

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epirubicina Teva 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

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

- 1 flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 10 mg di epirubicina cloridrato
- 1 flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 20 mg di epirubicina cloridrato
- 1 flaconcino da 25 ml di soluzione contiene 50 mg di epirubicina cloridrato
- 1 flaconcino da 75 ml di soluzione contiene 150 mg di epirubicina cloridrato
- 1 flaconcino da 100 ml di soluzione contiene 200 mg di epirubicina cloridrato

Eccipiente:

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

- 1 flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 17,7 mg di sodio
- 1 flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 35,4 mg di sodio
- 1 flaconcino da 25 ml di soluzione contiene 88,5 mg di sodio
- 1 flaconcino da 75 ml di soluzione contiene 265,5 mg di sodio
- 1 flaconcino da 100 ml di soluzione contiene 354,1 mg di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida di colore rosso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epirubicina Teva è utilizzata nel trattamento di un ampio spettro di patologie neoplastiche, incluse:

- carcinoma mammario
- carcinoma gastrico

Se somministrata per via endovesicale, l'epirubicina ha evidenziato effetti benefici nel trattamento di:

- carcinoma papillare a cellule transizionali della vescica
- carcinoma in situ
- profilassi endovesicale delle recidive del carcinoma superficiale della vescica in seguito a resezione transuretrale.

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

Epirubicina Teva può essere utilizzato nell'ambito di schemi polichemioterapici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'epirubicina è destinata esclusivamente all'uso per via endovenosa o endovesicale.

Somministrazione endovenosa

È consigliabile che la soluzione rossa, che deve essere limpida e trasparente, sia iniettata mediante il catetere di una infusione endovenosa continua di soluzione fisiologica o di glucosio 5% nell'arco di 30 minuti al massimo (a seconda della dose e del volume dell'infusione). L'ago deve essere adeguatamente inserito in vena. Questo metodo riduce il rischio di trombosi e di stravasamento, che potrebbero provocare grave cellulite e necrosi. In caso di stravasamento occorre interrompere immediatamente la somministrazione. L'iniezione in vene di piccole dimensioni e iniezioni ripetute nella stessa vena possono provocare sclerosi venosa.

Dose usuale

Se l'epirubicina è usata in monoterapia, la dose consigliata per gli adulti è 60-90 mg/m² di superficie corporea. L'epirubicina deve essere iniettata per via endovenosa nell'arco di 3-5 minuti. La stessa dose viene ripetuta con un intervallo di 21 giorni.

Nello schema posologico devono essere tenute in considerazione le condizioni emato-midollari del paziente.

Se si osservano segni di tossicità, incluse neutropenia/febbre neutropenica e trombocitopenia (che possono persistere al giorno 21), possono essere necessari la modifica della dose o il differimento della dose successiva.

Alte dosi

L'epirubicina in monoterapia ad alte dosi per il trattamento del carcinoma mammario deve essere somministrata attenendosi al seguente regime posologico:

Per il trattamento ad alte dosi, l'epirubicina può essere somministrata come bolo endovenoso nell'arco di 3-5 minuti oppure mediante un'infusione della durata massima di 30 minuti.

Carcinoma mammario

Nella terapia adiuvante di pazienti affette da carcinoma mammario allo stadio precoce con linfonodi positivi, sono raccomandate dosi di epirubicina da 100 mg/m² (in un'unica dose il giorno 1) a 120 mg/m² (in due dosi distinte i giorni 1 e 8) ogni 3-4 settimane per via endovenosa, in associazione con ciclofosfamide e 5-fluorouracile per via endovenosa, e tamoxifene per via orale.

Per i pazienti con funzione ridotta del midollo osseo dovuta a chemioterapia o radioterapia precedenti, all'età o a un'infiltrazione neoplastica nel midollo osseo, si raccomandano dosi inferiori (60-75 mg/m² per il trattamento abituale e 105-120 mg/m² per il trattamento ad alte dosi) oppure il differimento della dose successiva. La dose completa per ciascun ciclo può essere distribuita nell'arco di 2-3 giorni consecutivi.

