

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Epirubicin Strides Arcolab International 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina:

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 2 mg epirubicinijevega klorida

- ena viala s 25 ml raztopine vsebuje 50 mg epirubicinijevega klorida
- ena viala s 100 ml raztopine vsebuje 200 mg epirubicinijevega klorida

Pomožna snov:

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 3,5 mg natrija

- ena viala s 25 ml raztopine vsebuje 88,5 mg natrija
- ena viala s 100 ml raztopine vsebuje 354,1 mg natrija

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje ali infundiranje.

Bistra rdeča raztopina z vrednostjo pH od 2,5 do 3,5 in osmolarnostjo od 240 do 340 mOsmol na kilogram.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epirubicin se uporablja pri zdravljenju vrste neoplastičnih bolezni, vključno z:

- rakom dojke,
- rakom želodca.

V obliki intravezikalnega dajanja se epirubicin uporablja pri zdravljenju:

- papilarnega prehodnoceličnega raka sečnega mehurja,
- raka sečnega mehurja *in situ*,
- za preprečevanje ponovitve površinskega raka sečnega mehurja po transuretralni resekciji.

Pri intravezikalni uporabi je mogoče potrditi pozitivno razmerje med koristmi in tveganji samo pri bolnikih, za katere je živo oslABLJENO cepivo BCG kontraindicirano ali neprimerno.

Zdravilo Epirubicin Strides Arcolab International se lahko uporablja pri kombiniranih shemah zdravljenja z drugimi kemoterapevtiki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Epirubicin je namenjen samo za intravensko ali intravezikalno uporabo.

Intravenska uporaba

Priporočeno je, da se rdeča raztopina, ki mora biti bistra in prosojna, injicira prek katetra za prosto tekočo intravensko infuzijo 0,9-odstotne raztopine NaCl (9 mg/ml) ali 5-odstotne raztopine glukoze (50 mg/ml), ki traja do 30 minut (odvisno od odmerka in volumna infuzije). Igla mora biti pravilno nameščena v žilo. Ta način zmanjša tveganje za nastanek tromboze in ekstravazacije, ki lahko povzroči hudo obliko celulitisa ali nekroze. V primeru ekstravazacije je treba dajanje nemudoma prekiniti. Pri injiciranju v majhne vene in večkratnem injiciranju v isto veno se lahko pojavi venska skleroza.

Običajni odmerek

Če se epirubicin uporablja kot edino zdravilo, je priporočeni odmerek za odrasle 60–90 mg/m² telesne površine. Epirubicin je treba dati v obliki intravenskega injiciranja, ki traja od 3 do 5 minut. Enak odmerek se ponovi v 21-dnevnih intervalih.

Pri shemi odmerjanja je treba upoštevati krvno sliko bolnika.

Če se pojavijo znaki toksičnosti, vključno z nevtropenijo/nevtropenijo s povišano telesno temperaturo in trombocitopenijo (ki je lahko prisotna še 21. dan), bo morda potrebna sprememba odmerka ali odložitev naslednjega odmerka.

Velik odmerek

Pri uporabi epirubicina kot edinega zdravila za zdravljenje raka dojke z velikim odmerkom je režim uporabe zdravila naslednji:

Pri zdravljenju z velikim odmerkom se lahko epirubicin daje v obliki bolusnega intravenskega injiciranja, ki traja od 3 do 5 minut, ali v obliki infuzije, ki traja do 30 minut.

Rak dojke

Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojke s pozitivnimi bezgavkami znaša priporočeni intravenski odmerek epirubicina od 100 mg/m² (kot enkratni odmerek na 1. dan) do 120 mg/m² (v dveh razdeljenih odmerkih na 1. in 8. dan), vsake 3–4 tedne, v kombinaciji z intravenskim ciklofosamidom in 5-fluorouracilom.

Manjši odmerek (60–75 mg/m² za običajno zdravljenje in 105–120 mg/m² za zdravljenje z velikim odmerkom) ali odložitev naslednjega odmerka se priporoča za bolnike, ki imajo oslABLJENO funkcijo kostnega mozga zaradi prejšnje kemoterapije ali obsevanja, zaradi starosti ali neoplastične infiltracije kostnega mozga. Skupni odmerek v enem ciklu se lahko razdeli na 2–3 zaporedne dni.

Pri samostojnem zdravljenju in kombiniranem zdravljenju različnih vrst tumorjev se običajno uporabljajo naslednji odmerki epirubicina:

Indikacija raka	Odmerek epirubicina (mg/m ²)*	
	Samostojno zdravljenje	Kombinirano zdravljenje
rak želodca	60–90	50
rak sečnega mehurja	50 mg/50 ml ali 80 mg/50 ml (rak in situ) preprečevanje: 50 mg/50 ml enkrat tedensko 4 tedne, nato enkrat mesečno 11 mesecev	

*Odmerki se običajno dajejo 1. dan ali 1., 2. in 3. dan v 21-dnevnih intervalih.

Kombinirana kemoterapija

Če se zdravilo Epirubicin Strides Arcolab International uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti tumorjem, je treba odmerek ustrezno zmanjšati. Običajni odmerki so prikazani v tabeli zgoraj.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je priporočljivo zmanjšati odmerek.

Otroci

Varnost in učinkovitost uporabe epirubicina pri otrocih še nista bili dokazani.

Okvarjena jetrna funkcija

Epirubicin se v glavnem izloča prek jeter. Pri bolnikih z motnjami jetrne funkcije je treba zmanjšati odmerek, kot je opisano spodaj, s čimer se izognemo povečanju splošne toksičnosti:

Serumski bilirubin	AST (aspartat-aminotransferaza)	Zmanjšanje odmerka
1,4–3 mg/100 ml	2- do 4-kratna zgornja normalna vrednost	zmanjšanje odmerka za 50 %
> 3 mg/100 ml	več kot 4-kratna zgornja normalna vrednost	zmanjšanje odmerka za 75 %

Okvarjena ledvična funkcija

Pri zmerni ledvični insuficienci odmerka ni treba zmanjšati, saj se prek ledvic izloči le manjši del epirubicina. Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (vrednost kreatinina v serumu > 450 µmol/l) pa se priporoča zmanjšanje odmerka.

Intravezikalna uporaba

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Epirubicin se lahko daje intravezikalno za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja, raka *in situ* in profilaktično za preprečitev ponovitve po transuretralni resekciji. Intravezikalno ga ne smemo dajati za zdravljenje invazivnih tumorjev, ki so prodrli skozi steno sečnega mehurja; v takih situacijah je bolj primerno sistemsko zdravljenje ali kirurški poseg.

Uporabljajo se različne sheme odmerjanja. Spodaj navedene sheme lahko služijo za orientacijo:

Površinski rak sečnega mehurja: enkrat tedensko vkapavanje odmerka 50 mg/50 ml (razredčeno s fiziološko raztopino ali sterilno vodo) v sečni mehur za obdobje 8 tednov. V primeru lokalne toksičnosti (kemični cistitis) se priporoča zmanjšanje odmerka na 30 mg/50 ml.

Rak *in situ*: do 80 mg/50 ml (glede na to, kako bolnik prenaša zdravilo).

Preprečevanje ponovitve po transuretralni resekciji: enkrat tedensko dajanje odmerka 50 mg/50 ml za obdobje 4 tednov, nato pa enkrat mesečno vkapavanje enakega odmerka za obdobje 11 mesecev.

TABELA REDČENJA RAZTOPIN ZA VKAPAVANJE V SEČNI MEHUR

Potrebni odmerek epirubicina	Volumen 2 mg/ml raztopine epirubicina	Volumen razredčevalne sterilne vode za injiciranje ali 0,9-odstotne raztopine NaCl (9 mg/ml)	Skupni volumen raztopine za vkapavanje v sečni mehur
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Raztopino je treba pustiti v sečnem mehurju 1–2 uri. Bolnik 12 ur pred vkapavanjem ne sme zaužiti nobene tekočine, da urin ne bi preveč razredčil zdravila. Med vkapavanjem je treba bolnika vsake toliko časa obrniti, ob koncu vkapavanja pa je treba bolniku naročiti, naj z uriniranjem izprazni mehur.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na epirubicin ali katero koli pomožno snov, druge antracikline ali antracendione.

Dojenje

Intravenska uporaba

- persistentna mielosupresija
- huda jetrna okvara
- huda miokardna insuficienca (vključno s 4. stopnjo (NYHA) srčnega popuščanja, akutnim srčnim infarkt in predhodnim srčnim infarkt, ki je povzročil 3. ali 4. stopnjo (NYHA) srčnega popuščanja, ter akutnimi vnetnimi boleznimi srca)
- nedavni miokardni infarkt
- hude aritmije
- predhodna zdravljenja z največjimi kumulativnimi odmerki epirubicina in/ali drugih antraciklinov in antracendionov (glejte poglavje 4.4)
- bolniki z akutnimi sistemskimi okužbami
- nestabilna angina pectoris

- miokardiopatija

Intravezikalna uporaba

- okužbe sečil
- vnetje sečnega mehurja
- hematurija
- invazivni tumorji, ki so prodrli skozi sečni mehur
- težave pri vstavljanju katetra
- velik volumen rezidualnega urina
- skrčen sečni mehur

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno – Epirubicin se sme uporabljati le pri bolnikih, ki so pod nadzorom zdravnika, ki je specializiran za citotoksično zdravljenje.

Epirubicina se ne sme dajati subkutano ali intramuskularno.

Začetno zdravljenje zahteva natančno spremljanje nivoja izhodiščnih vrednosti različnih laboratorijskih parametrov in srčne funkcije.

Če se epirubicin daje v obliki kontinuirane infuzije, je priporočljivo, da ta poteka prek centralnega venskega katetra.

Bolniki, pri katerih je prisotna akutna toksičnost (npr. stomatitis, mukozitis, nevtropenija, trombocitopenija ali splošne okužbe) zaradi predhodnega citotoksičnega zdravljenja, si morajo dovolj opomoči, preden se začne zdravljenje z epirubicinom.

Čeprav so neželeni učinki zdravljenja z velikimi odmerki epirubicina (npr. ≥ 90 mg/m² vsake 3 do 4 tedne) običajno podobni tistim pri zdravljenju z običajnimi odmerki (< 90 mg/m² vsake 3 do 4 tedne), so nevtropenija in stomatitis/mukozitis lahko hujši. Pri zdravljenju z velikimi odmerki epirubicina se zahteva posebna previdnost glede morebitnih kliničnih zapletov zaradi močne mielosupresije.

Srčna funkcija – Pri zdravljenju z antraciklini je prisotno tveganje za pojav kardiotoksičnosti, ki se lahko pokaže zgodaj (t.j. akutni dogodki) ali pozno (t.j. zapozneli dogodki).

Povezana je s trajnim znižanjem napetosti QRS-kompleksa, s podaljšanjem sistoličnega intervala (PEP/LVET) nad normalne meje in z zmanjšanjem iztisne frakcije levega prekata. Zgodnja klinična diagnoza srčnega popuščanja, ki ga povzročijo citostatiki, je ključnega pomena za uspešno zdravljenje z digitalisom, diuretiki, perifernimi vazodilatatorji, dieto z nizko vsebnostjo natrija in zadostnim počitkom. Zato je pri bolnikih, zdravljenih z epirubicinom, spremljanje srčne funkcije zelo pomembno; pri ocenjevanju srčne funkcije se priporočajo neinvazivne tehnike.

Zgodnji (t.j. akutni) dogodki Zgodnja kardiotoksičnost epirubicina se pojavi predvsem v obliki sinusne tahikardije in/ali nepravilnosti v zapisih elektrokardiograma (EKG), kot so nespecifične spremembe valov ST-T. Poročali so tudi o pojavu tahiaritmij, vključno

s prezgodnjimi ventrikularnimi kontrakcijami, ventrikularno tahikardijo in bradikardijo, kot tudi atrioventrikularnim in kračnim blokom. Ti neželeni učinki običajno niso napoved naknadnega razvoja zapoznele kardiotsičnosti, redko so klinično pomembni, običajno pa tudi niso razlog za prekinitvev zdravljenja z epirubicinom.

Pozni (t.j. zapozneli) dogodki Zapoznela kardiotsičnost se običajno razvije pozno v obdobju zdravljenja z epirubicinom ali 2 do 3 mesece po zaključku zdravljenja, toda poročali so tudi o kasnejših dogodkih (več mesecev ali let po zaključku zdravljenja). Zapoznela kardiomiopatija se kaže v obliki zmanjšane iztisne frakcije levega prekata (LVEF) in/ali znakov oziroma simptomov kongestivnega srčnega popuščanja (CHF), kot so dispneja, pljučni edem, "odvisni" edem, kardiomegalija in hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralni izliv in galopni ritem. Življenjsko nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika kardiomiopatije, ki jo povzročijo antraciklini, in predstavlja kumulativno toksičnost zdravila, ki omejuje odmere.

Tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja se hitro poveča ob povečevanju skupnega kumulativnega odmerka epirubicina, ki presega 900 mg/m², ali ob manjšem kumulativnem odmerku pri bolnikih, ki so bili obsevani v mediastenalnem predelu; pri preseganju tega kumulativnega odmerka se zahteva izjemna previdnost (glejte poglavje 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z epirubicinom je treba oceniti srčno funkcijo in jo v celotnem obdobju zdravljenja spremljati (z EKG-jem, ehokardiografijo ali nuklearno izmero iztisne frakcije (z radionuklidno angiografijo)), da bi čim bolj zmanjšali tveganje za hudo srčno okvaro. Tveganje lahko zmanjšamo z rednim spremljanjem vrednosti LVEF med zdravljenjem in s takojšnjo prekinitvijo dajanja epirubicina ob prvem znaku okvare srčne funkcije. Ustrezna kvantitativna metoda za ponovno oceno srčne funkcije (ovrednotenje LVEF) vključuje večvhodno radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo (ECHO). Priporoča se ugotavljanje izhodiščnih vrednosti srčne funkcije s testi EKG in MUGA ali ECHO, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za večjo kardiotsičnost. Potrebno je ponavljanje testov MUGA ali ECHO za določitev vrednosti LVEF, predvsem pri večjih, kumulativnih odmerkih antraciklina. Metoda, ki se uporablja za oceno, naj bo ves čas spremljanja bolnika ista.

Kardiomiopatija, ki jo povzročijo antraciklini, je povezana s trajnim znižanjem napetosti QRS-kompleksa, s podaljšanjem sistoličnega intervala (PEP/LVET) nad normalne meje in z zmanjšanjem iztisne frakcije. Spremembe v zapisih elektrokardiograma (EKG) lahko kažejo na kardiomiopatijo, ki jo povzročijo antraciklini, toda EKG ni občutljiva ali specifična metoda za spremljanje kardiotsičnosti, povezane z antraciklini.

Pri preseganju kumulativnega odmerka 900 mg/m² epirubicina se zahteva izjemna previdnost, in sicer zaradi tveganja za pojav kardiomiopatije.

Pri ugotavljanju maksimalnega kumulativnega odmerka epirubicina je treba upoštevati sočasno zdravljenje s potencialno kardiotsičnimi zdravili. Pri preseganju kumulativnega odmerka 900–1000 mg/m² se zahteva izjemna previdnost, tako pri običajnih kot pri velikih odmerkih epirubicina. Nad tem nivojem se tveganje za ireverzibilno kongestivno srčno popuščanje zelo poveča.

