

## 1. IME ZDRAVILA

Epirubicin Teva 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

- 1 viala s 5 ml raztopine vsebuje 10 mg epirubicinijevega klorida
- 1 viala z 10 ml raztopine vsebuje 20 mg epirubicinijevega klorida
- 1 viala s 25 ml raztopine vsebuje 50 mg epirubicinijevega klorida
- 1 viala s 75 ml raztopine vsebuje 150 mg epirubicinijevega klorida
- 1 viala s 100 ml raztopine vsebuje 200 mg epirubicinijevega klorida

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje ali infundiranje.

Bistra rdeča tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Epirubicin se uporablja pri zdravljenju karcinomov in sicer:

- raka dojke
- raka želodca

V obliki intravezikalnega dajanja se epirubicin uporablja pri zdravljenju:

- papilarnega prehodnoceličnega raka sečnika
- neinvazivnega (karcinoma in-situ) raka sečnika
- za preprečevanje ponovitve površinskega raka sečnika po transuretralni resekciji.

Zdravilo Epirubicin Teva se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi citostatiki.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Intravensko dajanje

Priporočeno je, da se rdeča raztopina, ki mora biti bistra in prosojna, injicira preko kanala intravenske infuzije fiziološke raztopine ali 50 mg/ml (5 %) glukoze v trajanju do 30 minut (odvisno od odmerka in volumna infuzije). Igla mora biti pravilno nameščena v žilo. Ta način zmanjša tveganje za nastanek tromboze in ekstravazacije, ki lahko povzroči hudo obliko celulitisa ali nekroze. V primeru ekstravazacije je treba dajanje nemudoma prekiniti. Pri injiciranju v majhne vene in večkratnem injiciranju v isto veno se lahko pojavi venska skleroza.

**Običajni odmerki (rak želodca)**

Če se epirubicinijev klorid uporablja v monoterapiji, je priporočen odmerek za odrasle 60–90 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Dati ga je treba v intravensko, v trajanju 3–5 minut. Odmerek se daje v enkratnem odmerku ali pa se ga daje 2-3 dni zaporedoma. Odmerek se ponovi v 21 dnevni intervalih.

Pri režimu odmerjanja je potrebno upoštevati krvno sliko bolnika.

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

**Kombinirana kemoterapija**

Če epirubicinijev klorid uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili proti tumorjem, morajo biti odmerki ustrezno zmanjšani. Običajni odmerek za rak želodca je 50 mg/m<sup>2</sup>.

**Veliki odmerki (rak dojke)**

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

Za zdravljenje z velikim odmerkom epirubicina je le-ta lahko apliciran kot intravenski bolus v trajanju 3–5 minut ali kot infuzija v trajanju do 30 minut.

Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojke s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, je priporočen odmerek epirubicinijevega klorida od 100 mg/m<sup>2</sup> (kot enojni odmerek 1. dan) do 120 mg/m<sup>2</sup> (v dveh razdeljenih odmerkih na 1. in 8. dan), vsake 3–4 tedne, v kombinaciji z intravenskim ciklofosfamidom in 5-fluorouracilom in peroralnim tamoksifenom.

Manjši odmerki (60–75 mg/m<sup>2</sup> za običajno zdravljenje in 105-120 mg/m<sup>2</sup> za zdravljenje z velikimi odmerki) so priporočljivi za bolnike, ki imajo okvarjen kostni mozeg zaradi prejšnjih kemoterapij ali radioterapije, zaradi starosti ali neoplastične infiltracije kostnega mozga. Skupni odmerek v enem ciklu se lahko razdeli na 2–3 zaporedne dni.

**Posebne skupine bolnikov**Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je priporočeno zmanjšanje odmerka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe epirubicina pri otrocih ni bila dokazana.

Poslabšano delovanje jeter

Ker se zdravilo izloča v glavnem preko jeter, mora biti odmerek pri bolnikih z okvarjeno funkcijo jeter zmanjšan kot je opisano spodaj, s čimer se izognemo povečanju skupne toksičnosti.

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

Poslabšano delovanje ledvic

Pri zmerni ledvični insuficienci odmerka ni potrebno zmanjšati, ker se preko ledvic izloči le manjši del epirubicina. Vendar je pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (serumski kreatinin > 450 µmol/l) priporočeno zmanjšanje odmerka.

**Odmerjanje - Intravezikalno dajanje**

Za navodila za redčenje zdravila pred dajanjem glejte tudi poglavje 6.6.

Epirubicin se lahko daje intravezikalno za zdravljenje površinskega raka sečnika, karcinoma in-situ in profilaktično za preprečitev ponovitve po transuretralni resekciji. Intravezikalno ga ne smemo dajati za zdravljenje invazivnih tumorjev, ki so prodrli sluznično opno mehurja; v takšnih situacijah je bolj primerno sistematsko zdravljenje ali kirurški poseg.

Uporabljajo se različni režimi odmerjanja; spodaj navedeni lahko služijo za orientacijo:

Za zdravljenje papilarnega prehodnoceličnega raka sečnega mehurja je priporočljivo tedensko vkapavanje 50 mg/50 ml (razredčeno s fiziološko raztopino ali sterilno vodo) v sečni mehur, 8 tednov zaporedoma. V primeru lokalne toksičnosti (kemični cistitis) priporočamo zmanjšanje odmerka na 30 mg/50 ml.