Le seguenti dosi di epirubicina sono comunemente utilizzate in monoterapia e nell'ambito di terapie combinate per vari tipi di tumori:

Tipi di cancro per i quali il medicinale è indicato	Dose di epirubicina (mg/m ²)*	
	Monoterapia	Terapia combinata
Carcinoma gastrico	60-90	50
Carcinoma della vescica	50 mg/50 ml o 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Profilassi: 50 mg/50 ml alla settimana per 4 settimane, quindi mensilmente per 11 mesi	

* Dosi generalmente somministrate il giorno 1, oppure i giorni 1, 2 e 3 a intervalli di 21 giorni.

Chemioterapia combinata

Quando Epirubicina Teva è utilizzata in associazione con altri prodotti antitumorali, la dose deve essere ridotta di conseguenza. Le dosi comunemente utilizzate sono illustrate nella tabella soprastante.

Gruppi particolari di pazienti

Pazienti anziani

Si raccomanda di ridurre la dose nei pazienti anziani.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia dell'epirubicina nei bambini non sono state accertate.

Compromissione della funzione epatica

L'escrezione dell'epirubicina avviene principalmente per via epatica. Nei pazienti con disturbi della funzione epatica, la dose deve essere ridotta secondo quanto indicato sotto, per evitare un aumento della tossicità generale:

Bilirubina sierica	AST (aspartato aminotrasferasi)	Riduzione della dose
1,4-3 mg/100 ml	2-4 volte il limite superiore della norma	Riduzione della dose del 50%
> 3 mg/100 ml	> 4 volte il limite della norma	Riduzione della dose del 75%

Compromissione della funzione renale

Un'insufficienza renale moderata non impone alcuna riduzione della dose, considerata la quantità limitata di epirubicina escreta per questa via. Comunque, nei pazienti con una grave insufficienza renale (creatinina sierica > 450 µmol/l) è raccomandata la riduzione della dose.

Uso endovesicale

Per le istruzioni in merito alla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

È possibile somministrare Epirubicina Teva per via endovesicale per il trattamento del carcinoma superficiale della vescica e del carcinoma in situ, nonché a scopo profilattico per prevenire le recidive in seguito a resezione transuretrale. Il medicinale non deve essere somministrato per via endovesicale per il trattamento dei tumori invasivi che sono penetrati nella parete della vescica; in queste situazioni risultano più adeguate la terapia sistemica o l'intervento chirurgico.

Si utilizzano vari schemi posologici. Le istruzioni seguenti possono essere utilizzate come linee guida:

Carcinoma superficiale della vescica: lavaggio settimanale della vescica con 50 mg/50 ml (diluiti con soluzione fisiologica o acqua sterile) per 8 settimane. Si consiglia una riduzione a 30 mg per 50 ml in caso di tossicità locale (cistite chimica).

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

Profilassi delle recidive in seguito a resezione transuretrale: somministrazione 1 volta alla settimana per 4 settimane di una dose di 50 mg/50 ml, seguita da 1 instillazione mensile per 11 mesi della stessa dose.

TABELLA DI DILUIZIONE PER LE SOLUZIONI DA INSTILLARE IN VESCICA

Dose necessaria di epirubicina	Volume di iniezione epirubicina mg/ml	di di 2	Volume di diluente, acqua sterile per iniezioni o soluzione salina sterile allo 0,9%	Volume totale dell'instillazione 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 in vescica per 1-2 ore. Per evitare una diluizione eccessiva con l'urina, si deve ordinare al paziente di non assumere alcun liquido nelle 12 ore precedenti l'instillazione. Durante l'installazione, il paziente deve essere girato di tanto in tanto e deve essere avvertito di urinare solo alla fine del periodo di instillazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'epirubicina o a uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto, ad altre antracicline o antracenedioni.

