

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epirubicina Kabi 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 2 mg di epirubicina cloridrato.

Ogni flaconcino da 25 ml contiene 50 mg di epirubicina cloridrato.

Ogni flaconcino da 100 ml contiene 200 mg di epirubicina cloridrato.

Eccipienti:

1 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 3,5 mg di sodio.

-1 flaconcino da 25 ml di soluzione contiene 88,5 mg di sodio.

-1 flaconcino da 100 ml di soluzione contiene 354,1 mg di sodio.

Per la lista completa degli eccipienti, vedi sezione 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Una soluzione rossa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'epirubicina è utilizzata nel trattamento di un ampio spettro di condizioni neoplastiche comprendenti:

- Carcinoma della mammella
- Carcinoma gastrico

Quando viene somministrata per via endovesicale epirubicina si è dimostrata essere di beneficio nel trattamento del:

- Carcinoma a cellule transizionali papillari della vescica
- Carcinoma in-situ della vescica
- Profilassi endovesicale delle recidive di carcinoma superficiale della vescica a seguito di resezione trans uretrale.

Per l'uso endovesicale un rapporto rischio beneficio potrebbe essere stabilito solo nei pazienti in cui il BCG vivo attenuato è controindicato o inappropriato.

Epirubicina cloridrato 2mg/ml può essere usato negli schemi polichemioterapici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Epirubicina Kabi è utilizzata solo per via endovenosa ed endovesicale.

Somministrazione endovenosa:

È consigliabile somministrare il farmaco attraverso il catetere di una fleboclisi continua di soluzione fisiologica dopo essersi accertati che l'ago sia perfettamente in vena. Questo metodo riduce il pericolo di stravasamento del farmaco e assicura il lavaggio della vena con soluzione salina dopo la somministrazione del farmaco. Lo stravasamento di epirubicina dalla vena durante l'iniezione può portare a lesioni tissutali gravi fino alla necrosi. In caso di stravasamento, la somministrazione deve essere fermata subito. L'iniezione eseguita in piccoli vasi o ripetuta nella stessa vena può causare sclerosi venosa.

*Dosi convenzionali:*

Quando l'epirubicina è utilizzata come unico agente, la dose raccomandata negli adulti è da 60 mg/m<sup>2</sup> a 90 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea; il farmaco deve essere iniettato per via endovenosa in 3-5 minuti e, a seconda delle condizioni ematologiche del paziente, la dose deve essere ripetuta a intervalli di 21 giorni.

Se si manifestano segni di tossicità, inclusa febbre grave da neutropenia e trombocitopenia (che potrebbe persistere al giorno 21), può essere necessaria una modifica della dose o la posticipazione della somministrazione successiva.

*Dosi elevate*

L'epirubicina come monoterapia per il trattamento del carcinoma alla mammella con dosi elevate deve essere somministrata secondo il regime seguente:

Per il trattamento a dose elevata, l'epirubicina può essere somministrata in bolo endovenoso in 3-5 minuti o in infusione fino a 30 minuti.

Carcinoma alla mammella

Nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario allo stadio iniziale con linfonodi positivi sono raccomandate dosi endovenose di epirubicina da 100 mg/m<sup>2</sup> (come dose singola al giorno 1) a 120 mg/m<sup>2</sup> (in due dosi divise nei giorni 1 e 8) ogni 3-4 settimane, in associazione con ciclofosfamide e 5-fluorouracile per via endovenosa e tamoxifene per via orale.

Dosi inferiori (da 60 mg/m<sup>2</sup> fino a 75 mg/m<sup>2</sup> per il trattamento convenzionale e da 105 mg/m<sup>2</sup> fino a 120 mg/m<sup>2</sup> negli schemi posologici per dosi elevate) sono raccomandate per pazienti la cui funzione midollare è già stata compromessa da una precedente chemioterapia o radioterapia, dall'età o da infiltrazione neoplastica midollare. La dose totale per ciclo può essere divisa in 2-3 giorni successivi.

Le seguenti dosi di epirubicina sono comunemente usate in monoterapia e chemioterapia di associazione per diversi tumori, come mostrato:

Indicazione per il cancro	Dose di epirubicina (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monoterapia	Terapia combinata
Carcinoma gastrico <sup>a</sup>	60-90	50
Carcinoma alla vescica	50 mg/50ml o 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Profilassi: 50mg/50ml alla settimana per 4 settimane poi mensilmente per 11 mesi	

<sup>a</sup> Dosi generalmente somministrate in 1 giorno o giorni 1, 2 e 3 ad intervalli di 21 giorni.