Karcinom in-situ: do 80 mg/50 ml (glede na to, kako posameznik zdravilo prenaša)

Za preprečevanje lokalne ponovitve po transuretralni resekciji površinskih tumorjev priporočamo enkrat tedensko dajanje 50 mg/50 ml za obdobje 4 tednov, nato pa 11 mesečnih vkapanj z enakimi odmerki.

**Tabela za razredčenje raztopine za vkapavanje v mehur**

Potrebni odmerek epirubicinijevega klorida	Volumen 2 mg/ml injekcije epirubicinijevega klorida	Volumen razredčevalne sterilne vode za injiciranje ali 9 mg/ml (0,9 %) sterilne solnice	Skupen volumen raztopine 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

Raztopino je potrebno pustiti v mehurju 1–2 uri. Bolnik 12 ur pred posegom ne sme zaužiti nobene tekočine, da urin ne bi preveč razredčil zdravila. Bolnika je potrebno vsake toliko časa obrniti, po končanem posegu pa mu je treba naročiti, naj z uriniranjem izprazni mehur.

### Način uporabe

Epirubicin je namenjen samo za intravensko ali intravezikalno dajanje.

Epirubicin se ne sme dajati subkutano ali intramuskulamo.

Za intravezikalno uporabo je potrebno zdravilo razredčiti (glejte poglavje 6.6).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge antracikline ali antracendione.

#### Dojenje

*Intravensko dajanje pri bolnikih:*

- s persistentno mielosupresijo,
- s hudo motnjo v delovanju jeter,
- s hudo miokardno insuficienco (vključno s 4. stopnjo mišičnega popuščanja srca, akutnim srčnim napadom in predhodnim srčnim napadom, ki je povzročil 3. in 4. stopnjo mišičnega popuščanja srca, akutnimi vnetnimi srčnimi boleznimi),
- z nedavnim miokardnim infarktom,
- z nestabilno angino pektoris,
- s kardiomiopatijo,
- s hudimi aritmijami,
- z akutnimi sistemskimi okužbami,

- predhodno zdravljenih z največjimi kumulativnimi odmerki epirubicinijevega klorida in/ali drugih antraciklinov ali antracendonov (glejte poglavje 4.4).

*Intravezikularno dajanje pri bolnikih:*

- z okužbami sečil,
- vnetjem sečnega mehurja,
- s hematurijo,
- z invazivnimi tumorji, ki so predrli mehur,
- s težavami pri vstavljanju katetra,
- z velikim volumnom rezidualnega urina,
- s skrčenim sečnim mehurjem.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

**Splošno** – Zdravilo Epirubicin Teva se sme uporabljati le pri bolnikih, ki so pod strogim nadzorom zdravnika, ki je specializiran za uporabo citotoksične terapije.

Epirubicina se ne sme dati subkutano ali intramuskularno.

Začetno zdravljenje zahteva natančno spremljanje nivoja izhodiščnih vrednosti različnih laboratorijskih parametrov in delovanja srca.

Če je epirubicin apliciran kot kontinuirana infuzija, je priporočljivo, da ga dajemo preko centralnega venskega katetra.

Bolniki, pri katerih je prisotna akutna toksičnost (kot npr. stomatitis, mukozitis, nevtropenija, trombocitopenija ali splošne okužbe) zaradi predhodnega zdravljenja s citotoksičnimi učinkovinami, si morajo dovolj opomoči pred pričetkom zdravljenja z epirubicinom.

Čeprav so neželeni učinki zdravljenja z velikimi odmerki epirubicinijevega klorida (npr.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> vsake 3 do 4 tedne) običajno podobni tistim pri zdravljenju z običajnimi odmerki ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> vsake 3 do 4 tedne), so nevtropenija in stomatitis/mukozitis lahko hujši. Pri zdravljenju z velikimi odmerki epirubicinijevega klorida je potrebna posebna previdnost zaradi možnosti pojava kliničnih zapletov zaradi močne mielosupresije.

**Srčna funkcija** – Pri zdravljenju z antraciklini je prisotno tveganje za pojav kardiotoksičnosti, ki se lahko pokaže zgodaj (t.j. akutni dogodki) ali pozno (t.j. zapozneli dogodki). Povezana je s trajnim znižanjem napetosti QRS kompleksa, s podaljšanjem sistoličnega intervala (PEP/LVET) nad normalne meje in z zmanjšanjem iztisne frakcije levega prekata. Zgodnja klinična diagnoza srčnega popuščanja, ki ga povzročijo citostatiki, je ključnega pomena za uspešno zdravljenje z digitalisom, diuretiki, perifernimi vazodilatorji, dieto z nizko vsebnostjo natrija in zadostno količino počitka. Zato je zelo pomembno spremljanje delovanja srca pri bolnikih, ki prejemajo epirubicin; priporoča se ocenjevanje delovanja srca z neinvazivnimi tehnikami.

