucemica in pazienti trattati con l'epirubicina in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA. Queste leucemie hanno breve (1-3 anni) latenza.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Molto comune: Mielodepressione* (leucopenia, granulocitopenia e neutropenia, anemia e neutropenia febbrile).
Non comune: Trombocitopenia.
Non nota: emorragia e ipossia tissutale come risultato della mielodepressione.

* Dosi elevate di epirubicina sono state somministrate in modo sicuro in un grande numero di pazienti non sottoposti a trattamento aventi diversi tumori solidi e hanno causato eventi avversi che non sono differenti da quelli osservati a dosi convenzionali con l'eccezione di neutropenia grave reversibile (<500 neutrofili/mm^3 per <7 giorni) avvenuta nella maggior parte dei pazienti. Solo pochi pazienti hanno richiesto il ricovero ospedaliero e terapia di supporto per gravi complicanze infettive a dosi elevate.

Disturbi del sistema immunitario
Raro: anafilassi.

Distrurbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: anoressia, disidratazione.
Raro: iperuricemia (a seguito della rapida lisi delle cellule neoplastiche) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso
Raro: capogiri

Disturbi della vista
Non nota: congiuntivite, cheratite

Patologie cardiache
Raro: cardiotossicità (cambiamenti dell'elettrocardiogramma (ECG), tachicardia, aritmia, cardiomiopatia, insufficienza cardiaca congestizia (dispnea, edema, fegato ingrossato, ascite, edema polmonare, effusione pleurica, ritmo di galoppo), tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco atrioventricolare (AV), blocco di branca) (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie vascolari
Comune: vampate di calore.
Non comune: flebite, tromboflebite.
Non nota: shock. Si sono verificati casi coincidenti di eventi tromboembolici (inclusa l'embolia polmonare (in casi isolati con esito fatale)).

Patologie gastrointestinali
Comune: la mucosite può insorgere 5-10 giorni dopo l'inizio del trattamento e comporta in genere stomatite con aree di erosioni dolenti, ulcerazione ed emorragie, per lo più lungo i lati della lingua e nella mucosa sublinguale, esofagite, vomito, diarrea, nausea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
*Molto comun*e: alopecia
Raro: orticaria
Non nota: tossicità locale, eruzione cutanea, prurito, alterazioni cutanee, eritema, vampate, iperpigmentazione della pelle e delle unghie, fotosensibilità, ipersensibilità alla pelle irradiata (reazione da richiamo di radiazioni)

Patologie renali e urinarie
Molto comune: colorazione rossa delle urine per 1 o 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: arrossamento lungo la vena di infusione. Possono verificarsi flebosclerosi, dolore locale e necrosi tissutale (a seguito di accidentale iniezione paravenosa).
Rare: Febbre, brividi, iperpiressia, malessere, astenia, debolezza.

Esami diagnostici
Raro: Aumento dei livelli di transaminasi.
Non nota: calo asintomatico nella frazione di eiezione ventricolare sinistra

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
Comune: cistite chimica, in alcuni casi emorragica, si osserva in seguito a somministrazione intravescicale (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione intravescicale:
Poiché solo una piccola quantità di principio attivo viene riassorbito dopo instillazione intravescicale, gravi reazioni avverse sistemiche e reazioni allergiche sono rare. Sono comunemente segnalate reazioni locali come sensazione di bruciore e il frequente svuotamento (pollakiuria). Sono state segnalate occasionali cistite batterica o chimica (vedere paragrafo 4.4). Queste reazioni avverse sono per lo più reversibili.

4.9 Sovradosaggio

Un acuto sovradosaggio di epirubicina può causare severa mielodepressione (per lo più leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (principalmente mucosite) e complicazioni cardiache acute. Insufficienza cardiaca latente è stata osservata con antracicline da diversi mesi a anni dopo il completamento del trattamento (vedere paragrafo

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4). I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si verificano segni di insufficienza cardiaca, i pazienti devono essere trattati secondo le linee guida convenzionali.