#### Terapia combinata

Se l'epirubicina è utilizzata in associazione con altri agenti citotossici, la dose deve essere ridotta di conseguenza. Le dosi utilizzate comunemente sono mostrate nella tabella sopra.

#### Funzionalità epatica ridotta

La principale via di eliminazione di epirubicina è il sistema epatobiliare.

In pazienti con funzione epatica compromessa la dose deve essere ridotta in base ai livelli di bilirubina nel siero come segue:

Bilirubina nel siero	AST (aspartato aminotransferasi)	Riduzione della dose
1,4-3 mg/100 ml	2-4 volte il limite più elevato normale	Riduzione della dose del 50%
>3 mg/100 ml	>4 volte il limite normale	Riduzione della dose del 75%

#### Funzione renale compromessa

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

#### *Somministrazione endovesicale*

L'epirubicina può essere somministrata per via endovesicale per il trattamento del cancro superficiale alla vescica e per il carcinoma in situ. Non deve essere usata in questo modo per il trattamento dei tumori invasivi che hanno penetrato la parete della vescica in cui sono più appropriate la terapia sistemica o chirurgica. L'epirubicina è stata impiegata con esito positivo anche per via endovesicale come agente profilattico dopo la resezione transuretrale di tumori superficiali per prevenire recidive.

Per il trattamento del cancro superficiale della vescica è raccomandato il seguente regime, utilizzando la tabella di diluizione sottostante:

instillazioni settimanali da ripetere per 8 settimane di 50 mg/50 ml (diluite con soluzione fisiologica o acqua per preparazioni iniettabili). Se viene osservata tossicità locale è consigliata una riduzione di dose a 30 mg/50 ml.

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

Per la profilassi: somministrazioni settimanali di 50 mg/50 ml da ripetere per 4 settimane seguite da instillazioni mensili della stessa dose per 11 mesi.

#### **TABELLA DI DILUIZIONE PER SOLUZIONI DA INSTILLAZIONE NELLA VESCICA**

<b>Dose di epirubicina richiesta</b>	<b>Volume di iniezione di epirubicina 2 mg/ml</b>	<b>Volume di diluente acqua per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica sterile allo 0,9%</b>	<b>Volume totale per l'instillazione nella vescica</b>
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 inopportuna con urina, il paziente non deve bere liquidi per 12 ore prima dell'instillazione. Durante l'instillazione il paziente deve essere girato di tanto in tanto e deve essere istruito a svuotare la vescica alla fine del tempo di instillazione.

Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'epirubicina o a uno qualsiasi degli eccipienti, alle antracicline o agli antracenedioni

- Allattamento

*Uso endovenoso:*

- Mielosoppressione persistente
- Insufficienza epatica grave
- Insufficienza miocardica grave (inclusa l'insufficienza cardiaca muscolare di IV° grado, l'attacco cardiaco acuto e un precedente attacco cardiaco che porta ad insufficienza muscolare cardiaca di III e IV grado, cardiopatie infiammatorie acute)
- Infarto miocardico recente
- Aritmia grave

- Trattamenti in precedenza con dosi cumulative massime di epirubicina e/o altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4)
- Pazienti con infezione acuta sistemica
- Angina pectoris instabile
- Miocardipatia

*Uso endovesicale:*

- Infezioni del tratto urinario
- Infiammazione alla vescica
- Ematuria
- Tumori invasivi che penetrano la vescica
- Problemi di cateterizzazione
- Grande volume di urina residua
- Vescica contratta

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

**Generale** - Epirubicina Kabi deve essere somministrata solo sotto la sorveglianza di medici qualificati con esperienza negli antitumorali e nell'impiego della terapia citotossica.

Epirubicina non deve essere somministrata per via subcutanea o intramuscolare.

Il trattamento iniziale richiede un attento monitoraggio di base dei vari parametri di laboratorio e della funzione cardiaca.

Se l'epirubicina viene somministrata per infusione continua, questo dovrebbe avvenire preferibilmente attraverso un catetere venoso centrale.

I pazienti devono riprendersi dalla tossicità acuta (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 (ad esempio,  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> ogni 3 o 4 settimane) causa reazioni avverse in generale simili a quelle osservate a dosi standard (<90 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 o 4 settimane), la gravità della neutropenia e stomatiti / mucositi può essere aumentata. Il trattamento con alte dosi di epirubicina non richiedono una particolare attenzione per possibili complicazioni cliniche a causa della profonda mielosoppressione.

**Funzione cardiaca** - La cardiotoxicità è un rischio del trattamento con antracicline che può essere manifestata con eventi precoci (i.e. acuta) o in ritardo (i.e. tardiva).