*Zgodnji (t.j. akutni) dogodki.* Zgodnja kardiotoksičnost epirubicina se pojavi predvsem v obliki sinusne tahikardije in/ali nepravilnosti v zapisih elektrokardiograma (EKG), kot so nespecifične spremembe ST-T valov. Poročali so tudi o pojavu tahiaritmij, vključno z prezgodnjimi ventrikularnimi kontrakcijami, ventrikularno tahikardijo in bradikardijo, kot tudi atrioventrikularnim in levokračnim blokom. Ti neželeni učinki običajno niso napoved kasnejšega razvoja pozne kardiotoksičnosti, so redko klinično pomembni ter običajno niso razlog za prekinitvev zdravljenja z epirubicinom.

*Pozni (zapozneli) dogodki.* Zapoznela kardiotoksičnost se običajno razvije pozno v času zdravljenja z epirubicinom ali 2 do 3 mesece po zaključku zdravljenja. Poročali pa so tudi o še kasnejšem pojavu bolezni (več mesecev do več let po zaključku zdravljenja). Zapoznela kardiomiopatija se kaže v obliki zmanjšane iztisne frakcije levega prekata (LVEF) in/ali znakov oziroma simptomov kongestivnega

popuščanja srca (KPS), kot so dispneja, pljučni edem, »odvisni«edem, kardiomegalija in hepatomegalija, oligurija, ascites, plevralni izliv in galopni ritem. Življenjsko nevarno kongestivno popuščanje srca je najbolj huda oblika kardiomiopatije, ki jo povzročijo antraciklini in predstavlja kumulativno od odmerka odvisno toksičnost zdravila.

Tveganje za pojav kongestivnega popuščanja srca se hitro poveča ob povečevanju skupnega kumulativnega odmerka epirubicinijevega klorida, ki presega 900 mg/m<sup>2</sup> ali ob manjšem kumulativnem odmerku pri bolnikih, ki so prejeli obsevanje mediastinalnega predela; če želimo preseči ta kumulativni odmerek, je potrebno biti posebno previden (glejte poglavje 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z epirubicinom je potrebno oceniti srčno funkcijo ter jo v času zdravljenja spremljati (in sicer s pomočjo EKG, z ehokardiografijo ali nuklearno izmero iztisne frakcije (s pomočjo radionuklidne angiografije)), da bi čim bolj zmanjšali tveganje za hudo okvaro srca. Tveganje lahko zmanjšamo z rednim spremljanjem iztisne frakcije levega prekata med zdravljenjem in s takojšnjo prekinitvijo dajanja epirubicina ob prvem znaku zmanjšanja funkcije. Ustrezna kvantitativna metoda za ponovno oceno srčne funkcije (ovrednotenje LVEF) vključuje večvhodno radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo (ECHO). Priporočljiva je ugotovitev izhodiščnih vrednosti delovanja srca s testi EKG in MUGA ali ECHO, predvsem pri bolnikih s povečanimi dejavniki tveganja za kardiotoksičnost. Potrebno je ponavljanje MUGA ali ECHO testov za določitev LVEF, predvsem pri večjih, kumulativnih odmerkih antraciklina. Metoda, ki jo uporabljamo za oceno, naj bo ves čas spremljanja bolnika ista.

Pri preseganju kumulativnega odmerka 900 mg/m<sup>2</sup> epirubicinijevega klorida, je potrebna velika previdnost, in sicer zaradi tveganja za pojav kardiomiopatije.

Dejavniki tveganja za srčno toksičnost vključujejo tudi aktivno ali mirujočo srčnožilno bolezen, predhodno ali sočasno obsevanje mediastinalnega/perikardialnega prostora, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni ter sočasno uporabo drugih zdravil, ki zavirajo srčno kontrakcijo ali kardiotoksičnih zdravil (npr. trastuzumab) s povečanim tveganjem pri starejših (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s trastuzumabom ali s kombinacijo z antraciklini kot je epirubicin, se je pojavilo srčno popuščanje (New York Heart Association [NYHA], razred II-IV). Lahko je zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtjo.

Trastuzumaba in antraciklinov, kot je epirubicin, se trenutno ne sme uporabljati v kombinaciji, razen v dobro kontroliranih kliničnih preskušanjih s spremljanjem srčne funkcije. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z antraciklini prav tako obstaja tveganje za kardiotoksičnost povezano z zdravljenjem s trastuzumabom, vendar je tveganje manjše kot pri sočasni uporabi trastuzumaba in antraciklinov.

Ugotovljeni razpolovni čas trastuzumaba je spremenljiv. Trastuzumab je lahko v krvnem obtoku prisoten do 7 mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri bolnikih, ki po prenehanju zdravljenja s trastuzumabom prejema antracikline kot je epirubicin, lahko obstaja večje tveganje za kardiotoksičnost. Če je možno, se je treba po prenehanju zdravljenja s trastuzumabom do 7 mesecev izogibati zdravljenju z antraciklini. Če bolnika zdravimo z antraciklini kot je epirubicin, je treba skrbno spremljati njegovo srčno funkcijo.