Dejavniki tveganja za kardiotsičnost vključujejo tudi aktivno ali mirujočo srčnožilno bolezen, predhodno ali sočasno obsevanje v mediastinalnem/perikardialnem predelu, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni ter sočasno uporabo drugih zdravil, ki zavirajo srčno kontrakcijo, ali kardiotsičnih zdravil (npr. trastuzumab) (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje srčne funkcije mora biti še posebej skrbno pri bolnikih, ki prejemajo velike kumulativne odmerke zdravila, in tistih, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja. Starejši bolniki, otroci in bolniki z boleznimi srca v anamnezi so prav tako izpostavljeni večjemu tveganju za kardiotsičnost.

Vendar pa se lahko kardiotsičnost zaradi epirubicina pojavi tudi pri manjših kumulativnih odmerkih zdravila, ne glede na to, ali so prisotni dejavniki tveganja za srce.

Mogoče je, da se toksični učinki epirubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov seštevajo.

Hematološka toksičnost – Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi epirubicin povzroči mielosupresijo. Pred in med vsakim ciklom zdravljenja z epirubicinom so potrebne hematološke preiskave, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WBC). Hematološka toksičnost epirubicina se najpogosteje kaže v obliki od odmerka odvisne reverzibilne levkopenije in/ali granulocitopenije (nevtropenije) in je najpogostejša oblika akutne toksičnosti tega zdravila, ki omejuje odmerke. Levkopenija in nevtropenija sta običajno hujši pri shemah zdravljenja z velikimi odmerki; najnižjo točko v večini primerov dosežeta med 10. in 14. dnevom po dajanju zdravila; stanje je običajno prehodno, saj se vrednosti belih krvnih celic/nevtrofilcev običajno normalizirajo do 21. dneva. Pojavita se lahko tudi trombocitopenija in anemija. Klinične posledice hude mielosupresije vključujejo povišano telesno temperaturo, okužbo, sepsa/septikemijo, septični šok, krvavitve, hipoksijo in smrt.

Sekundarna levkemija – Pri bolnikih, ki so se zdravili z antraciklini, vključno z epirubicinom, so poročali o pojavu sekundarne levkemije, s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je pogostejša pri zdravljenju s temi zdravili v kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNK, v kombinaciji z obsevanjem, kadar so bili bolniki predhodno močno izpostavljeni citotoksičnim zdravilom ali kadar so bili odmerki antraciklinov stopnjevani. Latentna doba tovrstnih levkemij je lahko od 1 do 3 let. (Glejte poglavje 5.1).

Prebavila – Epirubicin je emetogen. Mukozitis/stomatitis se običajno pojavi kmalu po uvedbi zdravila; če gre za hudo obliko, se lahko v nekaj dneh razvije v ulceracijo sluznice. Pri večini bolnikov omenjeni neželeni učinek izzveni do tretjega tedna zdravljenja.

Jetrna funkcija – Epirubicin se primarno izloča prek hepatobiliarnega sistema. Zato je treba pred in med zdravljenjem z epirubicinom oceniti serumske vrednosti skupnega bilirubina, alkalne fosfataze, ALT in AST. Pri bolnikih s povišanim nivojem bilirubina ali AST se lahko izločanje zdravila upočasni, kar povzroči povečanje celokupne toksičnosti. Pri teh bolnikih se priporočajo manjši odmerki (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Bolniki s hudo jetrno okvaro ne smejo prejemati epirubicina (glejte poglavje 4.3).

Ledvična funkcija – Potrebno je spremljanje vrednosti kreatinina v serumu pred in med zdravljenjem. Pri bolnikih z vrednostmi kreatinina v serumu nad 450 $\mu\text{mol/l}$ je treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Spremembe na mestu injiciranja – Fleboskleroza se lahko pojavi zaradi injiciranja v majhne žile ali zaradi ponavljajočih se injiciranj v isto veno. Z upoštevanjem navodil za dajanje zdravila se zmanjša tveganje za pojav flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2).

Ekstravazacija – Ekstravazacija epirubicina pri intravenskem injiciranju lahko povzroči lokalizirano bolečino, hude lezije tkiva (mehurjavost, hud celulitis) in nekrozo. Če se med intravenskim dajanjem epirubicina pojavijo znaki oziroma simptomi ekstravazacije, je treba dajanje zdravila nemudoma preiniti. Bolniku lahko bolečino lajšamo s hlajenjem mesta aplikacije zdravila; hlajenje lahko traja 24 ur. Nato je treba bolnika skrbno spremljati, saj se lahko nekroza pojavi po več tednih. Če se pojavi ekstravazacija, se obrnite na plastičnega kirurga glede možne odstranitve tkiva.

Drugo – Kot pri zdravljenju z drugimi citotoksičnimi zdravili so pri uporabi epirubicina poročali o pojavu tromboflebitisa in trombembolije, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom).

Sindrom tumorske lize – Epirubicin lahko povzroči hiperurikemijo zaradi obsežnega katabolizma purinov, ki spremlja povečano lizo neoplastičnih celic, ki jo povzroča zdravilo (sindrom tumorske lize). Zato je treba po začetnem zdravljenju oceniti ravni sečne kisline, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina v krvi. Hidracija, alkalizacija urina in profilaksa z alopurinolom za preprečevanje hiperurikemije lahko zmanjšajo možne komplikacije sindroma tumorske lize na najmanjšo možno mero.

Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe – Uporaba živih ali živih oslavljenih cepiv pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtikov, vključno z epirubicinom, lahko povzroči hude ali smrtne okužbe. (Glejte poglavje 4.5).

Reprodukcija: Epirubicin lahko povzroči genotoksičnost. Moški in ženske, ki se zdravijo z epirubicinom, morajo poskrbeti za učinkovito kontracepcijsko zaščito. Bolnikom, ki bi po končanem zdravljenju želeli imeti otroke, se priporoča genetsko svetovanje, če je to primerno in na voljo (glejte poglavje 4.6).

Dodatna opozorila in previdnostni ukrepi za druge poti uporabe

Intravezikalna uporaba – Dajanje epirubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (kot so disurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, neprijeten občutek v sečnem mehurju, nekroza stene sečnega mehurja) in skrčenost sečnega mehurja. Posebno pozornost je treba posvetiti težavam pri vstavljanju katetra (npr. obstrukcija sečnice zaradi velikih intravezikalnih tumorjev).

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje. To je treba upoštevati pri bolnikih z dieto z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Epirubicin se večinoma uporablja v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili. Pojavi se lahko aditivna toksičnost, predvsem pri učinkih na kostni mozeg/hematoloških učinkih in gastrointestinalnih učinkih (glejte poglavje 4.4). Uporaba epirubicina v kombinirani kemoterapiji z drugimi potencialno kardiotoksičnimi zdravili kot tudi sočasna uporaba drugih kardioaktivnih snovi (npr. blokatorjev kalcijevih kanalčkov) zahteva spremljanje srčne funkcije v celotnem obdobju zdravljenja.

Epirubicin se obsežno presnavlja v jetrih. Sočasno zdravljenje, ki vpliva na jetrno funkcijo, lahko vpliva tudi na presnovo, farmakokinetiko, učinkovitost in/ali toksičnost epirubicina (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Antraciklinov, vključno z epirubicinom, se ne sme dajati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, razen v primeru, da se natančno spremlja bolnikova srčna funkcija. Pri bolnikih, ki prejemajo antracikline po tem, ko so prenehali prejemati druga kardiotoksična zdravila, predvsem tista z dolgim razpolovnim časom, kot je trastuzumab, prav tako lahko obstaja povečano tveganje za razvoj kardiotoksičnosti. Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28,5 dneva in lahko ostane v obtoku do 24 tednov. Zato naj se zdravnik, če je le mogoče, izogiba zdravljenju, ki temelji na antraciklinih, do 24 tednov po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom. Če se antraciklini uporabljajo pred pretekom tega časa, se priporoča skrbno spremljanje srčne funkcije.

Pri bolnikih, ki prejemajo epirubicin, se je treba izogibati cepljenju z živim cepivom. Uporaba mrtvih ali inaktiviranih cepiv je dovoljena, vendar je lahko odziv na taka cepiva zmanjšan.

Zdravila, ki inducirajo encime citokroma P-450 (kot so rifampicin in barbiturati), lahko pospešijo presnovo epirubicina, kar zmanjša njegov učinek. Cimetidin 400 mg dvakrat dnevno, dan pred epirubicinom 100 mg/m² vsake 3 tedne, je povzročil 50-odstotno povečanje vrednosti *AUC* za epirubicin in 41-odstotno povečanje vrednosti *AUC* za epirubicinol (pri slednjem: $p < 0,05$). Vrednost *AUC* za 7-deoksi-doksorubicinol aglikon in jetrni krvni pretok nista bila zmanjšana, tako da zmanjšana aktivnost citokroma P-450 ne pojasnjuje rezultatov.

Med zdravljenjem z epirubicinom je treba ukiniti dajanje cimetidina.

Če se paklitaksel daje pred epirubicinom, lahko paklitaksel povzroči povečane plazemske koncentracije nespremenjenega epirubicina in njegovih presnovkov, čeprav slednji niso ne toksični ne aktivni. V eni študiji je bila hematološka toksičnost večja, če je bil paklitaksel dan pred epirubicinom, v primerjavi z dajanjem za epirubicinom.

Sočasno dajanje paklitaksela ali docetaksela ni vplivalo na farmakokinetiko

epirubicina, če je bil epirubicin dan pred taksanom.

Zato se priporoča dajanje paklitaksela za epirubicinom. Med infuzijo epirubicina in infuzijo paklitaksela mora miniti vsaj 24 ur.

Deksverapamil lahko spremeni farmakokinetiko epirubicina in poveča njegove zaviralne učinke na kostni mozeg.

Rezultati ene študije kažejo, da lahko docetaksel poveča plazemske koncentracije presnovkov epirubicina, če se ga da takoj za epirubicinom.

Kinin lahko pospeši začetno porazdelitev epirubicina iz krvi v tkiva in vpliva na prerazdelitev epirubicina v eritrocite.

Sočasno dajanje interferona $\alpha 2b$ lahko povzroči tako skrajšanje končnega razpolovnega časa izločanja kot zmanjšanje celotnega očistka epirubicina.

Upoštevati je treba možnost izrazite motnje hematopoeze pri (predhodnem) zdravljenju z zdravili, ki vplivajo na kostni mozeg (npr. citostatiki, sulfonamid, kloramfenikol, difenilhidantoin, derivat amidopirina, antiretrovirusna zdravila).

Predhodno dajanje večjih odmerkov (900 mg/m^2 in 1200 mg/m^2) deksrazoksana lahko poveča sistemski očistek epirubicina, kar povzroči zmanjšanje vrednosti *AUC*.

Kardiotoksičnost epirubicina se poveča z določenimi obsevanji in s predhodno ali sočasno uporabo drugih derivatov antraciklina (npr. mitomicina-C, dakarbazina, daktinomicina in verjetno tudi ciklofosfamida) ali drugih kardiotoksičnih snovi (npr. 5-fluorouracila, ciklofosfamida, cisplatina, taksanov). Epirubicin lahko poveča učinek obsevanja v mediastinalnem predelu.

Če se epirubicin uporablja sočasno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo srčno popuščanje, npr. blokatorji kalcijevih kanalčkov, je treba spremljati srčno funkcijo v celotnem obdobju zdravljenja.

Sočasna uporaba s ciklosporinom lahko povzroči čezmerno imunosupresijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

(Glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatki o uporabi epirubicina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če se epirubicin uporablja med nosečnostjo (predvsem v prvem trimesečju) ali če ženska zanosi med jemanjem tega zdravila, je treba nosečnico seznaniti o potencialni nevarnosti za plod; citostatična zdravila se smejo uporabljati le ob strogi indikaciji in če so bile potencialne koristi za mater pretehtane v primerjavi z možnimi tveganji za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se epirubicin izloča v materino mleko. Ker se veliko zdravil, vključno z drugimi antraciklini, izloča v materino mleko in ker obstaja možnost resnih neželenih učinkov pri dojenčkih zaradi epirubicina, morajo matere prenehati z dojenjem, preden začnejo jemati to zdravilo.

Plodnost

Epirubicin lahko povzroči poškodbe kromosomov v semenčicah pri ljudeh. Zato naj moški, ki prejemajo epirubicin, uporabljajo učinkovito kontracepcijsko zaščito in se, če je potrebno in mogoče, seznanijo o možnostih shranjevanja sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja. Moškim bolnikom, ki se zdravijo z epirubicinom, se priporoča, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem.

Epirubicin lahko povzroči amenorejo ali prezgodnjo menopavzo pri ženskah pred menopavzo. Med zdravljenjem z epirubicinom ženske ne smejo zanositi. Moški in ženske morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem in še 6 mesecev po njem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vpliv epirubicina na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji ni bil sistemsko ovrednoten.

Vendar epirubicin lahko povzroča slabost in bruhanje, kar lahko začasno ovira sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pri zdravljenju z epirubicinom so opazili in poročajo o naslednjih neželenih učinkih, ki se pojavljajo po navedenih stopnjah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Več kot 10 % zdravljenih bolnikov lahko pričakuje, da se bodo pojavili neželeni učinki. Najpogostejši neželeni učinki so mielosupresija, gastrointestinalni neželeni učinki, anoreksija, alopecija, okužba.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba
	neznana	septični šok (lahko se pojavi kot posledica mielosupresije), sepsa, pljučnica
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	redki	akutna limfocitna levkemija, akutna mieloidna levkemija s predlevkemično fazo ali brez nje pri bolnikih, ki se zdravijo z epirubicinom v kombinaciji

		z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNK; latentna doba tovrstnih levkemij je kratka (od 1 do 3 let)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	mielosupresija (levkopenija, granulocitopenija in nevtropenija, anemija in febrilna nevtropenija)
	občasni	trombocitopenija
	neznana	krvavitve in hipoksija tkiva kot posledica mielosupresije
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaksija (anafilaktične/anafilaktoidne reakcije s šokom ali brez njega, vključno s kožnim izpuščajem, pruritusom, povišano telesno temperaturo in mrzlico)
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija, dehidracija
	redki	hiperurikemija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	redki	omotica
	neznana	periferna nevropatija (pri velikih odmerkih), glavobol
Očesne bolezni	neznana	konjunktivitis, keratitis
Srčne bolezni	redki	kongestivno srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4) (dispneja, edem, hepatomegalija, ascites, pljučni edem, pleuralni izliv, galopni ritem), kardiotoksičnost (npr. nepravilnosti pri EKG-ju, aritmije, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV-blok, kračni blok
Žilne bolezni	pogosti	vročinski oblivi, fleboskleroza
	občasni	flebitis, tromboflebitis
	neznana	šok, tromboembolizem, vključno s pljučnimi embolizmi (v redkih primerih s smrtnim izidom)
Bolezni prebavil	pogosti	mukozitis (lahko se pojavi 5 do 10 dni po začetku zdravljenja), ezofagitis, stomatitis, bruhanje, driska, ki lahko povzroči dehidracijo,

		navzea (navzea in bruhanje se pogosto pojavita v prvih 24 urah (pri skoraj vseh bolnikih))
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (pri 60–90 % zdravljenih bolnikov; vključuje zmanjšano rast brade pri moških; alopecija je odvisna od velikosti odmerka in je v večini primerov reverzibilna)
	redki	urtikarija, pruritis, lokalne eritematozne reakcije vzdolž vene, ki je bila uporabljena za injiciranje
	neznana	lokalna toksičnost, izpuščaj, srbenje, kožne spremembe, eritem, zardevanje, spremembe kože in nohtov (hiperpigmentacija), preobčutljivost na svetlobo, preobčutljivost kože, ki je bila izpostavljena obsevanju (reakcija »pomnjenja obsevanja«)
Bolezni sečil	zelo pogosti	rdeče obarvanje urina za 1 do 2 dneva po prejemu zdravila
	neznana	proteinurija pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke
Motnje reprodukcije in dojk	redki	amenoreja, azoospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	eritem na mestu infuzije
	redki	splošno slabo počutje, astenija, povišana telesna temperatura, mrzlica, hiperpireksija
Preiskave	redki	spremembe v ravneh transaminaze
	neznana	asimptomatično zmanjšanje iztisne frakcije levega prekata
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	pojavil se je kemični cistitis, včasih s krvavitvijo, po intravezikalnem dajanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Veliki odmerki epirubicina so bili varni pri velikem številu sicer nezdravljenih bolnikov, ki so imeli različne vrste solidnih tumorjev, in so povzročili neželene učinke, ki se ne razlikujejo od tistih, ki so jih opazili pri običajnih odmerkih, z izjemo hude reverzibilne nevtropenije (< 500 nevtrofilcev/mm³ v obdobju < 7 dni), ki se je pojavila pri večini bolnikov. Le pri redkih bolnikih sta bila potrebna hospitalizacija in podporno zdravljenje zaradi hudih infekcijskih zapletov pri velikih odmerkih.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pojavita se lahko lokalizirana bolečina in nekroza (po nenamernem paravenskem injiciranju).

Intravezikalno dajanje:

Ker se po intravezikalnem vkapavanju reabsorbira le majhna količina aktivne učinkovine, so hudi sistemski neželeni učinki na zdravilo kot tudi alergijske reakcije redki. Pogosto poročajo o lokalnih reakcijah, kot sta pekoč občutek in pogosto uriniranje (polakisurija). Občasno so poročali tudi o bakterijskem ali kemičnem cistitisu (glejte poglavje 4.4). Ti neželeni učinki so večinoma reverzibilni.

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje epirubicina povzroči hudo mielosupresijo (v 10–14 dneh; večinoma levkopenijo in trombocitopenijo), gastrointestinalne toksične učinke (večinoma mukozitis) in akutne srčne zaplete (v 24 urah). V tem času je treba zagotoviti transfuzijo krvi in izolacijo v sterilno sobo. Pri uporabi antraciklinov poročajo tudi o latentnem srčnem popuščanju od več mesecev do več let po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Bolnike je treba skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki srčnega popuščanja, je treba bolnike zdraviti v skladu s konvencionalnimi smernicami.

Zdravljenje:

Simptomatično. Epirubicina ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila, antraciklini in sorodne učinkovine.

Oznaka ATC: L01DB03

Mehanizem delovanja epirubicina je povezan s sposobnostjo zdravila, da tvori komplekse z DNK. Poskusne študije celičnih kultur so pokazale, da epirubicin hitro prehaja v calico in se tam nahaja v jedru, kjer zavira sintezo nukleinskih kislin in mitozo. Epirubicin se je izkazal za učinkovitega pri številnih eksperimentalnih tumorjih, vključno z levkemijama L1210 in P388, sarkomom SA 180 (čvrsta in ascitna oblika), melanomom B16, rakom dojke, Lewisovim pljučnim rakom in rakom kolona 38; zdravilo je pokazalo aktivnost tudi proti humanim tumorjem, presajenim v

atimične gole miši (melanom ter raki dojke, pljuč, prostate in jajčnikov).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z normalnim delovanjem jetrne in ledvične funkcije so nivoji epirubicina v plazmi po intravenskem injiciranju 60–150 mg/m² v obliki trieksponentne padajoče krivulje z zelo hitro prvo fazo in počasno končno fazo; povprečni razpolovni čas znaša približno 40 ur. Ti odmerki so v okvirih farmakokinetične linearnosti, tako glede plazemskega očistka kot presnove. Študije porazdelitve na podganah so pokazale, da epirubicin ne prehaja prek hematoencefalne bariere. Visok plazemski očistek epirubicina (0,9 l/min) in počasno izločanje kažeta na velik volumen porazdelitve.

Biotransformacija

Najpomembnejši identificirani presnovki so epirubicinol (13-OH epirubicin), glukuronidi epirubicina in epirubicinola. Epirubicin se loči od doksorubicina po 4'-O-glukuronidaciji, kar pojasnjuje hitrejše izločanje epirubicina in njegovo zmanjšano toksičnost. Plazemske ravni najpomembnejšega presnovka, epirubicinola, so vedno nižje od ravni nespremenjene učinkovine in potekajo skoraj vzporedno.

Izločanje

Približno 9–10 % apliciranega odmerka se izloči z urinom v 48 urah. Epirubicin se v glavnem izloča prek jeter; približno 40 % apliciranega odmerka se nahaja v žolču v 72 urah. Motnje jetrne funkcije povzročijo višje plazemske ravni, potrebno pa je tudi zmanjšanje odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po ponavljajočih se odmerkih epirubicina pri podganah, kuncih in psih so bili ciljni organi hemolimfopoetični sistem, gastrointestinalni trakt, ledvice, jetra in reproduktivni organi; epirubicin je bil tudi kardiotoksičen pri podganah, kuncih in psih.

Epirubicin je pokazal mutagene, genotoksične, embriotoksične in kancerogene lastnosti pri podganah.

