

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Epirubicin Kabi 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

1. IME ZDRAVILA

Epirubicin Kabi 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2 mg/ml epirubicinijevega klorida.

25 ml viala vsebuje 50 mg epirubicinijevega klorida.

100 ml viala 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.

rdeča raztopina

pH raztopine: 2,5-3,5.

Osmolarnost raztopine: ne manj kot 275 in ne več kot 325 miliosmolov/kg H₂O.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epirubicin se uporablja za zdravljenje različnih neoplazem, vključno z:

- rakom dojke,
- rakom želodca.

Izkazalo se je, da je epirubicin, če ga dajemo intravezikalno, učinkovit pri zdravljenju:

- papilarnega prehodnoceličnega raka mehurja,
- karcinoma in situ mehurja,
- za intravezikalno profilakso ponovitve površinskega raka mehurja po transuretralni resekciji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Epirubicin je namenjen samo za intravensko in intravezikalno uporabo.

Peroralno uporabljeni epirubicin ni aktiven. Epirubicina se ne sme injicirati intramuskularno ali intratekalno.

Varnost in učinkovitost epirubicina pri otrocih nista bili dokazani.

Intravenska uporaba:

Zdravilo je priporočljivo dati po sistemu prosto tekoče intravenske infuzije fiziološke raztopine; pred tem je treba preveriti, da je igla pravilno nameščena v veni. Takšen način zmanjša tveganje ekstravazacije zdravila in zagotovi, da je vena po uporabi zdravila sprana s fiziološko raztopino. Ekstravazacija epirubicina iz vene med injiciranjem lahko povzroči hude poškodbe tkiva, celo nekrozo. V primeru ekstravazacije je treba dajanje zdravila takoj prekiniti. Injiciranje v male žile ali ponavljajoče se injiciranje v isto veno lahko povzroči venosklerozo.

Običajni odmerki:

Če je epirubicin uporabljen v monoterapiji, je priporočeni odmerek za odrasle od 60 mg/m² do 90 mg/m² telesne površine. Zdravilo je treba injicirati intravensko v 3 do 5 minutah; odvisno od bolnikovega hematomedularnega stanja je treba odmerek ponavljati v 21-dnevnih presledkih.

Če se pojavijo znaki toksičnosti, vključno s hudo nevtropenijo/febrilno nevtropenijo in trombocitopenijo (ki lahko traja še 21. dan), je treba prilagoditi odmerek ali odložiti uporabo naslednjega odmerka.

Veliki odmerki:

Kot monoterapijo za zdravljenje raka dojke z velikimi odmerki je treba epirubicin uporabiti po naslednjih shemah:

Za visokoodmerno zdravljenje se lahko epirubicin daje kot intravenski bolus v 3 do 5 minutah ali kot infuzija, ki traja do 30 minut.

Rak dojke

Za adjuvantno zdravljenje bolnic z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi bezgavkami so priporočljivi intravenski odmerki epirubicina od 100 mg/m² (v enem odmerku 1. dan) do 120 mg/m² (razdeljeno na dva odmerka, 1. in 8. dan) vsake 3 do 4 tedne, v kombinaciji z intravenskim ciklofosfamidom in 5-fluorouracilom in peroralnim tamoksifenom.

Zdravilo je treba dati kot intravenski bolus v 3 do 5 minutah ali kot intravensko infuzijo, ki traja do 30 minut. Manjši odmerki (od 60 mg/m² do 75 mg/m² za konvencionalno zdravljenje in od 105 mg/m² do 120 mg/m² za visokoodmerne sheme) so priporočljivi za bolnice, ki imajo delovanje kostnega mozga že okvarjeno zaradi predhodne kemoterapije ali obsevanja, starosti ali neoplastične infiltracije kostnega mozga. Celotni odmerek za cikel je mogoče razdeliti na 2 do 3 zaporedne dneve.

V monoterapiji in kombinirani kemoterapiji različnih tumorjev se pogosto uporabljajo naslednji odmerki epirubicina:

Rak – indikacija	Odmerek epirubicina (mg/m ²) ^a	
	Monoterapija	Kombinirano zdravljenje
Rak želodca	60-90	50

^a Odmerki se na splošno dajejo 1. dan ali 1., 2. in 3. dan v 21-dnevnih presledkih.

Kombinirano zdravljenje

Če je epirubicin uporabljen v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, je treba odmerek ustrezno zmanjšati. Pogosto uporabljene odmerke prikazuje zgornja tabela.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki:

Starejšim bolnikom je odmerek priporočljivo zmanjšati.