Essa comprende una persistente riduzione del voltaggio del complesso QRS, un incremento oltre il normale limite dell'intervallo sistolico (PEP/LVET) e una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Una diagnosi clinica precoce di insufficienza cardiaca indotta da agenti citostatici sembra essenziale per un

trattamento efficace con digitale, diuretici, vasodilatatori periferici, dieta con basso contenuto di sodio e sufficiente riposo a letto.

Quindi il monitoraggio cardiaco dei pazienti che ricevono il trattamento con epirubicina è molto importante ed è consigliabile valutare la funzione cardiaca mediante una tecniche non invasive.

*Eventi che si manifestano presto (i.e. acuta).* La cardiotossicità precoce di epirubicina consiste principalmente in tachicardia sinusale e / o anomalie nell'elettrocardiogramma (ECG) come modifiche non specifiche dell'onda ST-T. Sono state riportate anche tachiaritmie, comprese le contrazioni ventricolari premature, la tachicardia ventricolare e la bradicardia così come il blocco atrioventricolare e di branca. Questi effetti di solito non prevedono il successivo sviluppo di cardiotossicità tardiva, sono raramente di importanza clinica, e generalmente non portano a prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con epirubicina.

*Eventi che si manifestano successivamente (i.e. tardivi).* La cardiotossicità tardiva di solito si sviluppa in ritardo nel corso della terapia con epirubicina o entro 2 o 3 mesi dopo la cessazione del trattamento, ma sono stati riportati anche eventi successivi (diversi mesi o anni dopo il completamento del trattamento). La cardiomiopatia tardiva si manifesta con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e / o segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) quali dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia ed epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico, e ritmo di galoppo . Il pericolo di vita per CHF è la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità cumulativa dose-limitante del farmaco.

Il rischio di sviluppare CHF aumenta rapidamente con l'aumentare totale di dosi cumulative di epirubicina superiore a 900 mg/m<sup>2</sup> o con una dose cumulativa inferiore nei pazienti che hanno ricevuto radiazioni nell'area mediastinale; 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 a trattamento con epirubicina e deve essere monitorata durante la terapia per minimizzare il rischio di incorrere in grave compromissione della funzionalità cardiaca. Il rischio può essere ridotto attraverso un monitoraggio regolare della LVEF nel corso del trattamento con l'interruzione immediata di epirubicina al primo segno di compromissione della funzione. Il metodo appropriato per la valutazione quantitativa ripetuta della funzione cardiaca (valutazione di LVEF) include l'angiografia con radionucleotide multi gated (MUGA) o l'ecocardiografia (ECHO). Si raccomanda una valutazione di base cardiaca con un elettrocardiogramma e o una scansione MUGA o un ECHO, specialmente in pazienti con fattori di rischio per cardiotossicità aumentata. Ripetute determinazioni MUGA o ECHO di LVEF devono essere effettuate, in particolare con una maggiore dose cumulativa di antraciclina. La tecnica utilizzata per la valutazione dovrebbe essere coerente in tutto il follow-up.

Dato il rischio di cardiomiopatia, una dose cumulativa di 900 mg/m<sup>2</sup> di epirubicina deve essere superata solo con estrema cautela.

Nello stabilire la dose cumulativa massima di epirubicina deve essere presa in considerazione qualsiasi terapia concomitante con farmaci potenzialmente cardiotossici. Una dose cumulativa di 900 mg/m<sup>2</sup> - 1000 mg/m<sup>2</sup> deve essere superata solo con estrema cautela, sia con dosi convenzionali sia con dosi elevate. Oltre questo livello, il rischio di insufficienza cardiaca congestizia irreversibile aumenta di molto.

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca comprendono malattie cardiovascolari attive o inattive, prima o in concomitanza con la radioterapia alla zona mediastinica / pericardica, una precedente terapia con altre antracicline o antracenedioni, e l'uso concomitante di altri farmaci con la capacità di sopprimere la contrattilità cardiaca o farmaci cardiotossici (per esempio, trastuzumab) (vedere paragrafo 4.5).

Il monitoraggio della funzionalità cardiaca deve essere particolarmente rigoroso nei pazienti trattati con alte dosi cumulative e in quelli con fattori di rischio. I pazienti anziani, i bambini ed i pazienti con una storia di patologie cardiache hanno un maggiore rischio di cardiotossicità. Tuttavia la cardiotossicità con epirubicina si può verificare a basse dosi cumulative anche se non sono presenti fattori di rischio cardiaco.

E' probabile che si aggiungano la tossicità di epirubicina e di altre antracicline o antracenedioni.