Allattamento

Uso endovenoso

- mielosoppressione persistente
- insufficienza epatica grave
- insufficienza miocardica grave (compresa insufficienza del miocardio di 4° grado, attacco cardiaco acuto e precedente attacco cardiaco che abbia determinato insufficienza del miocardio di 3° e 4° grado, cardiopatie infiammatorie acute)
- infarto miocardico recente
- angina pectoris instabile
- cardiomiopatia
- aritmie gravi
- pazienti con infezioni sistemiche acute
- precedenti trattamenti con dosi cumulative massime di epirubicina e/o altre antracline e antracenedioni (vedere il paragrafo **4.4**)

Uso endovesicale

- infezioni delle vie urinarie
- infiammazione della vescica
- ematuria
- tumori invasivi penetranti la vescica
- problemi di cateterizzazione
- ampio volume di urina residua
- vescica contratta

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali - L'epirubicina deve essere somministrata soltanto sotto la supervisione di medici qualificati esperti nell'uso della terapia citotossica.

L'epirubicina non deve essere somministrata per via sottocutanea o intramuscolare.

Il trattamento iniziale richiede un attento monitoraggio basale di vari parametri di laboratorio e della funzionalità cardiaca.

Se l'epirubicina è somministrata come infusione continua, ciò va fatto preferibilmente tramite catetere venoso centrale.

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

Mentre il trattamento con alte dosi di epirubicina (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 richiede particolare attenzione per le possibili complicanze cliniche dovute a mielosoppressione profonda.

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

Implica una riduzione permanente della tensione QRS, un prolungamento al di fuori dei limiti normali dell'intervallo di tempo sistolico (PEP/LVET) e una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. La diagnosi clinica precoce di insufficienza cardiaca indotta da agenti citostatici è essenziale per il successo del trattamento con digitale, diuretici, vasodilatatori periferici, dieta a basso contenuto di sodio e sufficiente riposo a letto. Pertanto, il monitoraggio cardiaco dei pazienti sottoposti a trattamento con epirubicina è estremamente importante ed è consigliabile valutare la funzionalità cardiaca mediante tecniche non-invasive.

Eventi precoci (ovvero acuti). La cardiotossicità 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 cardiotossicità ritardata, raramente sono di importanza clinica e generalmente non costituiscono un motivo valido per interrompere il trattamento con epirubicina.

Eventi tardivi (ovvero ritardati)

La cardiotossicità 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 superiori a 900 mg/m² o dosi cumulative inferiori nei pazienti sottoposti a precedente terapia radiante dell'area mediastinale; 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 (mediante ECG, ecocardiografia o misura nucleare della frazione di eiezione (mediante angiografia radionuclidica)) 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. I metodi quantitativi indicati per il controllo regolare della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) comprendono 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 può essere superata solo con estrema cautela.

Nello stabilire la dose cumulativa massima di epirubicina, particolare attenzione va riservata a qualsiasi terapia concomitante con medicinali potenzialmente cardiotossici. Una dose cumulativa di 900 - 1000 mg/m² può essere superata solo con estrema cautela sia alle dosi abituali che ad alte dosi di epirubicina. Al di sopra di tale livello il rischio di insufficienza cardiaca congestizia irreversibile aumenta considerevolmente.

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) con rischio maggiore negli anziani (vedere il paragrafo **4.5**). Nei pazienti che ricevevano trastuzumab in monoterapia o in combinazione con antracicline, come l'epirubicina, è stato osservato scompenso cardiaco (di classe II - IV secondo la classificazione della *New York Heart Association*). Questo poteva essere di grado da moderato a grave ed è stato associato a morte.

Generalmente il trastuzumab e le antracicline, come l'epirubicina, non devono essere usati in combinazione, eccetto che in studi clinici ben controllati con monitoraggio cardiaco.

I pazienti che hanno precedentemente assunto antracicline sono inoltre a rischio di cardiotossicità quando trattati con trastuzumab, tuttavia il rischio è inferiore rispetto al trattamento concomitante con trastuzumab e antracicline.

Poiché l'emivita del trastuzumab è approssimativamente di 4-5 settimane, il trastuzumab può permanere in circolo fino a 20 - 25

settimane dopo l'interruzione del trattamento. I pazienti che ricevono un trattamento con antracicline, come l'epirubicina, dopo l'interruzione della terapia con trastuzumab possono presentare un rischio aumentato di cardiotossicità. Se possibile, i medici devono evitare la terapia a base di antracicline fino a 25 settimane dopo l'interruzione del trattamento con trastuzumab. Se sono state usate le antracicline, come l'epirubicina, la funzionalità cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata.

Se durante la terapia con trastuzumab a seguito di una terapia con epirubicina insorge una insufficienza cardiaca sintomatica, questa deve essere trattata con le terapie standard convenzionali.

La funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata nei pazienti che assumono dosi cumulative elevate e in quelli con fattori di rischio. Anche i pazienti anziani, bambini e quelli con anamnesi di cardiopatia presentano un maggior rischio di cardiotossicità.

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 dovrebbero 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 solo transitorie e la conta dei WBC/neutrofilo torna ai valori normali 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. (Vedere il paragrafo **5.1**).

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, fosfatasi alcalina, ALT 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 i paragrafi **4.2** e **5.2**). I pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non devono assumere epirubicina (vedere il paragrafo **4.3**).

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**).

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**).

Stravaso - Lo stravaso 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 stravaso, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente. L'effetto avverso dello stravaso delle antracicline può essere prevenuto o ridotto dall'uso immediato di un trattamento specifico come il dexrazoxano (consultare le istruzioni per l'uso). Il dolore del paziente può essere alleviato raffreddando la zona e tenendola al freddo per 24 ore. Sono state usate con vari gradi di successo infiltrazioni locali con corticosteroidi, con o senza associazione con soluzione di bicarbonato di sodio (8,4%), acido ialuronico e applicazioni locali di dimetilsolfossido (DMSO) e impacchi freddi. Nel periodo di tempo successivo il paziente deve essere attentamente monitorato, in quanto dopo diverse settimane dallo stravaso può comparire necrosi ed 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'uricemia possono minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni - La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici inclusa l'epirubicina può determinare infezioni gravi o fatali (vedere il paragrafo 4.5). Nei pazienti in trattamento con epirubicina deve essere evitata la vaccinazione con vaccini vivi. Possono essere somministrati vaccini ad agente ucciso o inattivato; 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 (vedere il paragrafo 4.6).

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.

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per ml di soluzione iniettabile o per infusione. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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). 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).

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 morti o inattivati; tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere diminuita.

I prodotti medicinali che inducono l'enzima citocromo P-450 (come la rifampicina e i barbiturati) possono aumentare il metabolismo dell'epirubicina, causando una riduzione dell'efficacia.

Cimetidina 400 mg due volte al giorno somministrata prima dell'epirubicina 100 mg/m² ogni 3 settimane causa un aumento del 50% dell'AUC dell'epirubicina e un incremento del 41% dell'AUC dell'epirubicinolo (quest'ultimo $p < 0,05$). L'AUC del 7-deossi-

doxorubicinolo aglicone e il flusso ematico epatico non erano ridotti, ne consegue che i risultati di cui sopra non sono imputabili alla ridotta attività del citocromo P-450.

La cimetidina 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. In uno studio, la tossicità ematologica è stata maggiore quando paclitaxel era stato somministrato prima dell'epirubicina rispetto a dopo l'epirubicina.

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

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 ed eventualmente potenziarne gli effetti depressivi sul midollo osseo.

Uno studio ha riscontrato che docetaxel può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti dell'epirubicina, se somministrato immediatamente dopo l'epirubicina.

Il chinino può accelerare la distribuzione iniziale dell'epirubicina dal sangue nei tessuti e può avere un'influenza sul partizionamento dei globuli rossi dell'epirubicina.

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

La possibilità di marcati disturbi dell'ematopoiesi deve essere tenuta presente con un (pre)trattamento con medicazioni che influenzano il midollo osseo (es. agenti citostatici, sulfonamide, cloramfenicolo, difenildantoina, derivati dell'amidopirina, agenti antiretrovirali).

La somministrazione pregressa di dosi più alte (900 mg/m² e 1200 mg/m²) di dexrazoxano può far aumentare la clearance sistemica dell'epirubicina, provocando una riduzione dell'AUC.

Si può avere aumentata mielosoppressione in pazienti che ricevono una terapia combinata di antracicline e dexrazoxano.

La cardiotossicità dell'epirubicina è potenziata da determinati trattamenti radioterapeutici e dal precedente e concomitante utilizzo di

altri derivati dell'antraciclina (es. mitomicina C, dacarbazina, dactinomomicina ed eventualmente ciclofosfamide) o altri agenti cardiotossici (es. 5-fluorouracile, ciclofosfamide, cisplatina, tassani). L'epirubicina è in grado di potenziare l'effetto delle radiazioni sull'area mediastinale.

Se l'epirubicina è usata contemporaneamente ad altri farmaci che possono provocare insufficienza cardiaca, per esempio i bloccanti del canale del calcio, la funzione cardiaca deve essere monitorata per tutta la durata della terapia.

L'uso concomitante di ciclosporina può provocare una immunosoppressione eccessiva.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

(Vedere il paragrafo 5.3).

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. Ai pazienti di sesso maschile trattati con epirubicina deve essere consigliato di non concepire durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

L'epirubicina può causare amenorrea o menopausa prematura nelle donne premenopausali.

Durante il trattamento e per i 6 mesi successivi uomini e donne devono adottare un metodo contraccettivo efficace.

Gravidanza

Le donne in età fertile devono essere avvertite della necessità di evitare l'inizio di una gravidanza durante il trattamento e devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

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 (in particolare nel primo trimestre) o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo farmaco, deve essere informata circa il rischio potenziale per il feto e i medicinali citostatici devono essere usati solo su stretta indicazione e dopo che il potenziale beneficio per la madre è stato soppesato rispetto ai possibili rischi di effetti avversi sulla riproduzione.

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

Non è noto se l'epirubicina venga escretata 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 dovrebbero interrompere l'allattamento al seno prima di assumere questo medicinale.

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

L'effetto dell'epirubicina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari non è stato valutato in maniera sistematica. Tuttavia, 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 (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), 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.

Sistema organico	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione.
	Non nota	Shock settico (può essere una conseguenza della mielosoppressione), sepsi, polmonite.
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Raro	Leucemia linfocitica acuta, leucemia mieloide acuta con o senza fase preleucemica, in

		pazienti trattati con epirubicina in associazione con agenti neoplastici che danneggiano il DNA. Queste leucemie hanno una latenza breve (da 1 a 3 anni).
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 (reazioni anafilattiche/anafilattoi di con o senza shock, comprese eruzioni cutanee, prurito, febbre e brividi).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia, disidratazione .
	Raro	Iperuricemia (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema nervoso	Raro	Capogiri.
	Non nota	Neuropatia periferica (ad alte dosi), cefalea.
Patologie dell'occhio	Non nota	Congiuntivite, cheratite.
Patologie cardiache	Raro	Insufficienza cardiaca congestizia (vedere il paragrafo 4.4), (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 (in casi isolati con esito fatale).
Patologie gastrointestinali	Comune	Mucosite (può comparire da 5 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento), esofagite, stomatite, vomito, diarrea con conseguente disidratazione, nausea (nausea e vomito spesso compaiono entro le prime 24 ore (in quasi tutti i pazienti).
	Non nota	Erosione della mucosa orale, ulcerazione della bocca, dolore del cavo orale, sensazione di bruciore della mucosa, emorragia della bocca, e pigmentazione buccale.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia (nel 60-90% dei casi trattati. Negli uomini comporta una scarsa crescita della barba. L'alopecia è dose-dipendente e in gran parte dei casi reversibile).
	Raro	Orticaria, prurito, reazioni eritematose locali lungo la vena

		usata per l'iniezione.
	Non nota	Tossicità locale, eruzione, prurito, alterazioni della cute, eritema, vampate, alterazioni della cute e delle unghie (iperpigmentazione), fotosensibilità, ipersensibilità della pelle irradiata (reazione da richiamo di radiazioni).
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Colorazione rossa delle urine per 1-2 giorni dopo la somministrazione.
	Non nota	Proteinuria nei pazienti trattati con alte dosi.
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, iperpiressia.
	Non nota	Dolore locale, cellulite grave, necrosi tissutale, flebosclerosi dopo accidentale iniezione paravenosa.
Esami diagnostici	Rara	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 endovesicale (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**). Queste ADR sono per lo più reversibili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto con epirubicina causa mielosoppressione grave (principalmente leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (principalmente mucosite) e complicanze cardiache acute. Durante questo periodo sono richiesti trasfusioni di sangue e isolamento in camera sterile. 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**). 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

Categoria farmacoterapeutica: antracicline e sostanze correlate.