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

Spremljanje srčne funkcije mora biti še posebej skrbno pri bolnikih, ki prejema velike kumulativne odmerke zdravila in tistih pri katerih so prisotni dejavniki tveganja. Starejši bolniki, otroci in bolniki s srčnimi boleznimi v anamnezi so ravno tako izpostavljeni večjemu tveganju za kardiotoksičnost. Vendar pa se kardiotoksičnost zaradi epirubicina lahko pojavi tudi pri manjših kumulativnih odmerkih zdravila, ne glede na to, če so prisotni dejavniki tveganja za srce.

Poročali so o občasnih kardiotoksičnih dogodkih pri plodu in/ali novorojenčku, vključno s smrtjo ploda, po izpostavljenosti epirubicinu *in utero* (glejte poglavje 4.6).

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

**Hematološka toksičnost** – Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi epirubicin povzroči depresijo kostnega mozga. Hematološke preiskave so potrebne pred in med vsakim ciklom terapije z epirubicinom, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Hematološka toksičnost epirubicina se najpogosteje kaže v obliki od odmerka odvisne, reverzibilne levkopenije in/ali granulocitopenije (nevtropenije), in je tudi najbolj pogosta akutna toksičnost tega zdravila, ki omejuje odmerke. Levkopenija in nevtropenija sta običajno hujši pri zdravljenju z velikimi odmerki; najnižjo točko v večini primerov dosežeta med 10. in 14. dnevom po dajanju. Stanje je običajno prehodno, saj se vrednosti belih krvnih celic/nevtrofilcev običajno normalizirajo v 21 dneh po dajanju. Pojavi se lahko tudi trombocitopenija. Klinične posledice hude depresije kostnega mozga vključujejo povišano telesno temperaturo, okužbo, sepsa/septikemijo, septični šok, krvavitve, hipoksijo tkiva ali smrt.

**Sekundarna levkemija** – O pojavu sekundarne levkemije, s pred-levkemično fazo ali brez, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z antraciklini, vključno z epirubicinom. Sekundarna levkemija je bolj pogosta pri zdravljenju s temi zdravili v kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNK, v kombinaciji z obsevanjem, kadar so bili bolniki predhodno močno izpostavljeni citotoksičnim zdravilom ali kadar so bili odmerki antraciklinov stopnjevani. Latentna doba tovrstnih levkemij je lahko od 1 leta do 3 let (glejte poglavje 5.1).

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

**Delovanje jeter** – Epirubicin se primarno izloča prek hepatobiliarnega sistema. Zato je potrebno pred zdravljenjem in ponovno med zdravljenjem oceniti serumske vrednosti skupnega bilirubina, alkalne fosfataze, ALT in AST. Pri bolnikih s povišano ravno bilirubina ali AST se lahko očistek zdravila upočasnijo, kar lahko povzroči povečanje splošne toksičnosti. Pri teh bolnikih se svetuje zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Bolniki s hudo okvaro delovanja jeter epirubicina ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.3).

**Delovanje ledvic** – Potrebno je spremljanje ravni serumskega kreatinina pred in med zdravljenjem. Pri bolnikih s serumskim kreatininom  $> 5$  mg/dl je potrebno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

**Spremembe na mestu injiciranja** – Fleboskleroza se lahko pojavi zaradi injiciranja v majhne vene ali ponavljajočih se dajanj v isto veno. Upoštevanje navodil za dajanje bo zmanjšalo tveganje za pojav flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2).

**Ekstravazacija** – Ekstravazacija epirubicina pri intravenskem dajanju povzroča lokalizirano bolečino, hude lezije tkiva (mehurjavost, hud celulitis) in nekrozo tkiva. V primeru, da se med intravenskim dajanjem epirubicina pojavijo simptomi ekstravazacije, je potrebno dajanje zdravila nemudoma prekiniti. Neželeni učinek ekstravazacije antraciklinov lahko preprečimo ali ublažimo s takojšnjim specifičnim zdravljenjem npr. z deksrazoksanom (glejte navodilo za uporabo za zadevno zdravilo). Bolnikovo bolečino se lahko lajša s hlajenjem mesta dajanja in vzdrževanjem hlajenja, uporabo hialuronske kisline in dimetilsulfoksida (DMSO). Bolnika je potrebno nato skrbno spremljati, saj se nekroza lahko pojavi več tednov po ekstravazaciji. Če je potrebno, se za možnost odstranitve tkiva obrnite na plastičnega kirurga.

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

**Sindrom tumorske lize** - Epirubicin lahko povzroči hiperurikemijo zaradi obsežnega purinskega katabolizma, ki spremlja povečano lizo neoplastičnih celic, ki jo povzroča zdravilo (sindrom tumorske lize). Zato je potrebno po začetnem zdravljenju oceniti ravni sečne kisline v krvi, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina. Hidracija, urinska alkalizacija in profilaksa z alopurinolom za preprečevanje hiperurikemije lahko minimalizirajo možne komplikacije sindroma tumorske lize.

**Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe** – Pri bolnikih s kompromitiranim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtskih učinkovin, vključno z epirubicinom, lahko cepljenje z živimi ali živimi-oslavljenimi cepivi povzroči resne ali usodne okužbe (glejte poglavje 4.5). Cepljenju z živimi cepivi se je pri bolnikih zdravljenih z epirubicinom potrebno izogibati. Uporabimo lahko mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar je lahko odziv nanje zmanjšan.

**Reproduktivni sistem:** Epirubicin lahko povzroči genotoksičnost. Moški in ženske, ki se zdravijo z epirubicinom, morajo poskrbeti za učinkovito kontracepcijo. Bolnikom, ki bi po končanem zdravljenju želeli imeti otroke, se priporoča genetsko svetovanje, če je potrebno in na voljo (glejte tudi poglavje 4.6).

### **Dodatna opozorila in previdnosti ukrepi za druge načine aplikacije zdravila**

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

**Intraarterijska aplikacija**– Intraarterijska aplikacija epirubicina (transkatetrška arterijska embolizacija za lokalizirano ali regionalno zdravljenje primarnega hepatocelularnega karcinoma ali jetrnih metastaz) lahko povzroči (poleg sistemske toksičnosti, ki je kvalitativno podobna tisti, ki je bila opažena po intravenski aplikaciji epirubicina) lokalizirane ali regionalne dogodke, ki vključujejo razjede želodca in dvanajstnika (verjetno zaradi refluksa zdravila v želodčno arterijo) in zoženje žolčevodov zaradi sklerozirajočega holangitisa, ki ga povzroči zdravilo. Ta način aplikacije lahko povzroči široko razširjeno nekrozo perfundiranega tkiva.

### **Pomožne snovi z znanim učinkom**

#### ***Natrij***

To zdravilo vsebuje 18 mg natrija na 5 ml vialo, kar je enako 0,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 35 mg natrija na 10 ml vialo, kar je enako 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 89 mg natrija na 25 ml vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 266 mg natrija na 75 ml vialo, kar je enako 13,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 354 mg natrija na 100 ml vialo, kar je enako 17,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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

Epirubicin se večinoma uporablja v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili. Pojavi se lahko aditivna toksičnost, predvsem pri učinkih na kostni mozeg/hematoloških učinkih in gastrointestinalnih učinkih (glejte poglavje 4.4). Uporaba epirubicina v kombinacijski kemoterapiji z drugimi potencialno kardiotoksičnimi zdravili (npr. 5-fluorouracilom, ciklofosfamidom, cisplatinom, taksani), sočasna (ali predhodna) radioterapija mediastinalnega področja, kot tudi sočasna uporaba drugih kardioaktivnih snovi (npr. zaviralcev kalcijevih kanalčkov) zahteva spremljanje srčne funkcije tekom zdravljenja.

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

Antraciklinov, vključno z epirubicinom, se ne sme dajati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi učinkovinami, razen v primeru, če se natančno spremlja bolnikova srčna funkcija. Pri bolnikih, ki prejemajo antracikline po tem, ko so prenehali prejemati druge kardiotoksične učinkovine, predvsem takšne z dolgim razpolovnim časom, kot je trastuzumab, tudi lahko obstaja večja nevarnost, da pride do kardiotoksičnosti. Razpolovni čas trastuzumaba je spremenljiv in lahko ostane v krvnem obtoku do 7 mesecev. Zato se je treba izogibati zdravljenju, ki temelji na antraciklinih, do 7 mesecev po prenehanju zdravljenja z trastuzumabom, če je mogoče. Če se antraciklini uporabljajo pred tem, se priporoča skrbno spremljanje srčne funkcije.

Pri bolnikih, ki prejemajo epirubicin, se je potrebno izogibati cepljenju z živimi cepivi. Uporablja se lahko mrtvo ali inaktivirano cepivo, vendar je lahko odziv na takšna cepiva zmanjšan.

Cimetidin 400 mg dvakrat na dan, dan pred epirubicinijevim kloridom 100 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, je povzročil 50 % povečanje AUC epirubicina in 41 % povečanje AUC epirubicinola (pri slednjem  $p < 0,05$ ). AUC 7-deoksi-doksorubicinol aglikona in jetrni pretok krvi nista bila zmanjšana, tako da zmanjšana aktivnost citokroma P-450 ne pojasnjuje rezultatov.

Med zdravljenjem z epirubicinom je potrebno ukiniti dajanje cimetidina.

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

Sočasno dajanje paklitaksela ali docetaksela ni vplivalo na farmakokinetiko epirubicina, če je bil epirubicin dan pred taksanom.

Ta kombinacija se lahko uporabi pri postopni uporabi teh dveh učinkovin. Med infuzijo epirubicina in infuzijo paklitaksela mora miniti vsaj 24 ur.

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

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

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

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

Upoštevati je potrebno možnost izrazite motnje hematopoeze pri (predhodnem) zdravljenju z zdravili, ki vplivajo na kostni mozeg (tj. citostatiki, sulfonamidi, kloramfenikol, difenilhidantoin, derivat amidopirina, antiretrovirusne učinkovine).

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo antraciklina in deksrazoksana se lahko pojavi zvečana mielosupresija.

### ***Pediatrična populacija***

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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

### **Nosečnost**

Podatki o uporabi epirubicina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Epirubicin Teva se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z epirubicinom.

Izogibati se je treba uporabi epirubicina v 1. trimesečju. Razpoložljivi podatki pri ljudeh ne dokazujejo prisotnosti ali odsotnosti večjih prirojenih okvar in spontanih splavov, povezanih z uporabo epirubicina v 2. in 3. trimesečju.

Občasno so poročali o prehodni ventrikularni hipokineziji ploda in/ali novorojenčka, prehodnem zvišanju vrednosti srčnih encimov in smrti ploda zaradi domnevne kardiotoksičnosti, povzročene z antraciklini, po *in utero* izpostavljenosti epirubicinu v 2. in/ali 3. trimesečju (glejte poglavje 4.4). Nadzorovati je treba plod in/ali novorojenčka glede kardiotoksičnosti in opraviti testiranja v skladu s standardi oskrbe.

### **Dojenje**

Ni znano, če se epirubicin izloča v materino mleko pri ljudeh. Ker se veliko zdravil, vključno z drugimi antraciklini, izloča v materino mleko pri ljudeh in zaradi možnosti resnih neželenih reakcij pri dojenčkih zaradi epirubicina je treba doječim materam svetovati, naj med zdravljenjem z epirubicinom in še vsaj 7 dni po zadnjem odmerku ne dojijo.

### **Plodnost**

Epirubicin lahko povzroči kromosomske poškodbe človeških semenčic. Moški, ki se zdravijo z epirubicinom, se morajo posvetovati o shranjevanju sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti, ki jo povzroči zdravljenje.

Epirubicin lahko povzroči amenorejo ali prezgodnjo menopavzo pri ženskah pred menopavzo.

### **Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah**

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne zanosijo in naj med zdravljenjem ter vsaj 6,5 meseca po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode.

Moškim, ki se zdravijo z epirubicinom, je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 3,5 meseca po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Učinki epirubicina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bili sistemsko raziskani.

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

## **4.8 Neželeni učinki**

Pri zdravljenju z epirubicinom so opazili in poročajo o sledečih neželenih učinkih, ki se pojavljajo s sledečo pogostostjo: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $\leq 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

<b>Vrsta organskega sistema</b>	<b>Pogostost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Infekcijske in</b>	Zelo pogosti	Okužbe, konjunktivitis

<b>parazitske bolezni</b>	Občasni	Sepsa*, pljučnica*
	Neznana	Septični šok <sup>a</sup> , celulitis <sup>b</sup>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</b>	Občasni	Akutna limfoblastna levkemija, akutna mieloična levkemija <sup>c</sup>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	Zelo pogosti	Mielosupresija (levkopenija, granulocitopenija in nevtropenija, anemija, trombocitopenija in febrilna nevtropenija)
	Neznana	Krvavitve in pomanjkanje kisika v tkivih kot posledica mielosupresije.
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	Redki	Anafilaksa* <sup>d</sup>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	Pogosti	Anoreksija, dehidracija*
	Redki	Hiperurikemija* (glejte poglavje 4.4 )
<b>Bolezni živčevja</b>	Redki	Omotičnost
	Neznana	Periferna nevropatija <sup>e</sup> , glavobol
<b>Očesne bolezni</b>	Zelo pogosti	Keratitis
<b>Srčne bolezni</b>	Pogosti	Kongestivno popuščanje srca (dispneja, edem, hepatomegalija, ascites, pljučni edem, plevralne efuzije, galopni ritem), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV blok, kračni blok
	Redki	Kardiotoksičnost (npr. nepravilnosti na EKG, aritmije, kardiomiopatija)
<b>Žilne bolezni</b>	Zelo pogosti	Vročinski oblivi, flebitis*
	Pogosti	Krvavitve*, zardevanje*
	Občasni	Embolija*, arterijska embolija*, tromboflebitis*
	Neznana	Šok*
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	Občasni	Pljučna embolija* <sup>f</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	Zelo pogosti	Navzea in bruhanje <sup>g</sup> , stomatitis, mukozitis <sup>h</sup> , driska <sup>i</sup>
	Pogosti	Gastrointestinalna bolečina*, gastrointestinalna erozija*, ezofagitis, gastrointestinalni ulkus*
	Občasni	Gastrointestinalna krvavitev*

	Neznana	Nelagodje v trebuhu, erozija membrane ustne sluznice, razjede v ustih, bolečina v ustih, občutek pekoče sluznice, krvavitev v ustih (hemoragija) in bukalna pigmentacija*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Zelo pogosti	Alopecija <sup>j</sup> , toksičnost za kožo
	Pogosti	Izpuščaj/pruritus, pigmentacija nohtov*, kožna bolezen, hiperpigmentacija kože*
	Občasni	Urtikarija*, eritem*
	Neznana	Fotosenzitivnostne reakcije*
<b>Bolezni sečil</b>	Zelo pogosti	Kromaturija* <sup>k</sup>
	Neznana	Proteinurija <sup>l</sup>
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	Zelo pogosti	Amenoreja
	Redki	Azoospermija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Zelo pogosti	Splošno slabo počutje, pireksija*
	Pogosti	Eritem na mestu infuzije, mrzlica*
	Občasni	Astenija
	Redki	Hiperpireksija
	Neznana	Lokalna bolečina, nekroza tkiva, fleboskleroza <sup>m</sup>
<b>Preiskave</b>	Zelo pogosti	Nenormalne vrednosti transaminaze
	Pogosti	Zmanjšanje iztisne frakcije
<b>Poškodbe, zastrupitev in proceduralni zapleti</b>	Zelo pogosti	Kemični cistitis* <sup>#</sup> (včasih s krvavitvijo)
	Neznana	Preobčutljivost kože, ki je bila izpostavljena radiaciji (»radiation recall reaction«)*

\* neželeni učinki ugotovljeni v obdobju trženja

<sup>#</sup> po intravezikalni aplikaciji (glejte poglavje 4.4)

<sup>a</sup> se lahko pojavi kot posledica mielosupresije

<sup>b</sup> npr. hude lezije tkiva

<sup>c</sup> s predlevkemično fazo ali brez nje pri bolnikih, zdravljenih z epirubicinom v kombinaciji z antineoplastiki, ki poškodujejo DNK. Te levkemije imajo kratko (1-3 leta) latenco.

<sup>d</sup> anafilaktične/anafilaktoidne reakcije s šokom ali brez njega, vključno s kožnim izpuščajem, pruritusom, povišano telesno temperaturo in mrzlico

<sup>e</sup> pri velikih odmerkih

<sup>f</sup> v posameznih primerih s smrtnim izidom

<sup>g</sup> se pogosto pojavita v prvih 24 urah (pri skoraj vseh bolnikih)

<sup>h</sup> se lahko pojavi 5 do 10 dni po začetku zdravljenja

<sup>i</sup> kar lahko povzroči dehidracijo

<sup>j</sup> pri 60-90 % zdravljenih bolnikov. Vključuje zmanjšano rast brade pri moških. Alopecija je odvisna od odmerka in je v večini primerov reverzibilna.

<sup>k</sup> rdeče obarvanje urina 1 do 2 dni po uporabi

<sup>l</sup> pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z velikimi odmerki

<sup>m</sup> po nenamernem paravenskem injiciranju

### *Intravezikalno dajanje*

Ker se po intravezikalnem dajanju reabsorbira le majhna količina aktivne učinkovine, so hudi sistemski neželeni učinki na zdravilo kot tudi alergične reakcije redki. Pogosto poročajo o lokalnih reakcijah, kot je pekoč občutek in pogosto mokrenje (polakisurija). Poročali so tudi o bakterijskem ali kemičnem cistitisu (glejte poglavje 4.4). Ti neželeni učinki 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Akutno preveliko odmerjanje epirubicina povzroči hudo mielosupresijo (večinoma levkopenijo in trombocitopenijo), gastrointestinalne toksične učinke (večinoma mukozitis) in akutne srčne zaplete. Med tem časom je potrebna transfuzija krvi in izolacija v sterilni sobi.

Pri uporabi antraciklinov poročajo tudi o latentnem srčnem odpovedovanju od več mesecev do let po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Bolnike je potrebno skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki srčnega odpovedovanja, je potrebno bolnike zdraviti v skladu s konvencionalnimi smernicami.

#### Zdravljenje

Simptomatično. Epirubicina ne moremo odstraniti z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antraciklini in sorodne učinkovine.

Oznaka ATC: L01DB03

Mehanizem delovanja epirubicina je povezan s sposobnostjo zdravila, da tvori komplekse z DNK. Študije celičnih kultur so pokazale, da epirubicin hitro prehaja v celico in se tam nahaja v jedru, kjer inhibira sintezo nukleinskih kislin in mitozo. Epirubicin se je izkazal za učinkovitega pri številnih eksperimentalnih tumorjih, vključno z levkemijami L 1210 in P 388, sarkomi SA 180 (čvrsti in ascitični), melanom B 16, karcinom dojke, Lewisov pljučni karcinom in karcinom kolona 38. Zdravilo je pokazalo aktivnost tudi proti humanemu tumorju, presajenemu v atimične gole miši (melanom, raki dojke, pljuč, prostate in jajčnikov).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic so nivoji epirubicina v plazmi po intravenskem dajanju 60–150 mg/m<sup>2</sup> epirubicinijevega klorida v obliki trieksponentne padajoče krivulje, z zelo hitro prvo fazo in počasno končno fazo. Povprečen razpolovni čas je okoli 40 ur. Odmerki so v okvirih farmakokinetične linearnosti, tako glede plazemskega očistka kot presnove. Študije porazdelitve na podganah so pokazale, da epirubicin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Visok očistek plazme (0,9 l/min) kaže na to, da je vzrok počasnega izločanja velik volumen porazdelitve.

**Biotransformacija**

Najpomembnejši identificirani presnovki so epirubicinol (13-OH epirubicin), glukuronidi epirubicina in epirubicinola.

Epirubicin se loči od doksorubicina po 4'-O-glukuronidaciji, kar razloži hitrejšo eliminacijo epirubicina in njegovo zmanjšano toksičnost. Plazemske ravni najpomembnejšega presnovka epirubicinola so vedno nižje od nespremenjene učinkovine in potekajo skoraj vzporedno.

**Izločanje**

Približno 9–10 % danega odmerka se izloči preko urina v 48 urah. Epirubicin se v glavnem izloča preko jeter; približno 40 % odmerka se nahaja v žolču v približno 72 urah. Motnja delovanja jetrne funkcije povzroča višje ravni v plazmi in potrebuje prilagoditev odmerka.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Po ponavljajočih odmerkih epirubicina pri podganah, kuncih in psih so bili tarčni organi hemolifopoetični sistem, gastrointestinalni trakt, ledvice, jetra in reproduktivni organi. Epirubicin je bil tudi kardiotoksičen pri podganah, kuncih in psih.

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

Peri/postnatalne študije pri podganah so pokazale škodljive učinke na naraščaj pri kliničnih odmerkih. Ni znano, če se epirubicin izloča v materino mleko.

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

Študije na živalih kažejo, da ima epirubicin bolj ugoden terapevtski indeks in manjšo kardiotoksičnost kot doksorubicin.

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

**6. FARMACEVTSKI PODATKI****6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
klorovodikova kislina, za uravnavanje pH  
voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Izogibati se je treba dolgotrajnemu stiku z alkalnimi raztopinami, ker lahko to povzroči hidrolizo. Zdravila Epirubicin Teva ne smemo mešati s heparinom zaradi možnosti nastanka precipitativ.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, z izjemo zdravil, omenjenih v poglavju 6.6.

**6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Zdravilo Epirubicin Teva lahko razredčimo z 9 mg/ml (0,9 %) NaCl ali 50 mg/ml (5 %) glukozo in ga damo intravensko. Za intravezikalno dajanje mora biti zdravilo razredčeno z 9 mg/ml (0,9 %) NaCl ali sterilno vodo.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta prikazani spodaj:

<b>Viaflo (ne-PVC) vrečka</b>	<b>Hladilnik 2 °C - 8 °C</b>	<b>Sobna temperatura 15 °C- 25 °C, sobna svetloba</b>
9 mg/ml (0,9%) NaCl za injiciranje	28 dni	14 dni
50 mg/ml (5%) glukoza za injiciranje	28 dni	28 dni
<b>Polipropilenska brizga</b>		
<b>Polipropilenska brizga</b>	<b>Hladilnik 2 °C- 8 °C</b>	<b>Sobna temperatura 15 °C- 25 °C, sobna svetloba</b>
9 mg/ml (0,9%) NaCl za injiciranje	28 dni	14 dni
voda za injiciranje	28 dni	7 dni
nerazredčeno	28 dni	14 dni

Z mikrobiološkega vidika je potrebno zdravilo takoj uporabiti. Če se ga ne uporabi takoj, sta čas shranjevanja odprtega zdravila in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno niso daljša od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

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

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).  
Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.  
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila in za shranjevanje po odprtju glejte poglavje 6.3.

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

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Epirubicin Teva 2 mg/ml je na voljo v brezbarvnih steklenih vialah tipa 1 z zamaškom iz bromobutilne gume, aluminijasto zaporko in natičnim pokrovom, v pakiranjih s po 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml in 100 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Pripravo raztopine za infundiranje lahko opravi le izurjeno osebje v aseptičnih pogojih.

Priprava raztopine za infundiranje mora biti opravljena v za to določenem aseptičnem prostoru.

Osebje, ki rokuje z zdravilom Epirubicin Teva, mora nositi zaščitne rokavice, očala in masko.

Zdravilo Epirubicin Teva lahko razredčimo z 9 mg/ml (0,9 %) NaCl ali 50 mg/ml ( 5 %) glukozo in ga damo intravensko. Raztopina mora biti pripravljena neposredno pred uporabo.

Za intravezikalno dajanje mora biti zdravilo razredčeno z 9 mg/ml (0,9 %) NaCl ali sterilno vodo. Koncentracija razredčene tekočine mora biti 0,6–1,6 mg/ml.

Zdravilo Epirubicin Teva ne vsebuje konzervansov in je tako primerno le za enkratno uporabo. Po uporabi je potrebno neuporabljeno zdravilo uničiti v skladu s pravili za citostatične snovi. Glejte tudi poglavje »Odstranjevanje«.

Inaktivacija politega ali puščajočega zdravila se doseže z 10 mg/ml (1 %) raztopino natrijevega hipoklorita ali enostavno s fosfatnim pufrom (pH >8), dokler se raztopina ne razbarva. Vsa čistilna sredstva je potrebno odstraniti v skladu z navodili iz poglavja »Odstranjevanje«.

Nosečnice ne smejo priti v kontakt s citostatičnimi snovmi.

Izločke in bruhanje je potrebno odstraniti previdno.

Poškodovano vialo je potrebno obravnavati kot nevaren odpadek. Nevarni odpadki morajo biti shranjeni v primernih in posebej označenih posodah za odpadke. Glejte poglavje »Odstranjevanje«.

### **Odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo, vsi materiali, uporabljeni pri pripravi in dajanju, ali ki so prišli v stik z epirubicinjevim kloridom na kakršenkoli način, morajo biti odstranjeni v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/00556/001-005

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

Datum prve odobritve: 07.07.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 29.08.2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

03.11.2022