**Tossicità ematologica** - Come con altri agenti citotossici, epirubicina può produrre mielosoppressione. Profili ematologici devono essere valutati prima e durante ogni ciclo di terapia con epirubicina, compresa la conta del differenziale dei globuli bianchi (WBC). Una leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) reversibile dose dipendente è la manifestazione predominante della tossicità ematologica di epirubicina ed è la più comune tossicità acuta dose-limitante di questo farmaco. La leucopenia e la neutropenia sono generalmente più gravi con schemi ad alte dosi raggiungendo il picco di tossicità (nadir) nella maggior parte dei casi, tra i giorni 10 e 14 dopo la somministrazione del farmaco; questo è di solito transitorio con il WBC / conta dei neutrofili che ritorna a valori normali nella maggior parte dei casi entro il giorno 21. Si possono verificare anche trombocitopenia e anemia. Conseguenze cliniche di grave mielosoppressione includono febbre, infezioni, sepsi / setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale, o la morte.

**Leucemia secondaria** – la leucemia secondaria, con o senza una fase preleucemica, è stata riportata nei pazienti trattati con antracicline, inclusa l'epirubicina. La leucemia secondaria è più comune quando tali farmaci sono somministrati in associazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, in combinazione con la radioterapia, quando i pazienti sono stati pesantemente pre-trattati con farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere da 1 a 3 anni di latenza. (Vedere paragrafo 5.1).

**Tratto gastrointestinale** – l'epirubicina è emetogena. Mucosite / stomatite si manifestano in genere subito dopo la somministrazione del farmaco e, se grave, può progredire nell'arco di pochi giorni fino a ulcerazioni della mucosa. La maggior parte dei pazienti guarisce da questo evento avverso entro la terza settimana di terapia.

**Funzionalità epatica** - La principale via di eliminazione di epirubicina è il sistema epatobiliare. La bilirubina totale sierica ed i livelli di AST devono essere valutati prima e durante il trattamento con epirubicina. I pazienti con elevati livelli di bilirubina o AST possono manifestare 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 insufficienza epatica grave non devono ricevere epirubicina (vedere paragrafo 4.3).

**Funzionalità renale** - la creatinina sierica deve essere valutata prima e durante la terapia. L'aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con creatinina sierica > 5 mg / dL (vedere paragrafo 4.2).

**Effetti nel sito di iniezione** – La flebosclerosi può derivare da una iniezione in un vaso di piccole dimensioni o da iniezioni ripetute nella stessa vena. Seguendo le procedure di somministrazione raccomandate si possono minimizzare il rischio di flebiti / tromboflebiti nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.2).

**Stravaso** – lo stravaso di epirubicina durante l'iniezione endovenosa può provocare dolore locale, lesioni tissutali gravi (vescicazione, cellulite grave) e necrosi. In caso di segni o sintomi di stravaso durante la somministrazione endovenosa di epirubicina, l'infusione di farmaco deve essere immediatamente interrotta. Il dolore del paziente può essere alleviato raffreddando l'area e mantenendola fresca per 24 ore. Il paziente deve essere strettamente monitorato durante il successivo periodo di tempo, poiché la necrosi può verificarsi dopo diverse settimane dallo stravaso; un chirurgo plastico deve essere consultato per una possibile escissione.

**Altro** - Come con altri agenti citotossici, tromboflebiti e fenomeni tromboembolici, tra cui l'embolia polmonare (in alcuni casi fatali), sono state casualmente riportate con l'uso di epirubicina.

**Sindrome da lisi tumorale** –l' epirubicina può indurre iperuricemia a causa del catabolismo estensivo delle purine che accompagna una rapida lisi farmaco-indotta delle cellule neoplastiche (sindrome da lisi tumorale). Nel sangue i livelli di acido urico, potassio, fosfato di calcio, e la creatinina devono essere valutati dopo il trattamento iniziale. L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine, e la profilassi con allopurinolo per prevenire iperuricemia possono ridurre al minimo le possibili complicanze della sindrome da lisi tumorale.

**Effetti immunosoppressori / Aumento della suscettibilità alle infezioni.** La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati nei pazienti immunocompromessi da agenti chemioterapici tra cui epirubicina, può provocare infezioni gravi o mortali. (vedere paragrafo 4.5)

**Sistema riproduttivo:** l' epirubicina può causare genotossicità. Uomini e donne trattati con epirubicina dovrebbero adottare appropriati contraccettivi. I pazienti che desiderano avere figli dopo il completamento della terapia devono essere avvisati di sottoporsi a una consulenza genetica, se appropriata e disponibile.



## **Avvertenze e precauzioni aggiuntive per altre vie di somministrazione**

**Via intravesicale** - La somministrazione di epirubicina può produrre sintomi di cistite chimica (come disuria, poliuria, nicturia, stranguria, ematuria, disturbi della vescica, necrosi della parete della vescica) e la costrizione della vescica. Particolare attenzione è richiesta per i problemi di cateterizzazione (ad esempio, l'ostruzione ureterale a causa di tumori intravesicali con massa).

**Percorso intra-arterioso** - la somministrazione intra-arteriosa di epirubicina (embolizzazione arteriosa transcateretere per le terapie localizzate o regionali di carcinoma epatocellulare primario o metastasi epatiche) può produrre (oltre a tossicità sistemica qualitativamente simile a quella osservata dopo somministrazione endovenosa di epirubicina) episodi localizzati o manifestazioni regionali che comprendono ulcere gastro-duodenali (probabilmente a causa di reflusso dei farmaci in arteria gastrica) e restringimento dei dotti biliari a causa della colangite sclerosante indotta da farmaco. Questa via di somministrazione può portare a necrosi diffusa del tessuto perfuso.

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per ml di soluzione iniettabile o per infusione. Ciò deve essere preso in considerazione dai pazienti che seguono una dieta controllata per il sodio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'epirubicina è principalmente usata in associazione con altri farmaci citotossici. Una tossicità additiva si può verificare con particolare riguardo al midollo osseo / effetti ematologici e gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4). L'uso di epirubicina in chemioterapia di associazione con altri farmaci potenzialmente cardi tossici, così come l'uso concomitante di altri composti cardioattivi (per esempio, calcio-antagonisti), richiede il monitoraggio della funzione cardiaca durante il trattamento.

L'epirubicina è metabolizzata principalmente nel fegato; modifiche della funzionalità epatica indotte da terapie concomitanti possono colpire il metabolismo dell'epirubicina, la farmacocinetica e l'efficacia terapeutica e/o la tossicità (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

Le antracicline compresa l'epirubicina non devono essere somministrate in associazione con altri agenti cardi tossici a meno che la funzione cardiaca del paziente sia strettamente monitorata. I pazienti che ricevono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardi tossici, specialmente quelli con lunga emivita come il trastuzumab, possono anche essere a rischio maggiore di sviluppare cardi tossicità. 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 l'interruzione di trastuzumab quando possibile. Se vengono utilizzate antracicline prima di questo tempo, un attento monitoraggio della funzione cardiaca è raccomandato.

La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata nei pazienti che ricevono l'epirubicina. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

I medicinali che inducono l'enzima citocromo P-450 (come rifampicina e barbiturici) possono aumentare il metabolismo dell'epirubicina, che porta ad una riduzione dell'efficacia.

La cimetidina 400 mg 2 volte al giorno somministrata prima dell'epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane ha causato 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-desossidorubicinolo aglicone e il flusso ematico nel fegato non sono diminuiti, per cui i risultati non si spiegano con l'attività ridotta del citocromo P-450.

La cimetidina deve essere sospesa durante il trattamento con epirubicina.

Quando viene somministrato prima dell'epirubicina, il paclitaxel può aumentare le concentrazioni di epirubicina immodificata e dei suoi metaboliti essendo questi tuttavia, né tossici, né attivi. In uno studio, la tossicità ematologica era superiore quando paclitaxel veniva somministrato prima dell'epirubicina se confrontata dopo l'epirubicina. La co-somministrazione di paclitaxel o docetaxel non ha influenzato la farmacocinetica dell'epirubicina quando viene somministrata prima del tassano.

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

Il dexverapamil può alterare la farmacocinetica dell'epirubicina e possibilmente incrementare gli effetti di depressione sul midollo osseo.

Una precedente somministrazione di dosi maggiori (da 900 mg/m<sup>2</sup> a 1200 mg/m<sup>2</sup>) di dexrazoxano può aumentare la clearance sistemica dell'epirubicina e causare una diminuzione dell'AUC.

Uno studio ha dimostrato che il docetaxel può aumentare la concentrazione plasmatica dei metaboliti dell'epirubicina quando viene somministrato subito dopo l'epirubicina.

La chinina può accelerare la distribuzione iniziale di epirubicina dal sangue ai tessuti e può avere un'influenza sulla partizione dei globuli rossi da parte dell'epirubicina.

La co-somministrazione di interferone  $\alpha$ -2b può causare sia una diminuzione del tempo di dimezzamento sia della clearance totale dell'epirubicina.

E' necessario tenere in considerazione la possibilità di disturbi evidenti dell'ematopoiesi quando i pazienti sono stati trattati in precedenza con farmaci che colpiscono il midollo osseo (cioè agenti citostatici, sulfamidici, cloramfenicolo, difenilidantoina, derivati dell'amidopirina, antiretrovirali).