Trattamento

Sintimatico: Il trattamento deve avere lo scopo di supportare il paziente durante questo periodo, deve impiegare misure come trasfusioni di sangue e procedure di isolamento inverso. Con le antracicline è stata osservata insufficienza cardiaca tardiva fino a 6 mesi dopo il sovradosaggio. I pazienti devono essere osservati attentamente e trattati secondo linee convenzionali, se insorgono segni di insufficienza cardiaca. L'epirubicina non è dializzabile.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antracicline e sostanze correlate.
Codice ATC: L01D B03.

Il meccanismo d'azione dell'epirubicina è correlato alla sua capacità di legarsi al DNA. Gli studi sulle colture cellulari hanno dimostrato una rapida penetrazione cellulare, la localizzazione nel nucleo e l'inibizione della sintesi e della mitosi degli acidi nucleici. L'epirubicina si è dimostrata attiva su un ampio spettro di tumori sperimentali, fra cui leucemie (L1210 e P388), sarcomi (SA180 - forme solide e ascitiche), melanoma (B16), carcinoma mammario, carcinoma polmonare di Lewis e carcinoma del colon (38). Ha inoltre dimostrato attività contro i tumori umani trapiantati nei topi nudi atimici (melanoma, carcinoma mammario, polmonare, prostatico e ovarico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti con funzione epatica e renale normali, i livelli plasmatici dopo la somministrazione endovenosa di 60-150 mg/m^2 del farmaco seguono un andamento decrescente triesponenziale con una prima fase molto rapida e una fase terminale lenta con un'emivita di circa 40 ore. Queste dosi rientrano nei limiti della linearità farmacocinetica sia in termini di valori di clearance plasmatica sia di percorso metabolico. I principali metaboliti che sono stati identificati sono epirubicinolo (13-OH epirubicina) e i glucuronidi di epirubicina e epirubicinolo.

In uno studio farmacocinetico di pazienti con carcinoma in-situ della vescica, i livelli plasmatici di epirubicina dopo la somministrazione endovescicale sono risultati in genere bassi (<10 ng/ml). Non si presume quindi un riassorbimento sistemico significativo. Nei pazienti con lesioni delle membrane mucose vescicali (ad es. tumore, cistite, operazioni) si può prevedere un aumento della velocità di riassorbimento.

La 4'-O-glucuronidazione distingue l'epirubicina dalla doxorubicina e può spiegare l'eliminazione più veloce di epirubicina e la sua ridotta tossicità. I livelli plasmatici del principale metabolita, il 13-OH derivato (epirubicinolo) sono consistentemente più bassi e virtualmente paralleli a quelli del farmaco non modificato.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'epirubicina viene eliminata principalmente attraverso il fegato; alti valori di eliminazione plasmatica (0,9 l/min) indicano che questa eliminazione lenta è dovuta alla vasta distribuzione nei tessuti.
L'escrezione urinaria è responsabile di circa il 9-10% della dose somministrata in 48 ore. L'escrezione biliare rappresenta la via principale di eliminazione; circa il 40% della dose somministrata viene recuperato nella bile dopo 72 ore. Il farmaco non attraversa la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Seguendo la somministrazione di dosi ripetute di epirubicina, gli organi bersaglio nel ratto, nel coniglio e nel cane sono risultati il sistema emolinfopoietico, il tratto gastrointestinale, i reni, il fegato e gli organi riproduttivi.
L'epirubicina è inoltre risultata cardiotossica nel ratto, nel coniglio e nel cane.
Come altre antracicline, l'epirubicina è risultata genotossica, embriotossica e cancerogena nei ratti.
Non sono state osservate malformazioni nei ratti o nei conigli, ma come le altre antracicline e i farmaci citotossici, l'epirubicina deve essere considerata potenzialmente teratogena.
Uno studio della tollerabilità locale in ratti e topi ha dimostrato che lo stravaso di epirubicina provoca la necrosi tessutale.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il contatto prolungato del farmaco con qualsiasi soluzione con pH alcalino (incluse le soluzioni contenenti sodio bicarbonato) deve essere evitato; il contatto provoca l'idrolisi (degradazione) del principio attivo. Devono essere utilizzati soltanto i diluenti specificati al paragrafo 6.6.

Né la soluzione per iniezione né qualsiasi soluzione diluita devono essere miscelate con qualsiasi altro farmaco. È stata segnalata una incompatibilità fisica con eparina.

L'epirubicina non deve essere mescolata con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

<u>Periodo di validità del prodotto nella confezione per la vendita:</u>
2 anni.

<u>Periodo di validità dopo l'apertura del contenitore:</u>
I flaconi sono solo monouso e qualsiasi porzione inutilizzata deve essere smaltita dopo l'uso. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

prima penetrazione del tappo in gomma. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione durante l'uso.

Periodo di validità dopo la diluizione della soluzione iniettabile:
Epirubicina Cloridrato 2 mg/ml Iniezione può essere ulteriormente diluito, in condizioni asettiche, in glucosio 5% o sodio cloruro 0,9% e somministrato come infusione endovenosa. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore, e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, salvo che la diluizione abbia luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare in frigorifero (2℃–8℃). Non congelare.
Conservare il flaconcino nel cartone esterno per tenerlo al riparo dalla luce.
Per la conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flaconcini da 5 e 10 ml: Flaconcino di vetro tubolare (tipo I) con tappo in gomma rivestito in Teflon oppure con tappo in gomma siliconata rivestito in superficie con film di Teflon e ghiera di alluminio flip-off di colore bianco.
Flaconcino da 25 ml: Flaconcino di vetro tubolare (tipo I) con tappo in gomma rivestito in Teflon oppure con tappo in gomma siliconata rivestito in superficie con film di Teflon e ghiera di alluminio flip-off di colore bianco/blu reale.
Flaconcino da 100 ml: Flaconcino di vetro stampato incolore (tipo I) con tappo in gomma rivestito in Teflon oppure con tappo in gomma siliconata rivestito in superficie con film di Teflon e ghiera di alluminio flip-off di colore bianco/blu reale.

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Epirubicina Cloridrato 2 mg/ml Iniezione può essere ulteriormente diluito in glucosio 5% o sodio cloruro 0,9% e somministrato come infusione endovenosa. Per le informazioni sulla stabilità delle soluzioni per infusione, vedere il paragrafo 6.3.
La soluzione iniettabile o per infusione non contiene conservanti e qualsiasi porzione inutilizzata del flacone deve essere smaltita immediatamente in conformità alle normative locali.

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

1. La preparazione di una soluzione per infusione deve essere effettuata in condizioni asettiche da personale addestrato.
2. La preparazione di una soluzione per infusione deve essere effettuata in un'area asettica designata.
3. Il personale addetto deve indossare guanti monouso, occhiali protettivi, camice e maschera protettiva adeguati.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4. Adottare precauzioni per evitare che il farmaco venga accidentalmente a contatto con gli occhi. In caso di contatto con gli occhi, irrigarli con abbondanti quantità d'acqua e/o una soluzione di sodio cloruro 0,9%. Consultare poi un medico.
5. In caso di contatto del farmaco con la pelle, lavare abbondantemente la parte interessata con acqua e sapone o soluzione di sodio bicarbonato. Non abradere tuttavia la pelle con una spazzola abrasiva. Lavare sempre le mani dopo aver rimosso i guanti.
6. Trattare le eventuali dispersioni o perdite con soluzione diluita di sodio ipoclorito (cloro disponibile 1%), preferibilmente saturandole, e poi con acqua. Tutti i materiali utilizzati per la pulizia devono essere smaltiti nel modo specificato sotto.
7. Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalla preparazione dei preparati citotossici.
8. Adottare le misure e le precauzioni adeguate nello smaltimento degli articoli (siringhe, aghi, ecc.) utilizzati per ricostituire e/o diluire i farmaci citotossici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

8. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio

039244013/M - 1 Flaconcino In Vetro Da 5 ml
039244025/M - 1 Flaconcino In Vetro Da 10 ml
039244037/M - 1 Flaconcino In Vetro Da 25 ml
039244049/M - 1 Flaconcino In Vetro Da 100 ml

9. Data della prima autorizzazione / rinnovo dell'autorizzazione

Novembre 2009

10. Data di revisione del testo

Dicembre 2012

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco