

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

FARMORUBICIN PFS 2 mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 2 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 1,88 mg epirubicina.

Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 10 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 9,39 mg epirubicina.

Ena viala s 25 ml raztopine vsebuje 50 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 46,93 mg epirubicina.

*Pomožne snovi z znanim učinkom:*

Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 17,01 mg natrija.

Ena viala s 25 ml raztopine vsebuje 88,51 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, rdeče obarvana raztopina brez vidnih delcev

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Farmorubicin PFS je pokazalo učinkovitost v širokem spektru rakavih bolezni, kot so: rak dojk, maligni limfomi, sarkomi mehkih tkiv, karcinom želodca, rak jeter, rak trebušne slinavke, rak širokega črevesa in danke, raki glave in vratu, rak pljuč, rak jajčnikov, levkemija.

Zdravilo Farmorubicin PFS je indicirano tudi za intravezikalno aplikacijo pri zdravljenju površinskih karcinomov sečnega mehurja (prehodnocelični, karcinomi *in situ*) in za preprečevanje lokalne ponovitve bolezni po transuretralni resekciji.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Način uporabe

Zdravilo Farmorubicin PFS injiciramo intravensko ali intravezikalno.

Pri peroralnem jemanju zdravilo ni aktivno in ne sme se aplicirati intramuskularno ali intratekalno.

##### **Intravenska aplikacija**

Celokupni odmerek epirubicina na cikel se lahko razlikuje glede na specifični način zdravljenja (npr. kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili) in glede na indikacijo zdravila.

Intravensko injiciranje mora trajati od 5 do 10 minut po že nameščenem kanalu za intravensko infundiranje ob vzporedni infuziji fiziološke raztopine; pred tem je treba preveriti, da je igla

popolnoma v veni. Takšen postopek zmanjšuje nevarnost tromboze in perivenske ektravazacije, ki lahko povzroči hudo flegmono ali nekrozo. Po injiciranju v majhno žilo ali večkratnem injiciranju v isto veno se lahko pojavi venska skleroza.

### Običajni odmerki zdravila Farmorubicin PFS

Kadar se zdravilo Farmorubicin PFS uporablja kot edino zdravilo s protitumorskim učinkom, je priporočeni odmerek za odrasle 60-90 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na cikel zdravljenja.

Zdravilo Farmorubicin PFS je treba dajati v obliki intravenske injekcije 5-10 minut, v časovnem intervalu 21 dni, odvisno od krvne slike oziroma stanja kostnega mozga bolnika.

### Veliki odmerki zdravila Farmorubicin PFS

#### *Karcinom pljuč*

Pri uporabi epirubicina kot edinega zdravila za zdravljenje pljučnega raka z velikimi odmerki je režim uporabe zdravila Farmorubicin PFS naslednji:

- drobnocelični rak pljuč (prej nezdravljen): 120 mg/m<sup>2</sup> na dan 1, vsake 3 tedne
- nedrobnocelični rak pljuč (skvamozni in adenokarcinom, prej nezdravljeni): 135 mg/m<sup>2</sup> na dan 1 ali 45 mg/m<sup>2</sup> na dneve 1, 2, 3, vsake 3 tedne

#### *Rak dojk*

Odmerki do 135 mg/m<sup>2</sup> v monoterapiji in 120 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji, vsake 3-4 tedne, so učinkovito zdravljenje, ki ga bolniki dobro prenašajo. Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojk s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami je priporočeni odmerek od 100 mg/m<sup>2</sup> do 120 mg/m<sup>2</sup>, vsake 3-4 tedne.

Manjši odmerki (60-75 mg/m<sup>2</sup>) so priporočljivi za bolnike, ki imajo zaradi prejšnjih kemoterapij ali radioterapije, zaradi starosti ali neoplastične infiltracije kostnega mozga že okvarjen kostni mozeg. Skupni odmerek v enem ciklu se lahko razdeli na 2-3 zaporedne dni.

Če zdravilo Farmorubicin PFS uporabljamo v kombinaciji z drugim protitumorskim sredstvom, morajo biti odmerki ustrezno zmanjšani.

Ker se zdravilo Farmorubicin PFS izloča v glavnem preko hepatobiliarnega sistema, mora biti odmerek pri bolnikih z okvaro jeter zmanjšan, s čimer se izognemo povečanju skupne toksičnosti. Na splošno je priporočljivo, da bolnik prejme polovico običajnega odmerka, če so nivoji bilirubina pod 24-51 µmol/L in če je zadrževanje bromsulfoftaleina (BSP) 9-15 %.

Če so nivoji bilirubina in nivoji zadrževanja BSP večji od tega, priporočamo, da bolnik prejme četrtno normalnega odmerka.

Pri zmerni ledvični insuficienci ni treba zmanjšati odmerka, ker se preko ledvic izloči le manjši del zdravila Farmorubicin PFS.

### **Intravezikalna aplikacija**

Zdravilo Farmorubicin PFS, namenjeno za aplikacijo skozi kateter za intravezikalno aplikacijo, mora ostati na mestu 1 uro, nato pa bolnika/bolnico zaprosimo, da izprazni svoj mehur. Med vkapavanjem je večasih priporočljivo, da nagnemo/obrnemo bolnikovo medenico, s čimer zagotovimo večjo stično površino med stenami mehurja in raztopino.

Za zdravljenje papilarnega prehodnoceličnega karcinoma sečnega mehurja je priporočljivo tedensko zdravljenje z aplikacijo 50 mg (v 25-50 ml fiziološke raztopine) v sečni mehur 8 tednov zaporedoma. V primeru lokalne toksičnosti (kemični cistitis) priporočamo zmanjšanje odmerka na 30 mg. Za

karcinom *in situ* lahko, glede na to, kako posamezni bolnik zdravilo prenaša, odmerek povečamo do 80 mg. Za preprečevanje lokalne ponovitve po transuretralni resekciji površinskih tumorjev priporočamo 4 tedenske aplikacije s po 50 mg, nato pa 11 mesečnih aplikacij z enakimi odmerki.

Maksimalni odmerki epirubicina so omejeni na kumulativne odmerke 900-1.000 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavje 4.4).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (navedeno v poglavju 6.1), druge antracikline ali antracendione.

Dojenje.

*Intravenska uporaba:*

- persistentna mielosupresija
- huda okvara jeter
- kardiomiopatija
- nedaven miokardni infarkt
- hude aritmije
- predhodna zdravljenja z največjimi kumulativnimi odmerki epirubicina in/ali drugih antraciklinov oz. antracendionov (glejte poglavje 4.4)
- bolniki z akutnimi sistemskimi okužbami
- nestabilna angina pectoris

*Intravezikalna uporaba:*

- okužbe sečil
- vnetje mehurja
- hematurija
- invazivni tumorji, ki prodirajo v mehur
- katetrizacijske težave

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

***Splošno*** – Epirubicin je treba uporabljati le pod nadzorstvom usposobljenih zdravnikov, ki imajo izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z epirubicinom si morajo bolniki opomoči po akutnih toksičnih učinkih predhodnega citotoksičnega zdravljenja (npr. stomatitisu, nevtropeniji, trombocitopeniji in generaliziranih okužbah).

Zdravljenje z velikimi odmerki epirubicina (npr.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> na vsake 3 do 4 tedne) povzroči na splošno podobne neželene učinke kot zdravljenje s standardnimi odmerki ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> na vsake 3 do 4 tedne), toda nevtropenija in stomatitis/mukozitis sta lahko izrazitejša. Med zdravljenjem z velikimi odmerki epirubicina je treba posebno pozornost nameniti možnim kliničnim zapletom zaradi hude mielosupresije.

***Delovanje srca*** – Zdravljenje z antraciklini je povezano s tveganjem za kardiotoksične učinke, ki se lahko pojavijo zgodaj (tj. so akutni) ali pozno (tj. so zapozneli).

*Zgodnji (akutni) učinki.* Zgodnji kardiotoksični učinki epirubicina obsegajo predvsem sinusno tahikardijo in/ali nepravilnosti na elektrokardiogramu (EKG), npr. nespecifične spremembe spojnice ST-T. Opisane so bile tudi tahiaritmije, vključno z ventrikularnimi ekstrasistolami in ventrikularno tahikardijo, bradikardija ter atrioventrikularni in kračni blok. Ti učinki po navadi ne napovedujejo poznejšega nastanka poznih kardiotoksičnih učinkov, so redko klinično pomembni in na splošno niso razlog za prekinitev zdravljenja z epirubicinom.

*Pozni (zapozneli) učinki.* Zapozneli kardiotoksični učinki se po navadi pojavijo pozno med zdravljenjem z epirubicinom ali v 2 do 3 mesecih po koncu zdravljenja, opisani pa so bili tudi še poznejši učinki (več mesecev do več let po koncu zdravljenja). Zapoznena kardiomiopatija se kaže z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, kot so dispneja, pljučni edem, hipostatski edem, kardiomegalija, hepatomegalija, oligurija, ascites, plevralni izliv in galopni ritem. Smrtno nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika z antraciklini povzročene kardiomiopatije in predstavlja tisti toksični učinek zdravila, ki omejuje kumulativni odmerek.

Tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja se s povečevanjem celotnega kumulativnega odmerka epirubicina prek  $900 \text{ mg/m}^2$  hitro povečuje; ta kumulativni odmerek se zato sme preseči le izredno previdno (glejte poglavje 5.1).

Da bi čim bolj zmanjšali tveganje za pojav hude okvare srca, je pred zdravljenjem z epirubicinom treba oceniti delovanje srca in ga spremljati ves čas zdravljenja. Tveganje je mogoče zmanjšati z rednim kontroliranjem LVEF med zdravljenjem in s takojšnjim prenehanjem uporabe epirubicina ob prvem znaku okvarjenega delovanja. Med ustreznimi kvantitativnimi preiskavami za ponovitve ocene delovanja srca (oceno LVEF) sta multipla prožena radionuklidna angiografija (MUGA) in ehokardiografija (ultrazvok). Priporočljiva je izhodiščna ocena srca z EKG ter MUGA ali ehokardiografijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za izrazitejši kardiotoksični učinek. Ocenjevanje LVEF z MUGA ali ehokardiografijo je treba ponavljati, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Postopek ugotavljanja mora biti enak ves čas spremljanja.

Glede na tveganje za kardiomiopatijo se sme kumulativni odmerek  $900 \text{ mg/m}^2$  epirubicina preseči le izredno previdno.

Med dejavniki tveganja za kardiotoksične učinke so aktivna ali mirujoča kardiovaskularna bolezen, predhodna ali sočasna radioterapija v predelu mediastinuma/perikarda, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni, sočasna uporaba drugih zdravil, ki lahko delujejo zaviralno na krčljivost srca, ali kardiotoksičnih zdravil (npr. trastuzumaba) (glejte poglavje 4.5), s povečanim tveganjem pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z antraciklini, kot je epirubicin, so opazili srčno popuščanje (razred II-IV po klasifikaciji New York Heart Association, NYHA). Srčno popuščanje je lahko zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtjo. Trastuzumab in antraciklini, kot je epirubicin, se trenutno ne smejo uporabljati v kombinaciji, razen v dobro kontroliranih kliničnih študijah, kjer se spremlja delovanje srca. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z antraciklini, tveganje za pojav kardiotoksičnosti pri zdravljenju s trastuzumabom še vedno obstaja, le da je tveganje manjše kot pri sočasni uporabi trastuzumaba in antraciklinov.

Ker je razpolovni čas trastuzumaba približno 28 do 38 dni, lahko trastuzumab ostane v krvnem obtoku še do 27 tednov po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom. Pri bolnikih, ki po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom dobivajo antracikline, kot je epirubicin, lahko obstaja večje tveganje za kardiotoksičnost. Če je mogoče, naj se zdravniki po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom do 27 tednov izogibajo zdravljenju z antraciklini. Če se antracikline, kot je epirubicin, vseeno uporablja, je priporočljivo natančno spremljati delovanje bolnikovega srca.

Če se med zdravljenjem s trastuzumabom po zdravljenju z epirubicinom razvije simptomatsko srčno popuščanje, ga zdravimo s standardnimi zdravili za ta namen.

Delovanje srca je treba posebej natančno spremljati pri bolnikih, ki dobivajo velike kumulativne odmerke, in pri bolnikih z dejavniki tveganja. Vendar se lahko kardiotoksični učinki epirubicina pojavijo tudi pri manjših kumulativnih odmerkih, ne glede na to, ali bolnik ima srčne dejavnike tveganja ali ne.

Toksičnost epirubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov je verjetno aditivna.

**Hematotoksični učinki** – Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi epirubicin povzroči mielosupresijo. Hematološko stanje je treba oceniti pred vsakim ciklusom zdravljenja z epirubicinom in med njim; ocena mora obsegati tudi diferencialno belo krvno sliko. Od odmerka odvisna, reverzibilna levkopenija in/ali granulocitopenija (nevtropenija) je prevladujoča manifestacija hematotoksičnosti epirubicina in je najpogostejši akutni toksični učinek tega zdravila, ki omejuje odmerke. Levkopenija in nevtropenija sta praviloma hujši med uporabo shem z velikimi odmerki; večinoma sta najizrazitejši med 10 in 14 dnevom po uporabi zdravila. Po navadi sta prehodni in število levkocitov/nevtrofilcev se večinoma normalizira do 21. dne. Pojavita se lahko tudi trombocitopenija in anemija. Med kliničnimi posledicami hude mielosupresije so zvišana telesna temperatura, okužba, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitev, tkivna hipoksija ali smrt.

**Sekundarna levkemija** – Med zdravljenjem z antraciklini, vključno z epirubicinom, je bila opisana sekundarna levkemija, s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je pogostejša, če so takšna zdravila uporabljena v kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA, v kombinaciji z obsevanjem, če so bili bolniki predhodno intenzivno zdravljeni s citotoksičnimi zdravili, ali po povečanju odmerka antraciklinov. Te levkemije imajo lahko latentno dobo od enega do treh let. (Glejte poglavje 5.1).

**Prebavila** – Epirubicin je emetogen. Mukozitis/stomatitis se praviloma pojavita zgodaj po uporabi zdravila ter lahko v hudih primerih v nekaj dneh napredujeta v razjede sluznice. Večina bolnikov si po tem neželenem učinku opomore do tretjega tedna zdravljenja.

**Delovanje jeter** – Glavna pot odstranjevanja epirubicina je hepatobiliarni sistem. Pred zdravljenjem z epirubicinom in med njim je treba kontrolirati celotni bilirubin in AST v serumu. Pri bolnikih z zvišanim bilirubinom ali AST je lahko očistek zdravila počasnejši in celokupni toksični učinki se lahko povečajo. Pri takšnih bolnikih so priporočljivi manjši odmerki (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo dobiti epirubicina (glejte poglavje 4.3).

**Delovanje ledvic** – Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem je treba oceniti vrednost kreatinina v serumu. Bolnikom, ki imajo kreatinin v serumu > 5 mg/dl, je treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

**Učinki na mestu injiciranja** – Injiciranje v majhno žilo ali večkratno injiciranje v isto veno lahko povzroči fleboskleroza. Tveganje flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja je mogoče minimizirati z upoštevanjem priporočenih postopkov za dajanje zdravila (glejte poglavje 4.2).

**Ekstravazacija** – Ekstravazacija epirubicina med intravenskim injiciranjem lahko povzroči lokalno bolečino, hude poškodbe tkiva (nastajanje vezikul, hudo flegmono) in nekrozo. Če se med intravenskim dajanjem epirubicina pojavijo znaki ali simptomi ekstravazacije, je treba infundiranje nemudoma končati. Neželeni učinek ekstravazacije antraciklinov lahko preprečimo ali zmanjšamo s takojšnjo uporabo specifičnega zdravljenja, npr. deksrazoksana (glejte ustrezna navodila za uporabo). Bolniku je bolečine mogoče olajšati z ohladitvijo prizadetega predela in vzdrževanjem hlajenja, z uporabo hialuronske kisline in DMSO. Bolnika je treba potem ustrezno obdobje natančno spremljati, kajti nekroza se lahko pojavi po več tednih. Če pride do ekstravazacije, se je treba posvetovati s plastičnim kirurgom glede možne ekscizije.

**Drugo** – Tako kot med uporabo drugih citotoksičnih zdravil so bili tudi med uporabo epirubicina opisani tromboflebitis in trombembolični pojavi, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom).

**Sindrom tumorske lize** – Epirubicin lahko zaradi obsežne presnove purina, ki spremlja hitro, z zdravili povzročeno lizo neoplastičnih celic, povzroči hiperurikemijo (sindrom tumorske lize). Po uvodnem zdravljenju je treba ovrednotiti koncentracijo sečne kisline, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina v krvi. Možne zaplete sindroma tumorske lize je mogoče omejiti na najmanjšo mero s hidracijo, alkalizacijo urina in profilakso z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije.

**Imunosupresivni učinki/večja dovzetnost za okužbe** – Uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv lahko pri bolnikih, imunsko oslabeledih zaradi kemoterapevtikov, vključno z epirubicinom, povzroči hude okužbe ali okužbe s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki dobivajo epirubicin, se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi. Lahko se uporablja mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar pa je odziv na takšna cepiva lahko zmanjšan.

**Vpliv na razmnoževanje** – Epirubicin lahko povzroči genotoksične učinke. Moški in ženske, zdravljeni z epirubicinom, morajo uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito. Tiste, ki po koncu zdravljenja želijo imeti otroke, je treba napotiti na genetsko svetovanje, če je to primerno in je na voljo.

### **Dodatna opozorila in previdnostni ukrepi za druge poti uporabe**

**Intravezikalna pot uporabe** – Uporaba epirubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (npr. dizurijo, poliurijo, nikturijo, strangurijo, hematurijo, nelagodje v mehurju, nekrozo stene mehurja) in strikcijsko mehurja. Posebno pozornost je treba nameniti katetrizacijskim težavam (npr. obstrukciji ureterja zaradi masivnih intravezikalnih tumorjev).

**Intraarterijska pot uporabe** – Intraarterijska uporaba epirubicina (transkatetska arterijska embolizacija za lokalizirane ali regionalne terapije primarnega karcinoma jetrnih celic ali jetrnih metastaz) lahko poleg sistemskih toksičnih učinkov (ki so kvalitativno podobni kot po intravenski uporabi epirubicina) povzroči lokalizirane ali regionalne dogodke; med takšnimi so gastro-duodenalne razjede (verjetno zaradi refluksa zdravila v želodčno arterijo) in zožitev žolčnih vodov zaradi medikamentoznega sklerozirajočega holangitisa. Ta pot uporabe lahko povzroči razširjeno nekrozo perfundiranega tkiva.

### ***Pomožne snovi***

Zdravilo Farmorubicin PFS 2 mg/ml raztopina za injiciranje v odmerni velikosti 5 ml vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Farmorubicin PFS 2 mg/ml raztopina za injiciranje v odmerni velikosti 25 ml vsebuje 88,51 mg natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Epirubicin se v glavnem uporablja v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili. Pojavijo se lahko aditivni toksični učinki, zlasti učinki na kostni mozeg, hematološki učinki in učinki na prebavila (glejte poglavje 4.4). Če bolnik dobiva epirubicin v kombinirani kemoterapiji z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo kardiotoksične učinke, kakor tudi hkrati z drugimi kardioaktivnimi spojinami (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov), je treba ves čas zdravljenja kontrolirati delovanje srca.

Epirubicin se izdatno presnavlja v jetrih. Spremembe delovanja jeter zaradi sočasno uporabljenih zdravil lahko vplivajo na presnovo, farmakokinetiko, terapevtsko učinkovitost in/ali toksičnost epirubicina (glejte poglavje 4.4).

Antraciklinov (vključno z epirubicinom) se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, razen v primeru natančnega spremljanja delovanja bolnikovega srca. Tveganje kardiotoksičnih učinkov je lahko večje tudi pri bolnikih, ki dobivajo antracikline po koncu zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, zlasti takšnimi, ki imajo dolg razpolovni čas (npr. trastuzumab). Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28,5 dneva in lahko ostane v krvnem obtoku do 24 tednov. Če je mogoče, naj se zato zdravniki po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom do 24

tednov izogibajo zdravljenju z antraciklini. Če so antraciklini uporabljeni pred pretekom tega časa, je priporočljivo natančno spremljati delovanje srca.

Pri bolnikih, ki dobivajo epirubicin, se je treba izogniti cepljenju z živimi cepivi. Lahko se uporablja mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar pa je odziv na takšna cepiva lahko zmanjšan.

Cimetidin poveča AUC epirubicina za 50 %, zato ga je treba med zdravljenjem z epirubicinom prenehati uporabljati.

Če je paklitaksel uporabljen pred epirubicinom, lahko povzroči večjo koncentracijo nespremenjenega epirubicina in njegovih presnovkov v plazmi, vendar pa presnovki niso ne aktivni ne toksični. Sočasna uporaba paklitaksela ali docetaksela ni vplivala na farmakokinetiko epirubicina, če je bil epirubicin uporabljen pred taksanom.

To kombinacijo je mogoče uporabiti v primeru, da zdravil ne dajemo sočasno. Med infundiranjem epirubicina in infundiranjem paklitaksela mora miniti vsaj 24 ur.

Deksverapamil lahko spremeni farmakokinetiko epirubicina in poveča njegove mielosupresivne učinke.

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

Kinin lahko pospeši uvodno porazdelitev epirubicina iz krvi v tkiva in lahko vpliva na porazdelitev epirubicina v eritrocitih.

Sočasna uporaba interferona alfa-2b lahko zmanjša končni razpolovni čas izločanja in celokupni očistek epirubicina.

V primeru zdravljenja ali predhodnega zdravljenja z zdravili, ki vplivajo na kostni mozeg (npr. s citostatiki, sulfonamidi, kloramfenikolom, difenilhidantoinom, amidopirinskimi derivati, antiretrovirusnimi zdravili), je treba upoštevati možnost izrazito motene tvorbe in razvoja raznih krvnih celic.

Pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano zdravljenje z antraciklinom in deksrazoksanom, se lahko pojavi močnejša mielosupresija.

Zdravila Farmorubicin PFS se ne sme mešati s heparinom, glejte poglavje 6.2.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Plodnost**

Epirubicin lahko povzroči kromosomsko okvaro človeških spermatozoidov. Moški, zdravljeni z epirubicinom, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Če je primerno in mogoče, naj se posvetujejo o shranitvi semena, kajti zdravljenje lahko povzroči ireverzibilno neplodnost.

Epirubicin lahko ženskam pred menopavzo povzroči amenorejo ali prezgodnjo menopavzo.

### **Nosečnost**

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z epirubicinom izogibajo zanositvi ter da naj uporabljajo učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Eksperimentalni podatki pri živalih kažejo, da lahko pri nosečnici uporabljeni epirubicin škoduje plodu. Če je epirubicin uporabljen med nosečnostjo ali če bolnica med uporabo tega zdravila zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod.

Študij pri nosečnicah ni. Epirubicin se sme med nosečnostjo uporabiti le, če morebitna korist upravičuje možno tveganje za plod.

## **Dojenje**

Ni znano, ali se epirubicin pri človeku izloča v materino mleko. Matere morajo pred uporabo tega zdravila nehati dojiti: številna zdravila, vključno z drugimi antraciklini, se namreč pri človeku izločajo v materino mleko, epirubicin pa lahko pri dojenih otrocih povzroči resne neželene učinke.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji**

Vpliva epirubicina na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji niso sistematično ovrednotili.

## **4.8 Neželeni učinki**

Med zdravljenjem z epirubicinom so opazili in zabeležili naslednje neželene učinke z naslednjimi pogostnostmi: 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 ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pojav neželenih učinkov je mogoče pričakovati pri več kot 10 % zdravljenih bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki so mielosupresija, neželeni učinki na prebavilih, anoreksija, alopecija in okužba.

### ***Infekcijske in parazitske bolezni***

<i>Pogosti</i>	okužba
<i>Pogostnost neznana</i>	septični šok, sepsa, pljučnica

### ***Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)***

<i>Redki</i>	akutna limfocitna levkemija, akutna mielogena levkemija
--------------	---

### ***Bolezni krvi in limfatičnega sistema***

<i>Zelo pogosti</i>	mielosupresija (levkopenija, granulocitopenija in nevtropenija, anemija in febrilna nevtropenija)
<i>Občasni</i>	trombocitopenija
<i>Pogostnost neznana</i>	krvavitev in hipoksija tkiva zaradi mielosupresije

### ***Bolezni imunskega sistema***

<i>Redki</i>	anafilaksija
--------------	--------------

### ***Presnovne in prehranske motnje***

<i>Pogosti</i>	anoreksija, dehidracija
<i>Redki</i>	hiperurikemija (glejte poglavje 4.4)

### ***Bolezni živčevja***

<i>Redki</i>	omotica
--------------	---------

### ***Očesne bolezni***

<i>Pogostnost neznana</i>	konjunktivitis, keratitis
---------------------------	---------------------------

### ***Srčne bolezni***

<i>Redki</i>	kongestivno srčno popuščanje (dispneja, edemi, hepatomegalija, ascites, pljučni edem, plevralni izliv, galopni ritem), kardiotoksični učinki (npr. nepravilnosti na EKG, motnje srčnega ritma, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, atrioventrikularni blok, kračni blok
--------------	--



### ***Žilne bolezni***

<i>Pogosti</i>	vročinski oblivi
<i>Občasni</i>	flebitis, tromboflebitis
<i>Pogostnost neznana</i>	šok, trombembolija, vključno s pljučnimi emboli

### ***Bolezni prebavil***

<i>Pogosti</i>	mukozitis, ezofagitis, stomatitis, driska, bruhanje, navzea
<i>Pogostnost neznana</i>	erozija ustne sluznice, razjede v ustih, bolečina v ustih, pekoč občutek na sluznici, krvavitev v ustih, bukalna pigmentacija

### ***Bolezni kože in podkožja***

<i>Zelo pogosti</i>	alopecija
<i>Redki</i>	urtikarija
<i>Pogostnost neznana</i>	lokalni toksični učinki, izpuščaji, srbenje, spremembe na koži, eritem, pordevanje, hiperpigmentacija kože in nohtov, fotosenzibilnost, preobčutljivost obsevane kože (reakcija »pomnjenja obsevanja«)

### ***Bolezni sečil***

<i>Zelo pogosti</i>	rdeče obarvanje urina 1 do 2 dneva po uporabi epirubicina
---------------------	---

### ***Motnje reprodukcije in dojk***

<i>Redki</i>	amenoreja, azoospermija
--------------	-------------------------

### ***Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije***

<i>Pogosti</i>	eritem na mestu infundiranja
<i>Redki</i>	splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura, mrzlica
<i>Pogostnost neznana</i>	fleboskleroza, lokalna bolečina, huda flegmona, nekroza tkiva po nenamernem paravenskem injiciranju

### ***Preiskave***

<i>Redki</i>	spmembe ravni transaminaz
<i>Pogostnost neznana</i>	asimptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata

### ***Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih***

<i>Pogosti</i>	Po intravezikalni uporabi so opazili kemični cistitis, ki je bil včasih hemoragičen (glejte poglavje 4.4).
----------------	--

## **Intravezikalna uporaba**

Po intravezikalni instilaciji se reabsorbira le malo zdravilne učinkovine, zato so hudi sistemski neželeni učinki zdravila in alergijske reakcije redki. Pogosto opisane so lokalne reakcije, npr. pekoč občutek in pogosto uriniranje (polakisurija). Občasno so poročali o bakterijskem ali kemičnem cistitisu (glejte poglavje 4.4). Ti neželeni učinki zdravila so večinoma reverzibilni.

## **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana

faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Akutno preveliko odmerjanje epirubicina povzroči hudo mielosupresijo (predvsem levkopenijo in trombocitopenijo), toksične učinke na prebavilih (predvsem mukozitis) in akutne srčne zaplete. Primere latentnega srčnega popuščanja so z antraciklini opažali od več mesecev do več let po koncu zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Bolnike je treba natančno spremljati. Če se pojavijo znaki srčnega popuščanja, je treba bolnike zdraviti skladno z običajnimi smernicami.

Zdravljenje: simptomatsko. Epirubicina ni mogoče odstraniti z dializo.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: citotoksični antibiotiki in sorodne učinkovine, oznaka ATC: L01DB03

Mehanizem delovanja zdravila Farmorubicin PFS je povezan s sposobnostjo zdravila, da se veže na DNK. Študije celičnih kultur so pokazale hitro prehajanje v celico, kopičenje v nukleusu, inhibicijo sinteze nukleinskih kislin in inhibicijo mitoze. Zdravilo Farmorubicin PFS se je izkazalo za učinkovito pri številnih eksperimentalnih tumorjih, kot so: levkemije L 1210 in P 388, sarkomi (SA 180 čvrsti in ascitični), melanom B 16, rak dojk, Lewisov pljučni karcinom in karcinom kolona 38. Zdravilo Farmorubicin PFS je pokazalo aktivnost tudi proti humanemu tumorju, presajenemu v atimične gole miši (melanom, karcinomi dojk, pljuč, prostate in jajčnikov).

Študije toksičnosti na živalih so pokazale, da ima zdravilo Farmorubicin PFS boljši učinek in manjšo toksičnost za srce kot doksorubicin.

#### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

##### **Porazdelitev**

Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic so nivoji zdravila Farmorubicin PFS v plazmi po intravenski aplikaciji 60-150 mg/m<sup>2</sup> v obliki trieksponentne padajoče krivulje, z zelo hitro prvo fazo in počasno končno fazo.

##### **Biotransformacija**

Povprečna razpolovna doba je okoli 40 ur.

Odmerki so v okvirih farmakokinetične linearnosti, tako glede očistka plazme kot profila metabolitov. Nivoji osnovnega metabolita 13-OH v plazmi so stalno nižji in praktično vzporedni z nivoji nespremenjenega zdravila Farmorubicin PFS.

##### **Izločanje**

Izloča se v glavnem preko jeter; velik plazemski očistek (0,9 l/min) kaže na to, da je vzrok počasnega izločanja velik volumen porazdelitve v tkivih. Epirubicin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

#### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Glavni tarčni organi pri večkratnem odmerjanju pri podganah, kuncih in psih so bili hematopoetski in limfopoetski sistem, prebavila, ledvice, jetra in reproduktivni organi. Pri testiranih vrstah je bil epirubicin tudi kardiotoksičen. Epirubicin je bil pri podganah genotoksičen, klastogen in, kot drugi antraciklini, kancerogen. Pri podganah je epirubicin embriotoksičen in teratogen, pri kuncih pa

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- natrijev klorid
- voda za injekcije
- klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi kemijske inkompatibilnosti zdravila Farmorubicin PFS raztopine za injiciranje ne smemo mešati s heparinom, ker v določenih razmerjih nastajajo precipitati.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Ena steklena viala (steklo tipa I) s 5 ml raztopine za injiciranje, pakirana v škatli, zaprta s teflonom prevlečenim sivim zamaškom iz klorobutilne gume, zapečaten z aluminijasto zaporko, z vstavljenim diskom iz polipropilena.

Ena steklena viala (steklo tipa I) s 25 ml raztopine za injiciranje, pakirana v škatli, zaprta s teflonom prevlečenim sivim zamaškom iz klorobutilne gume, zapečaten z aluminijasto zaporko, z vstavljenim diskom iz polipropilena.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Farmorubicin PFS se sme aplicirati intravensko ali intravezikalno (glejte poglavje 4.2).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/99/00602/001 (škatla z 1 vialo s 5 ml raztopine)

H/99/00602/002 (škatla z 1 vialo s 25 ml raztopine)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24.06.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 10.08.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17.10.2014