La cardiotossicità dell'epirubicina è potenziata da alcuni trattamenti radioterapici e da un precedente o concomitante utilizzo di altri derivati delle antracicline (per es.

mitomicina-C, dacarbazina, dactinomicina e in alcuni casi ciclofosfamide) o altri agenti cardiotossici (per es. 5-fluorouracile, ciclofosfamide, cisplatino, taxani). L'epirubicina può potenziare l'effetto delle radiazioni nell'area mediastinale.

Se l'epirubicina è utilizzata in concomitanza con altri farmaci che possono causare insufficienza cardiaca, per es. i bloccanti i canali del calcio, la funzionalità cardiaca deve essere monitorata durante il corso del trattamento.

L'uso concomitante con ciclosporine può causare un'eccessiva immunosoppressione.

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

(vedere il paragrafo 5.3)

##### **Compromissione della fertilità**

L'epirubicina può indurre danno cromosomiale negli spermatozoi umani. Gli uomini trattati con epirubicina devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace e se appropriato e disponibile, seguire l'avvertenza di conservare lo sperma a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con epirubicina. Ai pazienti maschi trattati con epirubicina è sconsigliato di avere figli durante e per sei mesi dopo il trattamento

L'epirubicina può causare amenorrea o menopausa prematura nelle donne in età pre menopausa.

Le donne non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento con epirubicina. Gli uomini e le donne devono usare un metodo efficace di contraccezione durante il trattamento e per sei mesi dopo.

##### **Gravidanza**

I dati sperimentali su animali suggeriscono che epirubicina può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza. Se epirubicina viene utilizzata durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante il trattamento, la paziente deve essere informata dei potenziali rischi per il feto e del fatto che i farmaci citostatici devono essere usati solo sotto stretta indicazione e quando i potenziali benefici per la madre sono stati valutati verso i possibili rischi degli effetti avversi sulla riproduzione.

Non sono disponibili studi in 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 si sa se l'epirubicina viene escreta nel latte umano. Poiché molti farmaci comprese le antracicline sono escrete nel latte materno e a causa delle possibili reazioni avverse gravi da epirubicina nei lattanti, le madri devono interrompere l'allattamento prima di prendere questo medicinale.

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

Gli effetti di epirubicina sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari non è stata sistematicamente valutata. L'epirubicina può causare episodi di nausea e vomito che possono temporaneamente portare a una riduzione della capacità di guidare e usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con epirubicina con le seguenti frequenze : *Molto comuni* ( $\geq 1/10$ ); *Comuni* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *Non comuni* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *Rare* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *Molto rare* ( $< 1/10000$ ); *non note* (non possono essere stimate dai dati disponibili).

Più del 10% dei pazienti trattati può aspettarsi di avere effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati più comuni sono mielosoppressione, effetti indesiderati gastrointestinali, anoressia, alopecia, infezione.

Classi per sistema d'organo	Frequenza	Effetti indesiderati
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Comune	Infezione
	Non nota	Shock settico, sepsi, polmonite
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (compresi cisti e polipi)</b>	Rara	Leucemia linfocitica acuta, leucemia mielogenica acuta
<b>Patologie del sistema ematico e linfatico</b>	Molto comune	Mielosoppressione (leucopenia, granulocitopenia e neutropenia, anemia e neutropenia febbrile)
	Non comune	Trombocitopenia
	Non nota	Emorragia e ipossia tissutale come risultato di mielosoppressione
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Rara	Anafilassi (reazioni anafilattiche/anafilattoidi con o senza shock inclusi rash cutaneo, prurito, febbre e brividi), reazioni allergiche a seguito di somministrazione endovescicale.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Anoressia, disidratazione
	Rara	Iperuricemia (vedere paragrafo 4.4 )
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Rara	Vertigini
	Non nota	Neuropatia periferica (con dosi elevate), mal di testa.
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non nota	Congiuntivite, cheratite

<b>Classi per sistema d'organo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Patologie cardiache</b>	Rara	Insufficienza cardiaca congestizia, (dispnea; edema, epatomegalia, ascite, edema polmonare, versamento pleurico, ritmo galoppante), cardiotoxicità (e.g. anomalie nell' ECG, aritmie, cardiomiopatia), tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco AV, blocco di branca.
<b>Patologie vascolari</b>	Comune	Vampate di calore
	Non comune	Flebite, tromboflebite
	Non nota	Shock, tromboembolia, compresa l'embolia polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Mucosite, esofagite, stomatite, vomito, diarrea, nausea che possono portare a perdita di appetito e dolore addominale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Alopecia
	Rara	Orticaria, prurito, reazioni eritematose locali lungo la vena che è stata usata per l'iniezione.
	Non nota	Tossicità locale, rash, prurito, alterazioni cutanee, eritema, vampate, iperpigmentazione della pelle e delle unghie, fotosensibilità, ipersensibilità alla pelle irradiata (reazioni di richiamo alla radiazione)
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Molto comune	Colorazione rossa delle urine per 1-2 giorni dopo la somministrazione
	Non nota	Proteinuria nei pazienti che sono stati trattati con dosi elevate.
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Rara	Amenorrea, azoospermia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Eritema nel sito di infusione
	Rara	Malessere, astenia, febbre, brividi, iperpiressia
<b>Esami diagnostici</b>	Rara	Modifiche nei livelli delle transaminasi
	Non nota	Gocce asintomatiche nella frazione di eiezione ventricolare sinistra
<b>Traumatismo,</b>	Comune	Cistite chimica, a volte emorragica, è stata

<b>Classi per sistema d'organo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		osservata in seguito a somministrazione intravescicale (vedere paragrafo 4.4).

#### Somministrazione intravescicale:

Poiché solo una piccola quantità di principio attivo viene riassorbita dopo l'instillazione endovescicale, sono rare gravi reazioni avverse sistemiche così come reazioni allergiche. Sono comunemente riportate reazioni locali come sensazione di bruciore e minzione frequente (pollakisuria). Occasionalmente sono state riportate cistite batterica o chimica (vedere paragrafo 4.4). Queste ADR sono per lo più reversibili.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sovradosaggio acuto con epirubicina si tradurrà in grave mielosoppressione (soprattutto leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (soprattutto mucosite) e complicanze cardiache acute. Insufficienza cardiaca latente è stata osservata con le antracicline diversi mesi o anni dopo il completamento del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si manifestano segni di insufficienza cardiaca, i pazienti devono essere trattati secondo le linee guida tradizionali.

Trattamento:

Sintomatico. L'epirubicina non può essere rimossa mediante dialisi.

### **5.PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmaterapeutico: antracicline e sostanze correlate

Codice ATC: L01DB03.

Il meccanismo d'azione dell'epirubicina è in relazione alla sua capacità di legarsi al DNA. Studi su cellule in coltura hanno dimostrato una rapida penetrazione nella cellula, localizzazione nel nucleo e inibizione della sintesi di acidi nucleici e della mitosi. L'epirubicina si è dimostrata attiva su un ampio spettro di tumori sperimentali incluse le leucemie L1210 e P388, i sarcomi SA180 (forme solide e ascitiche), melanoma B16, carcinoma mammario, carcinoma al polmone di Lewis e colon carcinoma 38. È stata anche dimostrata un'attività contro tumori umani trapiantati nel topo nudo atimico (melanoma, carcinoma alla mammella, al polmone, prostatico e ovarico).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Nei pazienti con funzione epatica e renale normale, i livelli plasmatici dopo iniezione EV di 60-150 mg/m<sup>2</sup> del farmaco seguono un modello tri-esponenziale decrescente con una prima fase molto veloce e una fase terminale lenta con una emivita media di

circa 40 ore. Queste dosi sono entro i limiti della linearità farmacocinetica sia in termini di valori di clearance plasmatica sia di via metabolica. I principali metaboliti che sono stati identificati sono l'epirubicinolo (13-OH-epirubicina) e i glucuronidi di epirubicina e epirubicinolo.

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

L'epirubicina è eliminata principalmente attraverso il fegato; elevati valori di clearance plasmatica (0,9 l/min) indicano che questa lenta eliminazione è dovuta alla ampia distribuzione nei tessuti.

L'escrezione urinaria rappresenta 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 può essere rintracciata nella bile entro 72 ore.

Il farmaco non attraversa la barriera ematoencefalica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I principali organi bersaglio nel ratto, coniglio e cane a seguito di dosi ripetute sono stati il sistema emolinfopoietico, tratto GI, rene, fegato e organi riproduttivi.

L'epirubicina è stata studiata anche in test specifici di cardiotossicità.

L'epirubicina, come altre antracicline, è risultata genotossica, cancerogena nei ratti.

L'epirubicina è risultata embriotossica nei ratti. Non sono state osservate malformazioni nei ratti o conigli, ma come le altre antracicline e farmaci citotossici, epirubicina deve essere considerata potenzialmente teratogena.

Uno studio di tollerabilità locale nei ratti e nei topi ha mostrato che lo stravasato di epirubicina causa necrosi dei tessuti.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido cloridrico, per regolare il pH

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Il contatto prolungato con qualsiasi soluzione di pH alcalino deve essere evitato poiché porterà all'idrolisi del farmaco.

Epirubicina non deve essere miscelata con eparina a causa dell'incompatibilità chimica che può provocare precipitazione quando i farmaci sono presenti in determinate proporzioni.

L'epirubicina può essere utilizzata in associazione con altri farmaci antitumorali, ma non è raccomandato miscelarla con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

*Contenitore chiuso: 18 mesi*

Epirubicina soluzione iniettabile non contiene un agente conservante o batteriostatico. I flaconcini sono esclusivamente monouso e ogni porzione inutilizzata dopo l'uso deve essere smaltita.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la perforazione del tappo di gomma. Se non viene usato immediatamente, i tempi di stoccaggio e le condizioni d'uso sono responsabilità degli utilizzatori.

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

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare. Conservare nella confezione esterna per proteggere dalla luce.

La conservazione della soluzione iniettabile in condizioni refrigerate può causare la formazione di un prodotto gelificato. Questo prodotto gelificato ritornerà in uno stato da leggermente viscoso fino a una soluzione liquida dopo due o massimo 4 ore di esposizione a temperatura ambiente (15-25°C).

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

Flaconcino di vetro incolore, chiaro (tipo I) da 25 ml e 100 ml con tappi in gomma clorobutilica rivestiti di un fluoropolimero e una chiusura in alluminio e polipropilene di tipo flip off.

Confezioni:

1 flaconcino da 25 ml

1 flaconcino da 100 ml

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

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

**Somministrazione endovenosa.** L'epirubicina deve essere somministrata nel catetere di una fleboclisi di soluzione fisiologica a flusso libero (sodio cloruro 0,9% o glucosio al 5%). Per ridurre al minimo il rischio di trombosi o di stravaso perivenoso, i tempi



di infusione usuale vanno da 3 a 20 minuti a seconda del dosaggio e volume della soluzione per infusione. Una iniezione spinta diretta non è consigliata a causa del rischio di stravasamento, che può verificarsi anche in presenza di un adeguato ritorno del sangue al momento dell' aspirazione con ago (vedi Avvertenze e precauzioni).

Eliminare la soluzione non utilizzata.

**Somministrazione endovesicale:** L'epirubicina deve essere instillata utilizzando un catetere e trattenendola nella vescica per 1-2 ore. Durante l'instillazione, il paziente deve essere girato per assicurare che la mucosa vescicale della pelvi riceva il più esteso contatto con la soluzione. Per evitare la diluizione indebita con le urine, il paziente deve essere informato di non bere qualsiasi liquido nelle 12 ore precedenti l'instillazione. Il paziente deve essere informato a svuotarsi alla fine della instillazione.

Misure di protezione: Le raccomandazioni che seguono sono fornite a causa della natura tossica di questa sostanza:

Il personale deve essere istruito nella buona tecnica di ricostituzione e manipolazione.

- Il personale in gravidanza deve essere escluso dal maneggiare questo farmaco.
- Il personale che maneggia l'epirubicina deve utilizzare indumenti protettivi: occhiali, camici e guanti monouso e maschere.
- Un'area designata deve essere definita per la ricostituzione (preferibilmente con un sistema a flusso laminare); la superficie di lavoro deve essere protetta da carta assorbente usa e getta, rivestita di plastica .
- Tutti gli oggetti utilizzati per la ricostituzione, la somministrazione o la pulizia, inclusi i guanti, devono essere messi in sacchetti per lo smaltimento di rifiuti ad alto rischio per l'incenerimento ad alta temperatura. Perdita o fuga devono essere trattate con una soluzione di sodio ipoclorito diluita (1% di cloro disponibile), preferibilmente in ammollo, e poi acqua.
- Tutti i materiali di pulizia devono essere smaltiti come indicato in precedenza.
- In caso di contatto con la pelle lavare accuratamente la zona interessata con acqua e sapone o bicarbonato di sodio. Tuttavia, non abrasare la pelle usando una spazzola. In caso di contatto con gli occhi, trattenere la palpebra dell'occhio colpito e risciacquare con abbondante acqua per almeno 15 minuti. Poi sottoporsi ad una visita medica.
- Lavarsi sempre le mani dopo aver tolto i guanti.

### **Smaltimento**

Il prodotto non utilizzato, o i materiali di rifiuto devono essere smaltiti in accordo alle normative locali.

## **7 TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Oncology Plc.

Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire, GU35 0NF, Regno Unito

**8 NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO**

039358015/M            1 flaconcino di vetro da 50 mg/25ml  
039358027/M            1 flaconcino di vetro da 200 mg/100 ml

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE**

24 Novembre 2009

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agosto 2012

Agenzia Italiana del Farmaco