Peri-/postnatalne študije na podganah so pokazale neželene učinke na mladiče pri kliničnih odmerkih. Ni znano, ali se epirubicin izloča v materino mleko.

Pri podganah in kuncih niso opazili malformacij, vendar je treba epirubicin podobno kot druge antracikline in citotoksična zdravila šteti za potencialno teratogenega.

Študija lokalne tolerance pri podganah in miših je pokazala, da ekstravazacija epirubicina povzroči nekrozo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina, za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Izogibajte se dolgotrajnemu stiku z alkalnimi raztopinami, kajti to lahko povzroči hidrolizo. Zdravila Epirubicin Strides Arcolab International ne smemo mešati s heparinom zaradi možnosti nastanka precipitativ.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Epirubicinijev klorid 2 mg/ml lahko razredčimo z 0,9-odstotno raztopino NaCl (9 mg/ml) ali 5-odstotno raztopino glukoze (50 mg/ml) in ga damo intravensko. Za intravezikalno dajanje mora biti zdravilo razredčeno z 0,9-odstotno raztopino NaCl (9 mg/ml) ali sterilno vodo.

Po redčenju (v 0,9-odstotni (9 mg/ml) raztopini NaCl ali 5-odstotni (50 mg/ml) raztopini glukoze) do koncentracije 0,1 mg/ml sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 4 dni pri 25 °C in 14 dni pri 2–8 °C.

Po redčenju (v 0,9-odstotni (9 mg/ml) raztopini NaCl ali 5-odstotni (50 mg/ml) raztopini glukoze) do koncentracije 1,0 mg/ml sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 7 dni pri 25 °C in za 14 dni (0,9-odstotna (9 mg/ml) raztopina NaCl) ali 7 dni (5-odstotna (50 mg/ml) raztopina glukoze) pri 2–8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po prvem predrtju gumijastega zamaška. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčene raztopine in za shranjevanje po odprtju glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje raztopine za injiciranje v hladilniku lahko povzroči, da zdravilo postane želatinasto. Tako zdravilo se bo spremenilo v rahlo viskozno do tekočo raztopino po dveh do največ štirih urah ekvibracije pri kontrolirani sobni temperaturi (15–25 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Epirubicin Strides Arcolab International je na voljo v 30- ali 100-mililitrskih ulivanih vialah iz stekla jantarjeve barve tipa 1 z zamaškom iz fluorirane bromobutilne gume, ki ima polimerno oblogo, in aluminijasto »flip-off« zaporko, viale vsebujejo po 25 ml oziroma 100 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopino za infundiranje sme pripraviti le usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih.

Raztopino za infundiranje je treba pripraviti v za to določenem aseptičnem prostoru.

Osebje, ki rokuje z zdravilom Epirubicin Strides Arcolab International, mora nositi zaščitne rokavice, očala in masko.

Zdravilo Epirubicin Strides Arcolab International lahko razredčimo z 0,9-odstotno raztopino NaCl (9 mg/ml) ali 5-odstotno raztopino glukoze (50 mg/ml) in ga damo intravensko. Raztopina mora biti pripravljena tik pred uporabo. Za intravezikalno dajanje mora biti zdravilo razredčeno z 0,9-odstotno raztopino NaCl (9 mg/ml) ali sterilno vodo. Koncentracija razredčene raztopine mora biti 0,6–2,6 mg/ml.

Rdeča raztopina mora biti bistra in prosojna.

Zdravilo Epirubicin Strides Arcolab International ne vsebuje konzervansov, zato je primerno le za enkratno uporabo. Po uporabi je treba neuporabljeno zdravilo odstraniti v skladu s predpisi za citostatična zdravila. Glejte tudi poglavje “Odstranjevanje”.

Zdravilo, ki se je polilo ali je puščalo, se lahko inaktivira z 1-odstotno raztopino natrijevega hipoklorita ali enostavno s fosfatnim pufrom ($\text{pH} > 8$), tako da se raztopina razbarva. Vsa čistilna sredstva je treba odvreči, kot je opisano v poglavju “Odstranjevanje”.

Nosečnice ne smejo priti v stik s citostatičnimi zdravili.

Izločke in ostanke bruhanja je treba odstraniti previdno.

Če zdravilo pride v stik z očmi, jih temeljito sperite z vodo.

Takoj se posvetujte z oftalmologom.

Če zdravilo pride v stik s kožo, temeljito sperite prizadeti predel z milom in vodo ali z raztopino natrijevega bikarbonata. Vendar ne drgnite kože s ščetko. Ko snamete rokavice, si vselej umijte roke.

Pri poškodovani viali je treba upoštevati enake previdnostne ukrepe, obravnavati pa jo je treba kot nevaren odpadek. Nevarni odpadki morajo biti shranjeni v primernih in posebej označenih posodah za odpadke. Glejte poglavje “Odstranjevanje”.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo in ves material, ki je bil uporabljen pri pripravi in dajanju ali ki je kakor koli prišel v stik z epirubicinijevim kloridom, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Strides Arcolab International Limited
Unit 4, Metro Centre,
Tolpits Lane, Watford,
Hertfordshire
WD18 9SS
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1754/12 (škatla z 1 vialo s 25 ml raztopine)
5363-I-1755/12 (škatla z 1 vialo s 100 ml raztopine)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

2.10.2012.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.9.2011