Codice ATC: L01DB03

Il meccanismo d'azione dell'epirubicina dipende dalla sua capacità di formare complessi con il DNA. Studi sperimentali su colture cellulari hanno dimostrato che l'epirubicina penetra rapidamente nella cellula ed è rintracciabile nel nucleo, dove inibisce la sintesi dell'acido nucleico e la mitosi. L'attività dell'epirubicina è stata confermata in via sperimentale per molti tumori, fra i quali leucemie L1210 e P388,

sarcoma SA 180 (forma solida e ascitica), melanoma B16, carcinoma mammario, carcinoma del polmone di Lewis e carcinoma colon-rettale 38; è stato inoltre accertato un effetto sui tumori umani trapiantati in topi nudi atimici (melanoma e carcinoma mammario, del polmone, prostatico e ovarico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti con una funzione epatica e renale normale, il livello plasmatico di epirubicina cala dopo una iniezione endovenosa di 60-150 mg/m² in modo tri-esponenziale, con una prima fase molto rapida e un'ultima fase lenta con un'emivita media di circa 40 ore. Queste dosi rientrano nei limiti della linearità farmacocinetica per quanto concerne sia i valori di clearance plasmatica sia il metabolismo. Gli studi di distribuzione condotti sui ratti hanno dimostrato che l'epirubicina non attraversa la barriera ematoencefalica. Gli elevati valori della clearance plasmatica dell'epirubicina (0,9 l/minuto) e i lenti metodi di eliminazione indicano un ampio volume di distribuzione.

Biotrasformazione

I principali metaboliti identificati sono l'epirubicinolo (13-OH epirubicina) e i glucuronidi di epirubicina e di epirubicinolo. La 4-O-glucoronidazione distingue l'epirubicina dalla doxorubicina e può spiegare la più rapida eliminazione dell'epirubicina e la sua ridotta tossicità. I livelli plasmatici del più importante metabolita, l'epirubicinolo, sono sempre inferiori rispetto a quelli del prodotto immodificato e procedono praticamente paralleli.

Escrezione

Circa il 9-10% della dose somministrata è escreto nell'urina entro 48 ore. L'epirubicina viene escreta principalmente per via epatica; circa il 40% della dose somministrata è rintracciabile nella bile entro 72 ore. Un disturbo della funzione epatica provoca l'innalzamento dei livelli plasmatici e rende necessaria la riduzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In seguito a somministrazioni ripetute di epirubicina, gli organi bersaglio del ratto, del coniglio e del cane sono stati il sistema emolinfopoietico, il tratto GI, i reni, il fegato e gli organi riproduttivi. L'epirubicina ha dimostrato cardiotossicità nel ratto, nel coniglio e nel cane.

L'epirubicina, come altre antracicline, ha evidenziato effetti mutageni, genotossici, embriotossici e carcinogeni nel ratto.

Studi peri- e post-natali condotti sul ratto indicano effetti avversi sulla progenie a dosi cliniche. Non è noto se l'epirubicina sia escreta nel latte materno.

Non sono state rilevate malformazioni nei ratti e nei conigli, ma, come altre antracicline e agenti citotossici, l'epirubicina deve essere ritenuta potenzialmente teratogena.

Gli studi condotti su animali indicano che l'epirubicina presenta un indice terapeutico più favorevole e una tossicità cardiaca e sistemica inferiore rispetto a doxorubicina.

Uno studio di tolleranza locale su 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 la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il contatto a lungo termine con soluzioni alcaline deve essere evitato, dato che potrebbe provocare idrolisi. Epirubicina Teva 2 mg/ml non deve essere mescolata con eparina, a causa di una possibile precipitazione.