Okvarjeno delovanje jeter

Glavna pot odstranjevanja epirubicina je hepatobiliarni sistem.

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter je treba odmerek zmanjšati glede na koncentracijo bilirubina v serumu takole:

Bilirubin v serumu	AST (aspartat-aminotransferaza)	Zmanjšanje odmerka
1,4-3 mg/100 ml	2- do 4-kratna zgornja normalna meja	Zmanjšanje odmerka za 50 %
> 3 mg/100 ml	> 4-kratna zgornja normalna meja	Zmanjšanje odmerka za 75 %

Okvarjeno delovanje ledvic

Skozi ledvice se izloči le malo epirubicina, zato pri zmerni okvari ledvic odmerka ni treba zmanjšati. Toda bolniki s kreatininom v serumu > 5 mg/dl lahko potrebujejo prilagoditev odmerka.

Intravezikalna uporaba:

Za navodila pred dajanjem zdravila glejte tudi poglavje 6.6.

Epirubicin je mogoče uporabiti intravezikalno za zdravljenje površinskega raka mehurja in karcinoma in situ. Po tej poti se ga ne sme dajati za zdravljenje invazivnih tumorjev, ki so prodrli v steno mehurja; v takšnih okoliščinah sta primernejši sistemsko zdravljenje ali operacija. Epirubicin so uspešno uporabljali intravezikalno tudi kot profilaktično zdravilo po transuretralni resekciji površinskih tumorjev za preprečitev ponovitve.

Za zdravljenje površinskega raka mehurja je priporočljiva naslednja shema, ob uporabi spodnje tabele za razredčenje:

vkapavanje 50 mg/50 ml (razredčeno s fiziološko raztopino ali sterilno destilirano vodo) na teden, 8 tednov.

Če se pojavi lokalna toksičnost, je priporočeno zmanjšanje odmerka na 30 mg/50 ml.

Karcinom in situ: do 80 mg/50 ml (odvisno od prenašanja posameznega bolnika).

Za profilakso: dajanje 50 mg/50 ml 4-krat na teden; temu sledi 11 vkapavanj enakega odmerka vsak mesec.

TABELA RAZREDČENJA ZA RAZTOPINE, NAMENJENE VKAPAVANJU V MEHUR

Potrebni odmerek epirubicina	Volumen 2 mg/ml injekcije epirubicina	Volumen vehikla (sterilne vode za injekcije ali 0,9 % sterilne fiziološke raztopine)	Celoten volumen za vkapavanje v 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

Raztopina mora ostati v mehurju od 1 do 2 uri. Da ne bi prišlo do nepotrebnega razredčenja z urinom, je treba bolniku naročiti, naj 12 ur pred vkapavanjem zdravila v mehur ničesar ne pije. Med vkapavanjem je treba bolnika občasno obračati; naročiti mu je treba, da mora iti po koncu vkapavanja na vodo.

Navodila za dajanje

Za navodila pred dajanjem zdravila glejte tudi poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Epirubicin je kontraindiciran pri:

- preobčutljivosti za epirubicin, druge antracikline/antracendione ali katerokoli pomožno snov,
- izraziti mielosupresiji zaradi predhodnega zdravljenja z drugimi zdravili proti raku ali obsevanja.
- zdravljenju z največjimi kumulativnimi odmerki drugih antraciklinov, npr. doksorubicina ali daunorubicina,
- prizadetosti srca zdaj ali v anamnezi (vključno s srčnim popuščanjem IV. stopnje po NYHA (*New York Heart Association*), akutnim miokardnim infarktom ali predhodnim infarkt, ki je povzročil srčno popuščanje III. ali IV. stopnje po NYHA, akutnimi vnetnimi boleznimi srca, motnjami srčnega ritma z resnimi hemodinamskimi posledicami),
- akutnih sistemskih okužbah,
- hudi okvari jeter,
- hudem mukozitisu v ustih, žrelu, požiralniku ali prebavilih,
- bolnicah, ki dojijo (glejte tudi poglavje 4.6).

Intravezikalna uporaba epirubicina je kontraindicirana pri:

- okužbah sečil,
- invazivnih tumorjih, ki prodirajo v mehur,
- katetrizacijskih težavah,
- vnetju mehurja,
- velikih volumnih rezidualnega urina,
- skrčenem mehuru.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Epirubicin se sme uporabljati le pod nadzorstvom usposobljenih zdravnikov, ki imajo izkušnje z antiblastnimi in citotoksičnimi zdravili.

Zdravljenje naj bi po možnosti potekalo v centrih, v katerih imajo izkušnje s takšnim zdravljenjem. Zlahka mora biti na voljo diagnostična in terapevtska oprema, ki omogoča izvajanje zdravljenja in obvladanje morebitnih zapletov zaradi mielosupresije, zlasti po zdravljenju z večjimi odmerki epirubicina.

Epirubicina se ne sme dajati subkutano ali intramuskularno. Ekstravazacija epirubicina iz vene med injiciranjem lahko povzroči hude lezije tkiva in nekrozo tkiva. Injiciranje v male žile ali ponavljajoče se injiciranje v isto veno lahko povzroči venosklerozo. V primeru ekstravazacije odmerka je treba dajanje po tisti veni prekiniti in nadaljevati na drugem mestu. Različno uspešno so uporabljali lokalno infiltracijo s kortikosteroidi, z ali brez kombinacije z raztopino natrijevega hidrogenkarbonata (8,4 %), in lokalno uporabo dimetilsulfoksida ter hlajenja. Če je treba, se posvetujte s plastičnim kirurgom.

Pred prvim zdravljenjem z epirubicinom je treba opraviti natančno izhodiščno kontrolo različnih laboratorijskih parametrov in delovanja srca.

Če je epirubicin uporabljen kot stalna infuzija, jo je po možnosti treba dati po centralnem venskem katetru. Navzea, bruhanje in mukozitis so pogosto precej hudi in potrebna je uporaba ustreznih zdravil.

Med vsakim ciklom zdravljenja z epirubicinom je treba bolnike skrbno in pogosto kontrolirati. Pred in med vsakim ciklom zdravljenja je treba natančno kontrolirati število eritrocitov in levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov. Levkopenija in nevtropenija sta ponavadi prehodni tako med konvencionalnim kot med visokoodmernim zdravljenjem; število doseže najnižjo točko med 10. in 14. dnevom in se normalizira do 21. dneva. Hujši sta v primeru uporabe visokoodmernih shem. Tudi anemija in trombocitopenija sta prehodni in se pojavita po istem vzorcu. Zelo redkim bolnikom se pojavi trombocitopenija (< 100.000 trombocitov/ mm^3); to velja tudi za tiste, ki dobivajo velike odmerke.

Pred začetkom zdravljenja z epirubicinom morajo bolniki ustrezno okrevati po hudem stomatitisu ali mukozitisu.

Epirubicin se odstrani predvsem preko jeter. Zato je treba delovanje jeter (AST, ALT, alkalna fosfataza, bilirubin) oceniti pred zdravljenjem in ponovno med zdravljenjem. Pri bolnikih z zvišanim bilirubinom ali AST je očistek epirubicina lahko upočasnen, to pa lahko poveča njegovo splošno toksičnost. Tem bolnikom je priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte tudi poglavje 4.2). Bolniki s hudo motnjo delovanja jeter ne smejo dobiti epirubicina (glejte tudi poglavje 4.3).

Bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba redno pred in med zdravljenjem kontrolirati koncentracijo kreatinina v serumu. Bolnikom z zvišanim kreatininom v serumu ($> 450 \mu\text{mol/l}$) je priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte tudi poglavje 4.2).

Pojavi se lahko srčno popuščanje, zlasti pri bolnikih, ki so prejeli kumulativni odmerek 900 mg/m^2 , ali ob manjšem kumulativnem odmerku pri bolnikih, ki so imeli obsevanje mediastinalnega predela. Pri kumulativnih odmerkih $< 900 \text{ mg/m}^2$ so toksični učinki na srcu redki. Vendar je treba med zdravljenjem natančno kontrolirati delovanje srca, da bi čim bolj zmanjšali tveganje srčnega popuščanja, ki je opisano pri drugih antraciklinih. V primeru srčne insuficience je treba zdravljenje z epirubicinom prekiniti. Pri celotnem uporabljenem odmerku epirubicina je treba upoštevati tudi predhodno zdravljenje s sorodnimi antraciklini, npr. z doksorubicinom ali daunorubicinom, ali antracendionskimi derivati. Tveganje kardiotoksičnosti je večje tudi pri starejših bolnikih, otrocih in bolnikih z anamnezo srčne bolezni.

Pri določanju največjega kumulativnega odmerka epirubicina je treba upoštevati morebitno sočasno zdravljenje s potencialno kardiotoksičnimi zdravili. Tako pri konvencionalnih kot visokoodmernih odmerkih epirubicina naj bi kumulativni odmerek od 900 mg/m^2 do 1000 mg/m^2 presegli le izredno previdno. Nad to ravnjo se zelo poveča tveganje za ireverzibilno kongestivno srčno popuščanje.

Pred vsakim ciklom zdravljenja in po njem je priporočljivo posneti EKG. Spremembe na EKG, npr. sploščanje ali inverzija vala T, depresija spojnice ST ali pojav motenj srčnega ritma, ki so večinoma prehodne in reverzibilne, niso nujno indikacija za prekinitve zdravljenja. Pri kumulativnih odmerkih $< 900 \text{ mg/m}^2$ so toksični učinki na srcu redki. Vendar je treba med zdravljenjem natančno kontrolirati delovanje srca, da bi čim bolj zmanjšali tveganje srčnega popuščanja, ki je opisano pri drugih antraciklinih. V primeru srčne insuficience je treba zdravljenje z epirubicinom prekiniti.

Kardiomiopatijo, ki jo povzročijo antraciklini, spremlja trajno znižanje napetosti QRS kompleksa, podaljšanje sistoličnega intervala (PEP/LVET) prek normalnih meja in zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata. Kaže, da je zgodnja klinična diagnoza srčnega popuščanja, nastalega zaradi citostatičnih zdravil, ključna za uspešno zdravljenje z digitalisom, diuretiki, perifernimi vazodilatatorji, prehrano z nizko vsebnostjo natrija in zadostnim počitkom v postelji. Zelo pomembno je, da bolnikom, ki prejemajo epirubicin, spremljamo delovanje srca. Delovanje srca je priporočljivo ocenjevati na neinvaziven način, npr. z EKG. Elektrokardiografske (EKG) spremembe so lahko znak antraciklinske kardiomiopatije, vendar pa EKG ni občutljiva ne specifična metoda za spremljanje antraciklinske kardiotoksičnosti. Tveganje resne okvare srca je mogoče zmanjšati z rednim spremljanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) med zdravljenjem; uporabo epirubicina je treba prekiniti nemudoma ob prvem znaku prizadetega delovanja. Prednostna metoda za ponavljajoče se spremljanje delovanja srca je ocena LVEF z multiplo proženo radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo. Priporočljiva je izhodiščna ocena srca z EKG ter MUGA ali ehokardiografijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za izrazitejše kardiotoksične učinke. Določanje LVEF z MUGA ali ehokardiografijo je treba ponavljati, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Postopek ugotavljanja mora biti enak ves čas spremljanja. Posebej skrbno je treba delovanje srca kontrolirati pri bolnikih z dejavniki tveganja, zlasti predhodno uporabo antraciklinov ali antracendionov.

Srčno popuščanje se lahko pojavi še več tednov po prenehanju zdravljenja z epirubicinom in je lahko neodzivno za specifično zdravljenje. Možno tveganje kardiotoksičnosti se lahko poveča pri bolnikih s

sočasnim ali predhodnim obsevanjem mediastinalnega perikardialnega predela in/ali farmakoterapijo s potencialno kardiotskičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi epirubicin povzroči hiperurikemijo zaradi hitre lize rakavih celic. Za odkritje in pravilno obvladanje tega pojava je zato treba kontrolirati koncentracijo sečne kisline v krvi. Možne zaplete sindroma tumorske lize je mogoče omejiti na najmanjšo mero s hidracijo, alkalizacijo urina in profilakso z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije.

Epirubicin lahko povzroči, da je urin 1 do 2 dni po uporabi zdravila rdeče obarvan.

Med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju morajo tako moški kot ženske uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Moške, ki želijo imeti otroke, je treba seznaniti z možnostjo krioprezervacije semena (glejte tudi poglavje 4.6).

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na mililiter raztopine za injiciranje ali infundiranje. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje epirubicina so zabeležili s cimetidinom, deksverapamilom, deksrazoksanom, docetakselom, interferonom $\alpha 2b$, paklitakselom in kininom.

Deksverapamil lahko spremeni farmakokinetiko epirubicina in poveča njegov zaviralni učinek na kostni mozeg.

Predhodna uporaba večjih odmerkov (900 mg/m^2 in 1200 mg/m^2) deksrazoksana lahko poveča sistemski očistek epirubicina in posledično zmanjša njegovo AUC.

Ena študija je pokazala, da lahko docetaksel poveča koncentracijo presnovkov epirubicina v plazmi, če je uporabljen tik po epirubicinu.

Sočasna uporaba interferona $\alpha 2b$ lahko skrajša končni eliminacijski razpolovni čas in tudi zmanjša celokupni očistek epirubicina.

Paklitaksel lahko vpliva na farmakokinetiko epirubicina in njegovega presnovka epirubicinola. Ugotovljeno je, da paklitaksel poveča koncentracijo epirubicina v plazmi, če je uporabljen pred epirubicinom. Če je bil paklitaksel uporabljen po epirubicinu, niso opazili zaznavnih sprememb koncentracije epirubicina v plazmi. Med sočasno uporabo je zato priporočljiva slednja shema. V eni študiji je bila hematotoksičnost večja, če so paklitaksel uporabili pred epirubicinom, kot če so ga uporabili po epirubicinu.

Ena študija je pokazala, da epirubicin zmanjša očistek paklitaksela.

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

Dajanje cimetidina 400 mg dvakrat na dan pred epirubicinom v odmerku 100 mg/m^2 na 3 tedne je povečalo AUC epirubicina za 50 % in AUC epirubicinola za 41 % (vrednost p za slednjo spremembo je $< 0,05$). AUC 7-deoksidosorubicinol aglikona in krvni pretok skozi jetra se nista zmanjšala, zato rezultatov ni mogoče pojasniti z zmanjšanim delovanjem citokroma P450.

Če je epirubicin uporabljen v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, lahko povzroči dodatno mielotoksičnost.

V primeru zdravljenja ali predhodnega zdravljenja z zdravili, ki vplivajo na kostni mozeg (tj. s citostatiki, sulfonamidi, kloramfenikolom, difenilhidantoinom, amidopiridinskimi derivati, antiretrovirusnimi zdravili), je treba upoštevati možnost izrazito motene hematopoeze.

Kardiotoksičnost epirubicina povečajo določene radioterapije in predhodna sočasna uporaba drugih antraciklinskih derivatov (npr. mitomicina C, dakarbazina, daktinomicina in morda ciklofosfamida) ali drugih kardiotoksičnih učinkovin (npr. 5-fluorouracila, ciklofosfamida, cisplatina, taksanov). Epirubicin lahko poveča učinek obsevanja v predelu mediastinuma.

Zdravila, ki inducirajo encim citokrom P450 (npr. rifampicin in barbiturati), lahko povečajo presnovo epirubicina in tako zmanjšajo njegovo učinkovitost.

Če epirubicin uporabljate sočasno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo srčno popuščanje, npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov, je treba delovanje srca kontrolirati ves čas zdravljenja.

Epirubicin se presnovi predvsem v jetrih. Vsako sočasno uporabljeno zdravilo, ki vpliva na delovanje jeter, lahko prizadene presnavljanje ali farmakokinetiko epirubicina in posledično njegovo učinkovitost in/ali toksičnost.

Tega zdravila na splošno ni priporočljivo uporabiti v kombinaciji z živimi oslavljenimi cepivi, ker obstaja tveganje sistemske bolezni, lahko s smrtnim izidom. Tveganje je večje pri osebah, ki so že imunosuprimirane zaradi osnovne bolezni.

Uporabiti je treba inaktivirano cepivo, če obstaja (poliomielitis).

Sočasna uporaba s ciklosporinom lahko povzroči čezmerno imunosupresijo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Plodnost

Epirubicin lahko učinkuje genotoksično. Zato moški, ki prejemajo epirubicin, ne smejo spočeti otroka med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju; pred zdravljenjem naj poiščejo nasvet o možnosti shranitve semena, ker zaradi zdravljenja z epirubicinom obstaja možnost neplodnosti.

Ženske med zdravljenjem z epirubicinom ne smejo zanositi. Moški in ženske morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

Epirubicin je potencialno teratogen; če se uporablja pri nosečnici, lahko povzroči splav, embriotoksične učinke in smrt ploda. Med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, naj bi citostatična zdravila uporabili le ob strogem upoštevanju indikacij in po pretehtanju možnih koristi za mater v primerjavi z možnimi tveganji neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Ženske v rodni dobi je treba natančno seznaniti z možno ogroženostjo ploda v primeru, da bi zanosile, ter morajo med zdravljenjem z epirubicinom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Dojenje

Ni znano, ali epirubicin prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z epirubicinom je treba prenehati z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni opisanih posebnih neželenih učinkov. Epirubicin lahko povzroči obdobja navzee in bruhanja; to lahko prehodno zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$, < 100),

redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
zelo redki ($< 1/10.000$),
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zdravljenje z epirubicinom pogosto povzroči neželene učinke; nekateri od teh so hudi. Bolnika je zato treba natančno opazovati. Na pogostnost in naravo neželenih učinkov vplivajo pogostnost uporabe in odmerek zdravila. Depresija kostnega mozga (ponavadi prehodna) in kardiotsičnost sta tista akutna neželena učinka, ki omejujeta odmerek.

Preiskave:

Redki: Opisano je zvišanje transaminaz.

Srčne bolezni:

Redki: Kardiotsični učinki (spremembe EKG, tahikardija, motnje srčnega ritma (sploščanje valov T, depresija spojnice ST), kardiomiopatija, kongestivno srčno popuščanje (dispneja, edemi, povečanje jeter, ascites, pljučni edem, plevralni izliv, galopni ritem), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV-blok, kračni blok) (glejte poglavje 4.4).

Tveganje kongestivnega srčnega popuščanja se povečuje s celotnim kumulativnim odmerkom epirubicina in predhodnega zdravljenja s sorodnimi antraciklini, npr. doksorubicinom, daunorubicinom, ali derivati antracena. Tveganje kardiomiopatije je večje pri starejših bolnikih in otrocih. Prav tako je tveganje kardiotsičnosti večje pri bolnikih z anamnezo srčnih bolezni. Bolnike je treba natančno opazovati in jih zdraviti konvencionalno ob prvih znakih srčnega popuščanja (glejte tudi poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo pogosti: Mielosupresija (levkopenija, granulocitopenija, nevtropenija, febrilna nevtropenija, anemija). Pojavita se lahko krvavitev in hipoksija tkiva (zaradi mielosupresije). Velike odmerke epirubicina so varno uporabili pri velikem številu predhodno nezdravljenih bolnikov z različnimi solidnimi tumorji. Zabeleženi neželeni učinki niso bili nič drugačni kot pri uporabi konvencionalnih odmerkov; izjema je reverzibilna huda nevtropenija (< 500 nevtrofilcev/ $\text{mm}^3 < 7$ dni), ki se je pojavila pri večini bolnikov. Le malo bolnikov je zaradi hudih infekcijskih zapletov pri visokoodmernem zdravljenju potrebovalo hospitalizacijo in podporno zdravljenje.

Pogosti: trombocitopenija

Bolezni prebavil:

Pogosti: Mukozitis se lahko pojavi od 5 do 10 dni po začetku zdravljenja in ponavadi vključuje stomatitis z bolečimi erozijami, pogosto po celotni strani jezika in na podjezični sluznici. Navzea in bruhanje se pogosto pojavita v prvih 24 urah (pri skoraj vseh bolnikih), driska, ki lahko povzroči dehidracijo, anoreksija, izguba apetita, bolečine v trebuhu.

Redki: Ezofagitis. Pojavila se je tudi hiperpigmentacija ustne sluznice.

Bolezni sečil:

Zelo pogosti: Kromaturija (rdeče obarvanje urina). Pri bolnikih, zdravljenih z velikim odmerkom, je bila opisana proteinurija.

Bolezni kože in podkožja:

Zelo pogosti: Alopecija se pojavi pri 60 do 90 % zdravljenih bolnikov in je ponavadi reverzibilna; spremlja jo odsotna rast brade pri moških.

- Pogosti: Valovi vročine. Ekstravazacija lahko povzroči hudo flegmono, nastanek mehurjev in lokalno nekrozo tkiva, ki zahteva kirurško ukrepanje (vključno s presaditvijo kože). Tveganje je mogoče zmanjšati z upoštevanjem pravilnega načina uporabe zdravila (v hitro tekoči infuziji).
- Občasni: Hiperpigmentacija kože in nohtov. Pordelost kože.
- Redki: urtikarija
- Infekcijske in parazitske bolezni:
- Neznana pogostnost: Zaradi mielosupresije se lahko pojavijo povišana telesna temperatura, okužbe, pljučnica, sepsa in septični šok.
- Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih:
- Pogosti: Po intravezikalni uporabi so opažali kemični cistitis, ki je bil včasih hemoragičen.
- Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi):
- Redki: Sekundarna akutna mieloična levkemija (s predlevkemično fazo ali brez nje) pri bolnikih, zdravljenih z epirubicinom v kombinaciji z zdravili proti raku, ki poškodujejo DNA. Takšne levkemije imajo kratko (od 1 do 3 leta) latenco.
- Žilne bolezni:
- Pogosti: Pordelost vzdolž vene, v katero je bilo infundirano zdravilo, lokalne bolečine. Lokalen flebitis, fleboskleroza.
- Občasni: tromboflebitis
- Neznana pogostnost: Pojavili so se koincidenčni primeri trombemboličnih dogodkov, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom).
- Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:
- Pogosti: Med intravezikalno uporabo se lahko pojavijo lokalne reakcije (kemični cistitis, včasih krvavitve).
- Občasni: glavobol
- Redki: Povišana telesna temperatura, mrzlica, omotica, hiperurikemija (zaradi hitre lize rakavih celic). Opisani so bili tudi hiperpireksija, splošno slabo počutje in šibkost.
- Bolezni imunskega sistema:
- Pogosti: Alergijske reakcije po intravezikalni uporabi.
- Občasni: Preobčutljivost za svetlobo ali preobčutljivostne reakcije v primeru radioterapije (t.i. "recall phenomenon").
- Redki: Anafilaksija (anafilaktične/anafilaktoidne reakcije s šokom ali brez njega, vključno z izpuščajem na koži, srbenjem, povišano telesno temperaturo in mrzlico).
- Bolezni živčevja:
- Opisani so bili učinki na živčevje, npr. glavobol, omotica in periferna nevropatija (z velikimi odmerki).
- Motnje reprodukcije in dojk:
- Redki: Amenoreja, azoospermija.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po uporabi zelo velikih posameznih odmerkov epirubicina je mogoče pričakovati akutno degeneracijo miokarda v 24 urah in hudo mielosupresijo v 10 do 14 dneh. Zdravljenje mora biti usmerjeno v podporo bolniku med tem obdobjem; vključevati mora ukrepe, kot so transfuzija krvi in nega v izolaciji. Opisani so primeri zapoznelega srčnega popuščanja do 6 mesecev po prevelikem odmerjanju

antraciklinov. Bolnike je treba natančno opazovati. Če se pojavijo znaki srčnega popuščanja, jih je treba zdraviti po konvencionalnih smernicah. Epirubicina ne moremo odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) – citotoksični antibiotiki in sorodne učinkovine: antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine.

Oznaka ATC: L01DB03

Mehanizem delovanja epirubicina je povezan z njegovo sposobnostjo za vezavo na DNK. Študije na celičnih kulturah so pokazale hitro prodiranje v celico, nabiranje v jedru in zavrtje sinteze nukleinskih kislin ter mitoze. Izkazalo se je, da epirubicin učinkuje na širok spekter eksperimentalnih tumorjev, vključno na levkemije L1210 in P388, sarkome SA180 (solidne in ascitične oblike), melanom B16, rak dojke, Lewisov pljučni rak in rak kolona 38. Pokazal je tudi delovanje proti človeškim tumorjem, presajenim atimičnim golim mišim (melanom, rak dojke, pljuč, prostate in jajčnikov).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic kaže koncentracija v plazmi po intravenskem injiciranju od 60 mg/m² do 150 mg/m² zdravila trieksponentno upadanje z zelo hitro prvo fazo in počasno končno fazo s povprečnim razpolovnim časom okrog 40 ur. Ti odmerki so v mejah farmakokinetične linearnosti, tako glede vrednosti očistka plazme kot presnovne poti.

V farmakokinetičnih študijah bolnikov s karcinomom in situ mehurja je bila koncentracija epirubicina v plazmi po intravezikalnem vkapanju praviloma majhna (< 10 ng/ml). Glede na to ni mogoče domnevati, da je sistemska absorpcija pomembna. Pri bolnikih z lezijami sluznice mehurja (npr. tumorjem, cistitisom, operacijami) je mogoče pričakovati hitrejšo absorpcijo.

Biotransformacija

Glavni ugotovljeni presnovki so epirubicinol (13-OH epirubicin) in glukuronidi epirubicina in epirubicinola. Epirubicin se loči od doksorubicina po 4'-O-glukuronidaciji, ki je morda vzrok za hitrejše odstranjevanje epirubicina in njegovo manjšo toksičnost. Koncentracija glavnega presnovka, 13-OH derivata (epirubicinola), v plazmi je dosledno manjša in skoraj vzporedna koncentraciji nespremenjenega zdravila.

Izločanje

Epirubicin se odstrani predvsem skozi jetra; velik plazemski očistek (0,9 l/min) kaže, da je to počasno odstranjevanje posledica obširne porazdelitve v tkiva.

V urinu se v 48 urah izloči približno 9 do 10 % uporabljenega odmerka. Glavna pot odstranjevanja je izločanje z žolčem: v 72 urah se v žolču pojavi okrog 40 % uporabljenega odmerka. Moteno delovanje jeter povzroči večjo koncentracijo v plazmi in zahteva zmanjšanje odmerka.

Zdravilo ne prehaja krvno-možganske pregrade.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po večkratnem odmerjanju so bili glavni ciljni organi pri podganah, kuncih in psih hemolimfopoezni sistem, prebavila, ledvice, jetra in reprodukativni organi. Epirubicin je bil kardioksičen pri vseh preskušanih živalskih vrstah.

Tako kot drugi antraciklini je bil tudi epirubicin pri podganah mutagen, genotoksičen, embriotoksičen in kancerogen.

Pri podganah in kuncih niso zabeležili malformacij, vendar je treba epirubicin obravnavati kot potencialno teratogeno zdravilo, tako kot druge antracikline in citotoksična zdravila.

Peri- in postnatalne študije pri podganah kažejo neželene učinke na potomstvo pri kliničnih odmerkih. Ni znano, ali epirubicin prehaja v materino mleko.

Študije na živalih kažejo, da ima epirubicin ugodnejši terapevtski indeks in manjšo sistemsko toksičnost in toksičnost za srce kot doksorubicin.

Študija lokalnega prenašanja pri podganah in miših je pokazala, da ekstravazacija epirubicina povzroči nekrozo tkiva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina, za uravnavanje pH
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Epirubicin Kabi 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje ni priporočljivo mešati z drugimi zdravili. Lahko pa se epirubicin uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

Stiku z raztopinami, ki imajo alkalen pH, se je treba izogibati, ker povzročijo hidrolizo zdravila. Epirubicina se ne sme mešati s heparinom zaradi kemične inkompatibilnosti, ki povzroči precipitacijo.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprt vsebnik: 18 mesecev.

Po prvem odprtju vsebnika: Viale so namenjene samo za enkratno uporabo in morebitni preostanek je treba po uporabi zavreči. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po prvem predrtju gumijastega zamaška. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2-8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjevanje raztopine za injiciranje v hladilniku lahko povzroči nastanek gela. Zdravilo v obliki gela se bo ponovno spremenilo v rahlo viskozno do tekočo raztopino po dveh do največ štirih urah uravnoveženja pri kontrolirani sobni temperaturi (15-25 °C).

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

25 ml in 100 ml viala iz prozornega, brezbarvnega ulitega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume, prekritim s fluoropolimerom, in s snemno "flip-off" zaporko iz aluminija in polipropilena.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intravenska uporaba. Epirubicin je treba dati v sistem prosto tekoče intravenske infuzije (0,9 % natrijevega klorida ali 5 % glukoze).

Če je treba pripraviti raztopino za infundiranje, mora to opraviti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih.

Priprava raztopine za infundiranje mora biti opravljena v za to namenjenem aseptičnem prostoru. Osebe, ki imajo opravka z zdravilom Epirubicin Kabi 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje, morajo nositi zaščitne rokavice, varnostna očala in masko.

Zdravilo Epirubicin Kabi 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje ne vsebuje konzervansov in je zato primerno samo za enkratno uporabo. Po uporabi je treba neuporabljeni ostanek uničiti v skladu s predpisi za citostatična zdravila. Glejte tudi "Odstranjevanje".

Inaktivacijo politega ali izteklega zdravila je mogoče doseči z 1 % raztopino natrijevega hipoklorita ali preprosto s fosfatnim pufrom (pH > 8), dokler se raztopina ne razbarva. Ves material, uporabljen za čiščenje, je treba zavreči, kot je opisano pod "Odstranjevanje".

Nosečnice se morajo izogniti stiku s citostatičnimi zdravili.

Izločke in izbruhano vsebino je treba očistiti previdno.

S poškodovano vialo je treba ravnati enako previdno in jo je treba obravnavati kot kontaminiran odpadke. Kontaminirane odpadke je treba shraniti v ustreznih, posebej označenih vsebnikih za odpadke. Glejte "Odstranjevanje".

Odstranjevanje

Vso neuporabljeno zdravilo, ves material, uporabljen za pripravo in dajanje, ali takšen, ki je kakorkoli prišel v stik z epirubicinom, je treba uničiti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road,
Bordon, Hampshire, GU35 0NF
Velika Britanija

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

5363-I-2350/11 za pakiranje škatla z 1 vialo s 25 ml raztopine
5363-I-2351/11 za pakiranje škatla z 1 vialo s 100 ml raztopine

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19. 12. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 11. 2010