

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Epimedac 2 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 2 mg epirubicinijevega klorida.

Ena 5 ml / 10 ml / 25 ml / 50 ml / 100 ml viala vsebuje 10 mg / 20 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg epirubicinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.
Prozorna rdeča raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epirubicin se uporablja za zdravljenje številnih novotvorb, vključno s:

- karcinomom dojk,
- napredujočim rakom jajčnikov,
- rakom želodca,
- drobnoceličnim rakom pljuč.

Izkazalo se je, da je epirubicin, če ga dajemo intravezikalno, koristen za zdravljenje:

- papilarnega prehodnoceličnega karcinoma mehurja,
- in-situ karcinoma mehurja,
- za intravezikalno profilakso ponavljajočih se površinskih karcinomov mehurja po transuretralni resekciji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Epirubicin je samo za intravensko ali intravezikalno uporabo.
Varnost in učinkovitost epirubicina pri otrocih nista bili dokazani.

Intravensko dajanje

Priporočljivo je, da epirubicin dajemo po infuzijskem sistemu kapalne intravenske infuzije fiziološke raztopine, potem, ko se prepričamo, da je igla ustrezno vstavljena v veno. Pozorni moramo biti, da ne bi prišlo do ekstravazacije (glejte poglavje 4.4). Če pride do ekstravazacije, je treba infuzijo takoj prekiniti.

Odmerjanje

Da bi se izognili kardiotsičnosti, celotni kumulativni odmerek 900 - 1000 mg/m² ne sme biti presežen (glejte poglavje 4.4).

Običajni odmerki

Kadar epirubicin uporabljamo kot edino zdravilo, je priporočen odmerek za odrasle 60 - 90 mg/m² telesne površine. Epirubicin je treba injicirati intravensko počasi v 3 - 5 minutah. Odmerek je treba ponoviti vsakih 21 dni, odvisno od bolnikovega hematološkega stanja in delovanja kostnega mozga.

Če se pojavijo znaki toksičnosti, vključno s hudo nevtropenijo/febrilno nevtropenijo in trombocitopenijo (ki je lahko prisotna tudi še 21. dan), bo morda treba odmerek prilagoditi ali odložiti naslednji odmerek na pozneje.

Visoki odmerki

Kadar epirubicin uporabljamo kot edino zdravilo za zdravljenje pljučnega raka v visokem odmerku, ga je treba dajati v skladu z naslednjimi režimi:

– drobnocelični karcinom pljuč (predhodno nezdravljen): 120 mg/m² 1. dan, vsake 3 tedne.

Za zdravljenje z visokimi odmerki lahko epirubicin damo v obliki intravenskega bolusa v 3 - 5 minutah ali pa kot največ 30-minutno infuzijo.

Rak dojke

Za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojke in s pozitivnimi bezgavkami je priporočljiv intravenski odmerek epirubicina od 100 mg/m² (kot enkratni odmerek 1. dan) do 120 mg/m² (v dveh deljenih odmerkih 1. in 8. dan) vsake 3 - 4 tedne, skupaj z intravenskim ciklofosfamidom in 5-fluorouracilom in peroralnim tamoksifenom.

Nižji odmerki (60 - 75 mg/m² za običajno zdravljenje in 105 - 120 mg/m² za zdravljenje z visokimi odmerki) so priporočljivi za bolnike z okvarjeno funkcijo kostnega mozga zaradi predhodne kemoterapije ali obsevanja, starosti ali neoplastne infiltracije kostnega mozga. Celotni odmerek enega ciklusa lahko razdelimo na 2 - 3 zaporedne dni.

Kot monoterapija ali za kombinirano kemoterapijo različnih tumorjev se navadno uporabljajo naslednji odmerki epirubicina:

rak - indikacija	odmerek epirubicina (mg/m ²) ^a	
	monoterapija	kombinirano zdravljenje
napredovali rak jajčnikov	60 - 90	50 - 100
rak želodca	60 - 90	50
drobnocelični rak pljuč (SCLC)	120	120
rak mehurja	intravezikalno dajanje 50 mg/ 50 ml ali 80 mg/ 50 ml (karcinom in situ) profilaksa: 50 mg/ 50 ml tedensko 4 tedne in nato enkrat mesečno 11 mesecev	

^a Odmerki, ki jih običajno damo 1. dan ali 1., 2. in 3. dan vsakih 21 dni.

Kombinirano zdravljenje

Če epirubicin uporabljamo v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, je treba odmerek ustrezno zmanjšati. Običajni odmerki so prikazani v zgornji preglednici.

Okvara jetrne funkcije

Glavno pot izločanja epirubicina iz telesa predstavljajo jetra in žolčni sistem. Bolnikom z okvarjeno funkcijo jeter moramo odmerek zmanjšati na osnovi serumske vrednosti bilirubina, kot je razvidno spodaj:

<u>serumska vrednost bilirubina</u>	<u>AST</u>	<u>znižanje odmerka</u>
1,4 - 3 mg/ 100 ml		50 %
> 3 mg/ 100 ml	> 4-krat nad zgornjo normalno vrednostjo	75 %

Okvara ledvične funkcije

Zdi se, da pri zmerni okvari ledvic odmerka ni treba znižati, saj se epirubicin preko ledvic izloča le v manjši meri. Vendar pa moramo odmerek prilagoditi bolnikom, pri katerih je vrednost serumskega kreatinina >5 mg/dl.

Intravezikalno dajanje

Epirubicin lahko za zdravljenje površinskega raka mehurja in karcinoma in-situ damo intravezikalno. Za zdravljenje invazivnih tumorjev, ki so predrli steno mehurja, ga ne smemo dati intravezikalno. V teh primerih je primernejše sistemsko zdravljenje ali operacija (glejte poglavje 4.3). Intravezikalno so epirubicin uspešno uporabljali tudi kot profilaktično sredstvo po transuretralni resekciji površinskih tumorjev, da bi preprečili recidiv.

Za zdravljenje površinskega raka mehurja priporočamo naslednji režim zdravljenja s pomočjo spodnjih preglednic redčenja:

8-tedensko vkapavanje 50 mg/50 ml (razredčenega s fiziološko raztopino ali vodo za injekcije).

Če pride do lokalne toksičnosti: je priporočeno znižanje odmerka na 30 mg/50 ml.

Karcinom in-situ: do 80 mg/50 ml (odvisno od tolerance pri posameznem bolniku).

Za profilakso: 4-tedensko dajanje 50 mg/50 ml, čemur sledi 11-mesečno vkapavanje enakega odmerka.

PREGLEDNICA ZA REDČENJE RAZTOPIN ZA VKAPAVANJE V MEHUR

potreben odmerek epirubicina	volumen 2 mg/ml injekcije epirubicina	volumen topila -vode za injekcije ali 0,9-odstotne sterilne fiziološke raztopine	celotni volumen tekočine 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 1-2 uri. Da ne bi prišlo do pretiranega redčenja z urinom, bolnik 12 ur pred posegom ne sme piti nobenih tekočin. Med posegom je treba bolnika občasno obrniti, po končanem posegu pa mu je treba naročiti, naj izprazni mehur.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za epirubicin ali katerokoli drugo komponento izdelka, druge antracikline ali antracendione.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Intravenska uporaba:

- trajna mielosupresija,
- resna okvara jeter,
- resna miokardna insuficienca,
- nedaven miokardni infarkt,
- resne aritmije,
- predhodno zdravljenje z maksimalnim kumulativnim odmerkom epirubicina in/ali drugih antraciklinov in antracendionov (glejte poglavje 4.4),
- bolniki z akutnimi sistemskimi okužbami,
- nestabilna angina pectoris,
- miokardiopatija,
- akutne vnetne srčne bolezni.

Intravezikalna uporaba:

- okužbe sečil,
- invazivni tumorji, ki prodirajo v mehur,
- težave s kateterizacijo,
- vnetje mehurja,
- hematurija,
- skrčen mehur,
- velik volumen rezidualnega urina.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno – epirubicin se sme dajati samo pod nadzorom usposobljenega zdravnika z izkušnjami pri citotoksični terapiji.

Bolniki morajo okrevati od akutnih toksičnosti (kot so stomatitis, mukozitis, nevtropenija, trombocitopenija in splošne okužbe) predhodnega citotoksičnega zdravljenja, preden se začne zdravljenje z epirubicinom.

Medtem ko zdravljenje z visokimi odmerki epirubicina (npr. ≥ 90 mg/m² vsake 3 do 4 tedne) povzroča neželene učinke, ki so navadno podobni tistim, ki so opaženi pri standardnih odmerkih (< 90 mg/m² vsake 3 do 4 tedne), pa je izrazitost nevtropenije in stomatitisa/mukozitisa lahko večja. Zdravljenje z visokimi odmerki epirubicina zahteva posebno pozornost za morebitne klinične zaplete zaradi visoke stopnje mielosupresije.

Srčna funkcija – kardiotoksičnost je tveganje antraciklinskega zdravljenja, ki se lahko izrazi z zgodnjimi (tj. akutnimi) ali poznimi (tj. zakasnelimi) dogodki.

Zgodnji (tj. akutni) dogodki. Zgodnja kardiotoksičnost epirubicina je primarno sestavljena iz sinusne tahikardije in/ali abnormalnosti na elektrokardiogramu (EKG), kot so nespecifične spremembe vala ST-T. Opisane so tahiaritmije, vključno s prezgodnjo kontrakcijo prekata, ventrikularno tahikardijo in bradikardijo ter tudi atrioventrikularni in kračni bloki. Ti učinki navadno ne napovedujejo poznejšega razvoja zakasnele kardiotoksičnosti, so redko klinično pomembni, in so navadno prehodni, reverzibilni in niso razlog za prekinitev zdravljenja z epirubicinom.

Pozni (tj. zakasneli) dogodki. Zakasnela kardiotoksičnost se navadno razvije pozno med zdravljenjem z epirubicinom ali pa v 2 do 3 mesecih po zaključku zdravljenja, vendar pa so opisani tudi poznejši dogodki (več mesecev do let po zaključku zdravljenja). Zakasnela kardiomiopatija se izraža z zmanjšano iztisno frakcijo levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivne odpovedi srca (CHF), kot so dispneja, pljučni edem, odvisni edem, kardiomegalija in hepatomegalija, oligurija, ascites, plevralni izliv in galopni ritem. Življenjsko nevaren CHF je najresnejša oblika z antraciklini povzročene kardiomiopatije in pomeni toksičnost, ki omejuje kumulativni odmerek zdravila. Tveganje za razvoj CHF se hitro poveča s povečanjem skupnih kumulativnih odmerkov epirubicina na več kot 900 mg/m²; ta kumulativni odmerek naj se preseže samo z izjemno previdnostjo (glejte razdelek 5.1).

Nadzor srčne funkcije. Srčno funkcijo je treba oceniti, preden se bolniki začnejo zdraviti z epirubicinom, in jo je treba nadzorovati skozi celotno zdravljenje, da se tako zmanjša tveganje za povzročitev resne okvare srca.

Tveganje se utegne zmanjšati, če med potekom zdravljenja redno spremljamo LVEF in ob prvih znakih za okvaro funkcije nemudoma prekinemo zdravljenje z epirubicinom. Ustrezna kvantitativna metoda za večkratno oceno srčne funkcije (ocena LVEF) vključuje večkratne radionuklidne angiografije (MUGA) ali ehokardiografije (ECHO). Priporočljiva je osnovna ocena srčne funkcije z EKG in ali s preiskavama MUGA ali z ehokardiogramom, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za večjo kardiotoksičnost. Preiskavi MUGA in ECHO za oceno LVEF je treba napraviti večkrat, zlasti pri zdravljenju z večjimi, kumulativnimi odmerki antraciklina. Metoda, ki jo uporabljamo za oceno, naj bo ves čas spremljanja bolnika ista.

Glede na tveganje kardiomiopatije naj se kumulativni odmerek 900 mg/m² epirubicina preseže samo z izjemno previdnostjo.

Kardiomiopatija, ki nastane kot posledica zdravljenja z antraciklini, je povezana s trajnim znižanjem napetosti QRS, nenormalno dolgim sistolnim intervalom (PEP) in zmanjšanjem iztisne frakcije (LVEF). Spremembe na elektrokardiogramu (EKG) so lahko znak kardiomiopatije v povezavi z antraciklini, vendar pa metoda EKG ni občutljiva ali specifična za spremljanje kardiotoksičnosti v povezavi z antraciklini.

Dejavniki tveganja za kardiotoksičnost vključujejo aktivno ali dormantno kardiovaskularno bolezen pred radioterapijo mediastinalnega/perikardialnega območja ali hkrati z njo, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni in sočasno uporabo drugih zdravil, ki lahko potlačijo kontraktilnost srca ali kardiotoksičnih zdravil (npr. trastuzumab) (glejte poglavje 4.5). Nadzorovanje funkcije srca mora biti zlasti strogo pri bolnikih, ki prejemajo velike kumulativne odmerke in pri tistih z dejavniki tveganja. Vendar pa se lahko kardiotoksičnost z epirubicinom pojavi pri manjših kumulativnih odmerkih, ne glede na to, ali obstajajo srčni dejavniki tveganja. Verjetno je, da so toksičnosti epirubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov aditivne.

Hematološka toksičnost – kot vsa druga citotoksična sredstva lahko epirubicin povzroči mielosupresijo. Hematološki profili naj se ocenijo pred vsakim ciklusom terapije zdravljenja z epirubicinom in med njim, vključno z diferencialnim štejetjem belih krvničk (WBC). Najpogosteje se hematološka toksičnost epirubicina izraža kot od odmerka odvisna, reverzibilna levkopenija in/ali granulocitopenija (nevtropenija) ter je najpogostejša akutna toksičnost, ki omejuje odmerek zdravila. Levkopenija in nevtropenija sta navadno resnejši pri zdravljenju z višjimi odmerki in dosežeta v večini primerov najnižjo točko od 10 do 14 dni po dajanju zdravila. To je navadno prehodno, število belih krvničk/nevtrofilcev pa se v večini primerov vrne na normalne vrednosti do 21. dne. Lahko pride tudi do trombocitopenije in anemije. Klinične posledice hude mielosupresije vključujejo vročino, okužbo, sepsa/septikemijo, septični šok, krvavitev, hipoksijo tkiv ali smrt.

Sekundarna levkemija – poročali so o sekundarni levkemiji, s predlevkemično fazo ali brez nje, pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, vključno z epirubicinom. Sekundarna levkemija je pogostejša, ko so tovrstna zdravila uporabljena skupaj z antineoplastičnimi sredstvi, ki poškodujejo DNK, skupaj z radiacijskim zdravljenjem, kadar so bili bolniki močno predhodno zdravljeni s citotoksičnimi zdravili ali pa kadar so bili odmerki antraciklinov povečani. Te levkemije imajo lahko latentno obdobje od 1 do 3 let (glejte poglavje 5.1).

Prebavila – epirubicin je emetogen. Mukozitis/stomatitis navadno izgineta kmalu po dajanju zdravila, če pa sta resna, lahko v nekaj dneh napredujeta do mukoznih razjed. Večina bolnikov okreva od tega neželenega učinka do tretjega tedna zdravljenja.

Jetrna funkcija – glavna pot za izločanje epirubicina je hepatobiliarni sistem. Ravni skupnega serumskega bilirubina in AST naj se ocenijo pred zdravljenjem z epirubicinom in med njim. Bolniki z zvišanimi ravnmi bilirubina ali AST imajo lahko počasnejši očistek zdravila in povečano skupno toksičnost. Za te bolnike so priporočeni nižji odmerki (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Bolniki z resno okvaro jeter naj ne prejemajo epirubicina (glejte poglavje 4.3).

Ledvična funkcija – serumski kreatinin naj se oceni pred zdravljenjem in med njim. Za bolnike z vrednostjo serumskega kreatinina > 5 mg/dl je treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Učinki na mestu injiciranja – posledica injiciranja v male žile ali zaporednih injiciranj v isto veno je lahko fleboskleroza. Če se upoštevajo priporočeni postopki dajanja, se lahko zmanjša tveganje flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2).

Ekstravazacija – ekstravazacija epirubicina med intravenskim injiciranjem lahko povzroči lokalno bolečino, hude poškodbe tkiv (vezikacija, hud celulitis) in nekrozo. Če se znaki ali simptomi ekstravazacije pojavijo med intravenskim dajanjem epirubicina, je takoj treba prenehati infundiranje zdravila. Bolečina bolnika se lahko omili tako, da se območje ohladi in se ga drži ohlajenega 24 ur. Bolnik je treba po tem dogodku natančno opazovati, saj se lahko nekroza pojavi po več tednih. Če pride do ekstravazacije, se posvetujte s plastičnim kirurgom glede morebitnega izrezovanja.

Drugo – kot pri vseh citotoksičnih sredstvih so bili opisani tromboflebitični in trombembolični pojavi, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom) ob uporabi epirubicina.

Sindrom tumorske lize – epirubicin lahko povzroči hiperurikemijo zaradi obširnega purinskega katabolizma, ki spremlja hitro, z zdravili povzročeno lizo neoplastnih celic (sindrom tumorske lize). Ravni urične kisline v krvi, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina v krvi naj se ocenijo po začetnem zdravljenju. Da bi zmanjšali možne zaplete sindroma tumorske lize, preprečujemo hiperurikemijo s hidracijo, alkalizacijo urina in profilakso z alupurinolom.

Imunosupresivni učinek/povečana dovzetnost za okužbe – cepljenje z živimi ali atenuiranimi živimi cepivi pri bolnikih, ki so imunokompromitirani s kemoterapevtskimi sredstvi, vključno z epirubicinom, ima lahko za posledico resno ali smrtno okužbo (glejte poglavje 4.5).

Reprodukativni sistem – epirubicin lahko povzroča genotoksičnost. Moški in ženske, ki se zdravijo z epirubicinom, naj uporabljajo ustrezno kontracepcijo. Bolniki, ki želijo imeti otroke po zaključku zdravljenja, naj se obrnejo na genetsko svetovanje, če je primerno in na razpolago.

Dodatna opozorila in varnostni ukrepi za druge poti dajanja

Intravezikalna uporaba – dajanje epirubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (kot so disurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, nelagodje v mehurju, nekroza stene mehurja) in krčenje mehurja. Posebno pozornost je treba nameniti težavam s katetrizacijo (npr. uretralni obstrukciji zaradi obsežnih intravezikalnih tumorjev).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Epirubicin se večinoma uporablja skupaj z drugimi citotoksičnimi zdravili. Lahko pride do aditivne toksičnosti, zlasti pri učinkih na krvni mozeg/pri hematoloških in gastrointestinalnih učinkih (glejte poglavje 4.4).

Možno tveganje kardiotoksičnosti se lahko poveča pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kardiotoksična zdravila (npr. 5-fluorouracil, ciklofosamid, cisplatin, taksane) ali sočasno (ali predhodno) obsevanje mediastinalnega predela. Uporaba epirubicina v kombinirani kemoterapiji z drugimi potencialno kardiotoksičnimi zdravili in tudi sočasna uporaba drugih kardioaktivnih snoveh (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov) zahteva nadzor srčne funkcije v celotnem obdobju zdravljenja.

Epirubicin se ekstenzivno presnavlja v jetrih. Spremembe v jetrni funkciji, ki jih povzroči sočasno zdravljenje, lahko vplivajo na metabolizem epirubicina, farmakokinetiko, terapevtsko učinkovitost in/ali toksičnost (glejte poglavje 4.4).

Antraciklini, vključno z epirubicinom, naj se ne dajejo skupaj z drugimi kardiotoksičnimi sredstvi, razen če se srčna funkcija bolnika natančno ne nadzoruje. Bolniki, ki prejemajo antracikline po zaustavitvi zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi sredstvi, zlasti tistimi z dolgim razpolovnim časom, kot je trastuzumab, imajo prav tako lahko povečano tveganje za razvoj kardiotoksičnosti. Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28,5 dneva, v krvnem obtoku pa lahko ostane do 24 tednov. Zato naj se zdravniki, če je le mogoče, izogibajo antraciklinskemu zdravljenju do 24 tednov po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom. Če se pred tem uporabljajo antraciklini, se priporoča natančno nadzorovanje srčne funkcije.

Cepljenju z živim cepivom se je treba pri bolnikih, ki prejemajo epirubicin, izogibati. Mrtva ali inaktivirana cepiva se lahko dajejo, vendar pa je lahko odziv na taka cepiva zmanjšan.

Cimetidin je povečal AUC epirubicina za 50 % in ga je treba prenehati dajati med zdravljenjem z epirubicinom.

Če se paklitaksel daje pred epirubicinom, lahko povzroči povečane plazemske koncentracije nespremenjenega epirubicina in njegovih presnovkov, pri čemer ti niso ne toksični ne aktivni. Sočasno dajanje paklitaksela ali docetaksela ni vplivalo na farmakokinetiko epirubicina, ko je bil epirubicin odmerjen pred taksanom.

Kombinacija se lahko uporabi, če se uporabi zamaknjeno dajanje obeh sredstev. Infundiranje epirubicina in paklitaksela naj se izvede z vsaj 24-urnim intervalom med obema sredstvoma.

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

Rezultati ene študije so pokazali, da docetaksel utegne zvišati plazemske koncentracije presnovkov epirubicina, če ga dajemo takoj za epirubicinom.

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

Sočasno dajanje interferona α_{2b} utegne skrajšati končni eliminacijski razpolovni čas in tudi zmanjšati celoten očistek epirubicina.

Pri predhodnem zdravljenju bolnikov z zdravili, ki vplivajo na kostni mozeg (tj. citostatična zdravila, sulfonamidi, kloramfenikol, difenilhidantoin, amidopirinski derivati, antiretrovirusna zdravila), je treba upoštevati možnost izrazite motnje hematopoeze.

Predhodno dajanje večjih odmerkov (900 mg/m² in 1200 mg/m²) deksrazoksana lahko poveča očistek epirubicina in s tem zmanjša AUC.

4.6 Nosečnost in dojenje

Glejte tudi poglavje 5.3.

Podobno kot večina drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe je tudi epirubicin pokazal mutagene in kancerogene lastnosti pri živalih. Moške in tudi ženske, ki prejemajo epirubicin, je treba obvestiti o možnih tveganjih škodljivega delovanja na razmnoževanje. Med zdravljenjem z epirubicinom naj uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode.

Zmanjšanje plodnosti

Epirubicin lahko povzroči kromosomske okvare v človeških spermijih. Med zdravljenjem z epirubicinom moškimi bolniki odsvetujemo, da bi spočeli otroka, in jim svetujemo, naj se posvetujejo glede shranjevanja semena pred začetkom zdravljenja zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z epirubicinom.

Epirubicin lahko povzroči amenorejo ali prezgodnjo menopavzo pri ženskah, ki so pred njo.

Nosečnost

Ekspirementalni podatki pri živalih kažejo na to, da lahko epirubicin poškoduje plod, če je dan noseči ženski. Ženske v rodni dobi morajo biti popolno obveščene o možnih nevarnostih za plod. Če zanosijo med zdravljenjem z epirubicinom, je treba razmisliti o možnostih genetskega svetovanja. Epirubicina pri nosečnicah ali ženskah, ki bi utegnile zanositi, za kemoterapijo raka ne smemo uporabljati, razen če so potencialne koristi za mater večje od možnega tveganja za plod. Študije pri nosečnicah niso bile opravljene.

Dojenje

Dokazali so, da se epirubicin pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se epirubicin izloča v mleko pri človeku. Ker se veliko zdravil, vključno z drugimi antraciklini, izloča v človeškem mleku in ker epirubicin potencialno lahko sproži resne neželene reakcije pri dojenčkih, ki se dojijo, naj matere prenehajo dojit, preden vzamejo to zdravilo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Učinek epirubicina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni bil sistematično ocenjen.

Epirubicin lahko povzroča epizode navzeje in bruhanja, ki lahko začasno zmanjšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so bili opaženi in poročani med zdravljenjem z epirubicinom z naslednjimi pogostnostmi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
zelo redki ($< 1/10.000$),
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Več kot 10 % zdravljenih bolnikov lahko pričakuje, da bo prišlo do neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki so mielosupresija, gastrointestinalni neželeni učinki, anoreksija, alopecija in okužba.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba
	neznana	septični šok, sepsa, pljučnica
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	redki	akutna limfocitna levkemija, akutna mieloidna levkemija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	mielosupresija (levkocitopenija, granulocitopenija in nevtropenija, anemija in febrilna nevtropenija)
	občasni	trombocitopenija
	neznana	krvavitev in hipoksija tkiv kot posledica mielosupresije
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaksa (anafilaktične/anafilaktoidne reakcije s šokom ali brez njega, vključno s kožnim izpuščajem, pruritusom, vročino in mrzlico) alergične reakcije po intravazikalnem dajanju
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija, dehidracija
	redki	hiperurikemija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	redki	omotica
Očesne bolezni	neznana	konjunktivitis, keratitis
Srčne bolezni	redki	kongestivna srčna odpoved (dispneja, edem, povečanje jeter, ascites, pljučni edem, plevralni izliv, galopni ritem), kardiotsičnost (npr. abnormalnosti EKG, aritmije, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV-blok, krančni blok (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Žilne bolezni	pogosti	vročinski oblivi
	občasni	flebitis, tromboflebitis
	neznana	šok, tromboembolizem, vključno s pljučno embolijo
Bolezni prebavil	pogosti	mukozitis, ezofagitis, stomatitis, bruhanje, bruhanje, driska, katere posledica je lahko dehidracija, zmanjšan tek in bolečine v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija
	redki	koprivnica
	neznana	lokalna toksičnost, izpuščaji, srbečica, spremembe kože, eritem, rdečice, hiperpigmentacija kože in nohtov, fotosenzitivnost, hipersenzitivnost obsevane kože (reakcija priklica radiacije)
Bolezni sečil	zelo pogosti	rdeča barva urina 1–2 dni po dajanju
Motnje reprodukcije in dojk	redki	amenoreja, azoospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	eritem na mestu infuzije
	redki	slabo počutje, astenija, vročina, mrzlica
Preiskave	redki	spremembe ravni transaminaz
	neznana	asimptomatični padci v iztisni frakciji levega prekata
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	po intravezikalnem dajanju so opazili kemični, včasih hemoragični, cistitis (glejte poglavje 4.4)

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

sekundarna akutna mieloidna levkemija s predlevkemično fazo ali brez nje, pri bolnikih, zdravljenih z epirubicinom v kombinaciji z zdravili z delovanjem na novotvorbe, ki poškodujejo DNK.

Te levkemije imajo kratko (1–3 leta) latenco.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

visoke odmerke epirubicina so varno dajali večjemu številu nezdravljenih bolnikov z različnimi solidnimi tumorji in pri njih povzročili neželene učinke, ki so bili enaki, kot so opisani pri zdravljenju z običajnimi odmerki, razen hude reverzibilne nevtropenije (< 500 nevtrofilcev/mm³ < 7 dni), ki se je pojavila pri večini bolnikov. Hospitalizacija in podporno zdravljenje resnih infekcijskih zapletov pri visokih odmerkih sta bila potrebna samo pri nekaterih bolnikih.

Bolezni kože in podkožja:

alopecija, po navadi reverzibilna, se pojavi pri 60–90 % zdravljenih bolnikov; spremlja jo odsotnost rasti dlak na bradi pri moških.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

vnetje sluznic (mukozitis) – se lahko pojavi 5–10 dni po začetku zdravljenja in po navadi vključuje stomatitis s predeli bolečih erozij, razjed in krvavitev, večinoma vzdolž roba jezika in sluznice pod jezikom.

Lahko se pojavita lokalna bolečina in nekroza tkiva (ki sledi nenamernemu injiciranju v okolico vene).

Intravezikalna uporaba:

ker se samo majhna količina zdravilne učinkovine reabsorbira po intravezikalni vstavitvi, so resni sistemski neželeni odzivi na zdravilo in tudi alergične reakcije redki. Pogosto poročane so lokalne reakcije, kot sta pekoč občutek in pogosto uriniranje (polakisurija). Poročali so o občasnem bakterijskem ali kemičnem cistitisu (glejte poglavje 4.4). Neželeni odzivi na zdravila so večinoma reverzibilni.

4.9 Preveliko odmerjanje

Akuten prevelik odmerek epirubicina povzroči resno mielosupresijo (v 10–14 dneh; večinoma levkopenijo in trombocitopenijo), gastrointestinalne toksične učinke (večinoma mukozitis) in akutne srčne zaplete (v 24 urah). Latentne odpovedi srca so bile opažene pri antraciklinih več mesecev do let po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Bolnike je treba skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki srčne odpovedi, je treba bolnike zdraviti skladno s konvencionalnimi smernicami.

Zdravljenje:

Simptomatsko. Epirubicina ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe. Oznaka ATC: L01D B03

Epirubicin je citotoksičen aktiven antibiotik iz skupine antraciklinov.

Mehanizem delovanja epirubicina je povezan z njegovo sposobnostjo vezave na DNK. Študije celičnih kultur so pokazale hitro celično prodiranje, lokalizacijo v jedru in inhibicijo sinteze nukleinske kisline in mitoze. Dokazali so, da epirubicin deluje na številne eksperimentalne tumorje, vključno z levkemijami L1210 in P388, sarkomi SA180 (solidne in ascitične oblike), melanomom B16, karcinomom dojke, Lewisovim karcinomom pljuč in karcinomom kolona 38. Dokazano tudi deluje na človeške tumorje, ki so jih presadili golim mišim z odstranjenim priželjcem (melanom, karcinomi dojke, pljuč, prostate in jajčnikov).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z normalno funkcijo jeter in ledvic vrednosti zdravila v plazmi po intravenskem injiciranju 60-150 mg/m² sledijo tri-eksponentnemu vzorcu padanja z zelo hitro prvo fazo in počasno končno fazo in s povprečnim razpolovnim časom okrog 40 ur. Ti odmerki so znotraj mej farmakokinetične linearnosti tako po vrednostih plazemskega očistka kot tudi po metabolnih poteh. Med 60 in 120 mg/m² je farmakokinetika izrazito linearna, 150 mg/m² je na robu linearnosti odmerka. Glavni ugotovljeni presnovki so epirubicinol (13 - OH epirubicin) in glukuronidi epirubicina in epirubicinola.

V farmakokinetičnih študijah bolnikov s karcinomom mehurja in situ so plazemske vrednosti epirubicina po intravezikalnem vkapavanju značilno nizke (< 10 ng/ml). Zato ne moremo domnevati, da gre za pomembno sistemsko resorpcijo. Pri bolnikih z lezijami na sluznici mehurja (n.pr. tumor, cistitis, operacije) lahko pričakujemo višji odstotek resorpcije.

Epirubicin se od doksorubicina razlikuje po glukuronidaciji 4' - O in to utegne biti razlog za hitrejše odstranjevanje epirubicina iz telesa in njegovo zmanjšano toksičnost. Plazemske vrednosti glavnega presnovka, 13 - OH derivata (epirubicinol) so stalno nižje in skoraj paralelne nespremenjeni aktivni učinkovini.

Epirubicin se iz telesa izloča večinoma preko jeter. Visoke vrednosti plazemskega očistka (0,9 l/min) kažejo, da je to počasno odstranjevanje iz telesa posledica razširjene tkivne porazdelitve. Izločanje z urinom predstavlja približno 9 – 10 % danega odmerka v 48 urah.

Izločanje z žolčem predstavlja glavno pot odstranjevanja iz telesa, okrog 40 % danega odmerka so odkrili v žolču v 72 urah. Zdravilna učinkovina ne prehaja krvno-možganske pregrade.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po ponovljenih odmerkih epirubicina so bili tarčni organi pri podganah, zajcih in psih krvotvorni sistem, prebavila, ledvica, jetra in razmnoževalni organi. Epirubicin je bil pri podganah, zajcu in psih tudi kardiotoksičen.

Epirubicin je bil, tako kot drugi antraciklini, mutagen, genotoksičen in kancerogen pri podganah. Embriotoksičnost so opazili pri podganah ob klinično relevantnih odmerkih.

Pri podganah ali zajcih niso opazili nikakršnih malformacij, vendar je treba epirubicin, tako kot druge antracikline in citotoksične zdravilne učinkovine, obravnavati kot potencialno teratogeno zdravilo.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina (za prilagajanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Izogibati se je treba daljšemu stiku zdravila s kakršnokoli raztopino z alkalnim pH (vključno z raztopinami natrijevega bikarbonata); to bi lahko povzročilo hidrolizo (razpad) zdravilne učinkovine. Uporabljamo lahko samo topila, ki so podrobno opisana v poglavju 6.3.

Poročali so o fizikalni inkompatibilnosti zdravila s heparinom.

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Med uporabo:

Zdravilo Epimedac lahko v aseptičnih pogojih dalje redčimo s 5-odstotno raztopino glukoze ali z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida in ga dajemo v obliki intravenske infuzije. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 48 ur pri 25 °C ter v odsotnosti svetlobe.

Vendar pa je treba zdravilo z mikrobiološkega stališča takoj porabiti. Če ga ne porabimo takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in navadno niso daljši kot 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bilo zdravilo redčeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za shranjevanje po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz prozornega stekla tipa I z gumijastimi zamaški iz klorobutila, prevlečenega s fluoropolimerom, ki vsebujejo 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml ali 100 ml raztopine epirubicinijevega klorida 2 mg/ml.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Epimedac lahko dalje redčimo s 5-odstotno raztopino glukoze ali z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida in ga dajemo v obliki intravenske infuzije.

Za informacije o stabilnosti raztopin infuzije prosimo glejte poglavje 6.3.

Raztopina za injiciranje ne vsebuje sredstev za konzerviranje in neuporabljeno zdravilo iz viala takoj zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Smernice za varno ravnanje z zdravilom in odstranjevanje zdravil z delovanjem na novotvorbe:

1. Če je treba pripraviti raztopino za infundiranje, naj to stori usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih.
2. Priprava raztopine za infundiranje naj poteka v za to namenjenem aseptičnem prostoru.
3. Nositi je treba ustrezne zaščitne rokavice, očala, plašč in masko za enkratno uporabo.
4. Paziti morate, da zdravilo ne pride slučajno v stik z očmi. Če pride do stika z očmi, jih je treba izprati z veliko vode in/ali z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida. Nato pojdite na pregled k zdravniku.
5. V primeru stika s kožo temeljito sperite prizadeti predel kože z milom in vodo ali z raztopino natrijevega bikarbonata. Ne uporabljajte krtačke za kirurško umivanje, da ne boste popraskali kože. Po odstranitvi rokavic si vedno operite roke.
6. Če pride do razlitja ali puščanja, je potrebno izpiranje z razredčeno raztopino natrijevega hipoklorita (1 % klor), po možnosti z namakanjem, in nato še z vodo. Ves material za čiščenje je treba odstraniti kot je podrobno opisano spodaj.
7. Nosečnice ne smejo ravnati s citotoksičnimi pripravki.
8. Pri odstranjevanju predmetov (brizge, igle itd.), ki smo jih uporabili za rekonstitucijo in/ali redčenje citotoksičnih zdravil, je potrebno zagotoviti ustrezne previdnostne ukrepe. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
D-20354 Hamburg, Nemčija
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1510/08
5363-I-1511/08
5363-I-1512/08
5363-I-1513/08
5363-I-1514/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17.09.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.05.2010