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Epirubicina Teva 2 mg/ml può essere diluita con NaCl 0,9% soluzione o con glucosio 5% soluzione ed essere somministrata per endovena. Per la somministrazione endovescicale, il prodotto deve essere diluito con NaCl 0,9% soluzione o con acqua sterile.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è la seguente:

Sacca Viaflo (non-PVC)	Frigorifero 2-8°C	Temperatura ambiente 15-25°C, luce ambiente
Sodio cloruro 0,9% iniettabile	28 giorni	14 giorni
Glucosio al 5% iniettabile	28 giorni	28 giorni
Siringa in polipropilene	Frigorifero 2-8°C	Temperatura ambiente 15-25°C, luce ambiente
Sodio cloruro 0,9%	28 giorni	14 giorni

iniettabile		
Glucosio al 5% iniettabile	28 giorni	7 giorni
Non diluito	28 giorni	14 giorni

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e, di norma, non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C)

Conservare e trasportare in frigorifero

Non congelare

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito e per la conservazione dopo l'apertura, vedere il paragrafo 6.3.

La conservazione della soluzione iniettabile in frigorifero può determinare la gelificazione del prodotto. Questo prodotto gelificato passa a uno stato leggermente viscoso e quindi a uno stato normale dopo 2-4 ore di equilibratura a temperatura ambiente controllata (15-25°C)

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Epirubicina Teva è disponibile in flaconcini in vetro incolore di tipo 1 con tappo in gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e chiusura a scatto, contenenti rispettivamente 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml e 100 ml di soluzione iniettabile o per infusione.

Ogni confezione contiene 1 solo flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Se è necessario preparare una soluzione per infusione, tale compito deve essere svolto da personale addestrato e in condizioni asettiche controllate.

La preparazione di una soluzione per infusione deve essere effettuata in un'area asettica dedicata.

Il personale che lavora con Epirubicina Teva deve indossare guanti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina.

Epirubicina Teva può essere diluita con NaCl 0,9% soluzione o con glucosio 5% soluzione ed essere somministrata per endovena. La soluzione deve essere preparata immediatamente prima dell'uso.

Per la somministrazione endovescicale, il prodotto deve essere diluito con NaCl 0,9% soluzione o con acqua sterile. La concentrazione della diluizione deve essere pari a 0,6-1,6 mg/ml.

Epirubicina Teva non contiene conservanti e di conseguenza è da considerarsi un prodotto monouso. Dopo l'uso, il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle norme previste per gli agenti citostatici. Vedere anche il paragrafo "Smaltimento".

È possibile inattivare il prodotto medicinale versato o fuoriuscito con sodio ipoclorito 1% soluzione o semplicemente con una soluzione tamponata con fosfato (pH >8) fino alla decolorazione della soluzione. Tutti i materiali utilizzati per la pulizia vanno smaltiti secondo quanto descritto nel paragrafo "Smaltimento".

Le donne in gravidanza devono evitare il contatto con gli agenti citostatici.

Le escrezioni e il vomito vanno puliti con cautela.

Un flaconcino danneggiato va trattato con le stesse precauzioni e va considerato un rifiuto contaminato. I rifiuti contaminati vanno stoccati in contenitori appositi adeguatamente contrassegnati. Vedere il paragrafo "Smaltimento".

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato, tutti i materiali usati nella preparazione e nella somministrazione o entrati in contatto con l'epirubicina in qualsiasi modo devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

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

2 mg/ml soluzione iniettabile per infusione 1 flaconcino da 5 ml AIC: 039000017

2 mg/ml soluzione iniettabile per infusione 1 flaconcino da 10 ml AIC: 039000029

2 mg/ml soluzione iniettabile per infusione 1 flaconcino da 25 ml AIC:
039000031

2 mg/ml soluzione iniettabile per infusione 1 flaconcino da 75 ml AIC:
039000043

2 mg/ml soluzione iniettabile per infusione 1 flaconcino da 100 ml AIC:
039000056

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

16 luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco