

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Epirubicin Ebewe 2 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 1,88 mg epirubicina.

Pomožna snov z znanim učinkom: en ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 3,5 mg natrija (0,15 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje
Bistra raztopina rdeče barve brez oborine.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Epirubicin se uporablja za zdravljenje raka dojke, učinkovit je pri zdravljenju limfomov, levkemij, raka želodca, pljuč, jajčnikov, hormonsko neodvisnem raku prostate in sarkomih mehkih tkiv.

Intravezikalno zdravljenje z epirubicinom je učinkovito pri površinskem raku sečnega mehurja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Navodila za pripravo zdravila: glejte poglavje 6.6.

4.2.1. Odmerjanje

Zdravilo Epirubicin Ebewe je namenjeno le intravenski in intravezikalni uporabi.

Monoterapija

Pri dajanju zdravila Epirubicin Ebewe v monoterapiji je priporočen standardni odmerek za odrasle 75–90 mg/m² v enkratnem odmerku vsakih 21 dni. Za zdravljenje nekaterih rakov, kot je npr. dopolnilno zdravljenje raka dojke pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, se uporabljajo odmerki od 100 do 120 mg/m² telesne površine vsake 3 do 4 tedne.

Kombinirana terapija

Kadar uporabljamo epirubicinijev klorid v kombinaciji z drugimi citostatiki, je treba odmerek znižati.

Celokupni, za en cikel predvideni odmerek lahko damo tudi v dveh ali treh zaporednih dneh.

Pri bolnikih, ki imajo zaradi predhodne kemoterapije, obsevanja ali neoplastične infiltracije kostnega mozga izraženo depresijo kostnega mozga, je treba znižati odmerek na 60–75 mg/m² telesne površine.

Za zmanjšanje neželenih učinkov pri paliativnem zdravljenju ali pri bolnikih, pri katerih epirubicinijevega klorida zaradi medicinskih razlogov ne moremo dati v zgoraj navedenih odmerkih, lahko damo epirubicinijev klorid v tedenskih odmerkih 20 do 30 mg/m² telesne površine.

Pri izbiri skupnega odmerka epirubicinijevega klorida moramo upoštevati tudi predhodno zdravljenje s primerljivimi učinkovinami, kot so doksorubicin, daunorubicin ali derivati antracena.

bilirubin	AST	odmerek epirubicinijevega klorida (% običajnega odmerka)
1–2x nad normalo	2–4x nad normalo	50 %
2–4x nad normalo	> 4x nad normalo	25 %
> 4x nad normalo	-	zdravila ne damo

Odmerjanje moramo prilagoditi glede na delovanje kostnega mozga, ki ga ocenjujemo po krvni sliki. Zdravljenja z epirubicinijevim kloridom ne nadaljujemo, dokler je absolutno število nevtrofilcev pod $1,5 \times 10^9$ /l, trombocitov pod 100×10^9 /l in hemoglobina pod 100 g/l.

- Bolniki z okvarjenim delovanje ledvic

Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatinin > 400 µmol/l) moramo razmisliti o znižanju odmerka zaradi manjšega izločanja preko ledvic.

Podatkov o zdravljenju bolnikov na dializi ni.

- Odmerjanje pri otrocih

Varnost in učinkovitost uporabe epirubicinijevega klorida pri otrocih ni bila ugotovljena.

Intravezikalno zdravljenje

Za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja se daje epirubicinijev klorid intravezikalno. Pri tem načinu zdravljenja se 50–80 mg epirubicinijevega klorida v 50 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida preko vstavljenega urinskega katetra vtoči v sečni mehur. Odmerjanje je enkrat tedensko 8 tednov zapored ali po kirurški resekciji neinvazivnega raka v mehurju profilaktično enkrat tedensko 4 tedne zapored, nato vsakih 11 mesecev.

V primeru pojava lokalne toksičnosti (kemični cistitis) je priporočeno zmanjšanje odmerka na 30 mg v 50 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida.

Da bi se izognili neželenemu redčenju zdravila z urinom, bolnik 12 ur pred vtočenjem ne sme piti. S tem se zmanjša izločanje urina na približno 50 ml na uro. Po vtočenju zdravila v mehur priporočamo vsakih 15 minut obračanje za 90 stopinj. Raztopina epirubicinijevega klorida naj bi ostala v sečnem mehurju eno uro. Nato bolnik lahko urinira.

4.2.2. Način uporabe

Epirubicinijev klorid se mora dajati intravensko. Ne sme se dajati peroralno, intraarterijsko, subkutano, intramuskularno ali intratekalno! Glede intravezikalne uporabe pri površinskem karcinomu sečnega mehurja glejte točko 4.2.1 *Intravezikalno zdravljenje*.

Epirubicinijev klorid se mora zanesljivo dati v veno, ker paravenozno injiciranje povzroči lokalno nekrozo in tromboflebitis.

Epirubicinijev klorid se daje kot počasna intravenska injekcija v 3–5 minutah (bolus) ob vzporedno prosto tekoči intravenski infuziji 0,9 % raztopine natrijevega klorida, 5% glukoze ali kot kratkotrajna infuzija (10–20 minut) v 0,9 % raztopini natrijevega klorida ali 5% glukoze.

Intravezikalno se aplicirajo raztopine od 30 do 80 mg epirubicinijevega klorida v 50 ml fiziološke raztopine (glej točko 4.2.1 *Intravezikalno zdravljenje*).

Zdravilo se sme samo enkrat odvzeti iz vial. Uporabljati se smejo samo bistre raztopine. Pred uporabo segrejte raztopino na sobno temperaturo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, druge antracikline ali antracendione.
- Dojenje.

Intravenska uporaba

- persistentna mielosupresija,
- huda okvara delovanja jeter,
- nadavni miokardni infarkt,
- hude aritmije,
- predhodna zdravljenja z najvišjimi kumulativnimi odmerki epirubicinijevega klorida in/ali drugih antraciklinov in antracenedionov (glejte poglavje 4.4),
- bolniki z akutnimi sistemskimi okužbami,
- nestabilna angina pectoris,
- miokardiopatija.

Intravezikalna uporaba

- okužbe sečil,
- vnetje mehurja,
- hematurija,
- invazivni tumorji, ki prodirajo v mehur,
- težave pri vstavljanju katetra.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Epirubicin Ebewe se sme dajati samo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje na področju zdravljenja s citostatiki.

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

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

Delovanje srca

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

Zgodnji (akutni) učinki

Zgodnji kardiotsični učinki epirubicina obsegajo predvsem sinusno tahikardijo in/ali nepravilnosti na elektrokardiogramu (EKG), npr. nespecifične spremembe ST-T valov, vključno s prezgodnjo ventrikularno kontrakcijo. Opisane so bile tudi tahiaritmije, vključno s prezgodnjo ventrikularno kontrakcijo z ventrikularno tahikardijo, bradikardija ter atrioventrikularni in kračni blok. Ti učinki ponavadi ne napovedujejo poznejšega nastanka poznih kardiotsičnih učinkov, so redko klinično pomembni in na splošno niso razlog za prekinitev zdravljenja z epirubicinom.

Pozni (zapozneli) učinki

Zapozneli kardiotsični učinki se ponavadi 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). Zapoznela 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 in 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 epirubicinijevega klorida preko 900 mg/m^2 hitro povečuje; ta kumulativni odmerek se zato sme preseči le izredno previdno (glejte poglavje 5.1).

Da bi čimbolj zmanjšali tveganje za hude okvare srca, je pred zdravljenjem z epirubicinom treba oceniti delovanje srca in ga kontrolirati 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 večvhodna radionuklidna angiografija (MUGA) in ehokardiografija (ultrazvok). Priporočena je izhodiščna ocena srca z EKG ter MUGA ali ehokardiografijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za izrazitejša kardiotsične učinke. Ocenjevanje LVEF z MUGA ali ehokardiografijo je treba ponavljati, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Postopek ugotavljanja mora biti enak ves čas spremljanja.

Zaradi tveganja za kardiomiopatijo se sme kumulativni odmerek 900 mg/m^2 epirubicinijevega klorida preseči le izjemno 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 samostojno ali v kombinaciji z antraciklini kot je epirubicin, so poročali o odpovedi srca (New York Heart Association (NYHA) razred II-IV). Ta je lahko zmerna do huda in je lahko povezana s smrtjo.

Trastuzumaba in antraciklinov kot je epirubicin ne bi smeli uporabljati v kombinaciji, razen v dobro kontroliranih kliničnih študijah s spremljanjem delovanja srca. Bolniki, ki so predhodno prejeli antracikline, imajo pri zdravljenju s trastuzumabom povečano tveganje za kardiotoksičnost, čeprav je tveganje nižje kot pri sočasni uporabi trastuzumaba in antraciklinov.

Razpolovna doba trastuzumaba je približno 28 – 38 dni, zato lahko trastuzumab po koncu prejemanja ostane v obtoku še 27 tednov. Bolniki, ki prejema antracikline kot je epirubicinijev klorid, imajo lahko tudi po koncu prejemanja trastuzumaba povečano tveganje za kardiotoksičnost. Pri uporabi antraciklinov kot je epirubicinijev klorid, je treba bolnikovo delovanje srca skrbno spremljati. Če je mogoče, naj bolnik ne prejema antraciklinov še 27 tednov po koncu zdravljenja s trastuzumabom.

Odpoved srca, ki se razvije med zdravljenjem s trastuzumabom po zdravljenju z epirubicinom, zdravimo s standardnimi zdravili za ta namen.

Delovanje srca je treba posebej natančno kontrolirati 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.

Hematološka toksičnost

Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi epirubicin povzroči mielosupresijo. Hematološko stanje je treba oceniti pred vsakim ciklom 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 odmerek. Levkopenija in nevtropenija sta praviloma hujši med uporabo po shemah z velikimi odmerki; večinoma sta najizrazitejši med 10 in 14 dnevom po uporabi zdravila. Ponavadi 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 povišana 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 priporočeni 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 serumskega kreatinina. Bolnikom, ki imajo serumski kreatinin > 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 flebosklerozo. Tveganje flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja je mogoče zmanjšati 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, hud celulitis) in nekrozo. Če se med intravenskim dajanjem epirubicina pojavijo znaki ali simptomi ekstravazacije, je treba infundiranje nemudoma prekiniti. Neželeni učinek antraciklinov, ekstravazacijo, lahko preprečimo ali zdravimo s takojšnjim specifičnim zdravljenjem, npr. z deksrazoksanom (prosimo, glejte navodila za uporabo tega zdravila). Bolniku lahko bolečine olajšamo z ohladitvijo prizadetega predela in vzdrževanjem hlajenja, uporabo hialuronske kisline in DMSO. Bolnika je treba nato ustrezno obdobje natančno kontrolirati, kajti nekroza se lahko pojavi po več tednih. Če pride do ekstravazacije, se je treba posvetovati s plastičnim kirurgom glede možnosti odstranitve tkiva.

Drugo

Tako kot med uporabo drugih citotoksičnih zdravil so bili tudi v zvezi z 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 (sindrom tumorske lize), povzroči hiperurikemijo. 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 oslabiljenih cepiv lahko pri bolnikih, imunsko oslabiljenih zaradi kemoterapevtikov, vključno z epirubicinom, povzroči hude okužbe ali okužbe s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.5). Cepljenju z živimi zdravili se moramo pri bolnikih, ki prejemajo epirubicin, izogniti. Prejmejo lahko mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar pa je lahko odgovor na taka cepiva zmanjšan.

Plodnost

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 (glejte poglavje 4.6).

Dodatna opozorila in previdnostni ukrepi za druge poti uporabe

Intravezikularna pot uporabe

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

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Epirubicin Ebewe

Odmerki, nižji od 6 ml, vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

7-mililitrski ali višji odmerki vsebujejo 0,15 mmol (3,5 mg) natrija na ml koncentrata. 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 opazovanja delovanja bolnikovega srca. Tveganje za kardiotoksične učinke je lahko večje tudi pri bolnikih, ki dobivajo antracikline po koncu zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, zlasti takšnimi, ki

imajo dolgo razpolovno dobo, npr. trastuzumab. Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28 - 38 dni in lahko ostane v obtoku do 27 tednov. Če je mogoče, naj se zdravljenje z antraciklini ne začne 27 tednov po koncu uporabe trastuzumaba. Če antracikline uporabimo pred pretekom tega časa, je priporočeno natančno kontrolirati delovanje srca.

Pri bolnikih, ki dobivajo epirubicin, se je treba izogniti cepljenju z živim cepivom. Uporabiti je mogoče mrtva ali inaktivirana cepiva, odziv na takšna cepiva pa je lahko manjši.

Cimetidin je povečal AUC epirubicina za 50 %. Med zdravljenjem z epirubicinom je treba uporabo cimetidina prekiniti.

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. V eni študiji je bila hematotoksičnost večja, če so paklitaksel uporabili pred epirubicinom, kot če so ga uporabili po epirubicinu. 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 njegov zaviralni učinek na kostni mozeg.

Ena študija je pokazala, da lahko docetaksel poveča koncentracijo presnovkov epirubicina v plazmi, če ga damo takoj za odmerkom epirubicina.

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

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

Pri predhodnem ali hkratnem zdravljenju z zdravili, ki vplivajo na kostni mozeg (citostatiki, sulfonamidi, kloramfenikol, difenilhidantoin, derivati amidopiridina, antiretrovirusna zdravila), je treba upoštevati možnost za izrazite motnje hematopoeze.

Pri bolnikih, ki prejemajo antracikline in deksrazoksan v kombinaciji, lahko pride do povečane mielosupresije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Epirubicin lahko povzroči kromosomsko okvaro človeških semenčic. Če je primerno in mogoče, naj se moški posvetujejo o shranitvi semena, kajti zdravljenje lahko povzroči ireverzibilno neplodnost.

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

Nosečnost

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.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne zanosijo ter naj med zdravljenjem in še vsaj 6,5 meseca po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije.

Moškim, ki se zdravijo z zdravilom Epirubicin Ebewe, je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 3,5 meseca po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja 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 ($< 1/10.000$), neznana (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, okužba.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	okužba
	Neznana pogostnost	septični šok, sepsa, pljučnica
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	Redki	akutna limfocitna levkemija, akutna mielotična levkemija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	mielosupresija (levkopenija, granulocitopenija in nevtropenija, anemija in febrilna nevtropenija)
	Občasni	trombocitopenija
	Neznana pogostnost	krvavitev in hipoksija tkiva zaradi mielosupresije
Bolezni imunskega sistema	Redki	anafilaksa
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija, dehidracija
	Redki	hiperurikemija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	Redki	omotica
Očesne bolezni	Neznana pogostnost	konjunktivitis, keratitis
Srčne bolezni	Redki	kongestivno srčno popuščanje (dispneja, edemi, hepatomegalija, ascites, pljučni edem, plevralni izliv, galopni ritem), kardiotsični učinki (npr. nepravilnosti na EKG, motnje srčnega ritma, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV-blok, kračni blok
Žilne bolezni	Pogosti	vročinski oblivi
	Občasni	flebitis, tromboflebitis
	Neznana pogostnost	šok, trombembolija, vključno s pljučnimi emboli
Bolezni prebavil	Pogosti	mukozitis, ezofagitis, stomatitis, bruhanje, driska, navzea
	Neznana pogostnost	razjede ustne sluznice, čir v ustih, bolečina v ustih, pekoč občutek na sluznici, krvavenje v ustih, obarvanje jezika
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	alopecija
	Redki	urtikarija
	Neznana pogostnost	lokalni toksični učinki, izpuščaj, srbečica, spremembe na koži, eritem, zardevanje, hiperpigmentacija kože in nohtov, fotosenzibilnost, preobčutljivost obsevane kože (reakcija "radiation-recall")
Bolezni sečil	Zelo pogosti	rdeče obarvanje urina 1 do 2 dneva po uporabi epirubicina
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	amenoreja, azoospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	eritem na mestu infundiranja
	Redki	splošno slabo počutje, astenija, povišana telesna temperatura, mrzlica

	Neznana pogostnost	Fleboskleroza, lokalizirana bolečina, hud celulitis, nekroza tkiva po nenamernem injiciranju zunaj vene
Preiskave	Redki	spremenbe ravni transaminaz
	Neznana pogostnost	asimptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	po intravezikalni uporabi so opažali kemični cistitis, ki je bil včasih hemoragičen (glejte poglavje 4.4)

Intravezikalna uporaba

Po intravezikalnem vkapavanju se reabsorbira le malo 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:

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje epirubicina povzroči hudo mielosupresijo (zlasti levkopenijo in trombocitopenijo), gastrointestinalne toksične učinke (zlasti mukozitis) in akutne srčne zaplete. 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:

Simptomatsko. Epirubicina ne moremo odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)

Oznaka ATC: L01DB03

Epirubicin je učinkovina iz skupine antraciklinov. Njegove farmakodinamske lastnosti so podobne lastnostim drugih antraciklinskih citostatikov; protimikrobne lastnosti se ne izkoriščajo. Epirubicin deluje na vse faze celičnega ciklusa in ima največji učinek v fazah S in G2. Po interkalaciji med baznimi pari v verigah DNA epirubicin stabilizira topoizomerazni II – DNA-bazni kompleks, kar povzroči ireverzibilni lom DNA-vijačnice.

Zdi se, da so kardiotoksičnost in drugi neželeni učinki pri epirubicinu manj izraženi kot pri doksorubicinu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Epirubicin se po i. v. aplikaciji (40 do 100 mg/m²) iz plazme eliminira v treh fazah:

$t_{1/2\alpha}$: 3–8 min; $t_{1/2\beta}$: 1,1–2,6 h; $t_{1/2\gamma}$: (terminalni razpolovni čas eliminacije): 18–45 h.

Epirubicin ima velik volumen porazdelitve (32–46 l/kg). Plazemski očistek znaša 40–75 l/h.

Pri okvarjenem delovanju jeter je plazemski očistek zdravila znižan.

Epirubicin se v jetrih znatno presnavlja v epirubicinol (13-OH-epirubicin), glukuronide epirubicina, epirubicinola in aglikone. Biliarno izločanje epirubicina in metabolitov znaša približno 35 % danega odmerka. Renalno izločanje epirubicina in metabolitov znaša 11–15 %; približno 5–7 % se ga izloči v nemetabolizirani obliki preko ledvic.

Pri intravezikalni aplikaciji epirubicina pri površinskih tumorjih sečnega mehurja tumorsko tkivo absorbira 2–10-krat večje količine epirubicina kot zdravo tkivo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

LD₅₀ za epirubicin i. v. je pri miši znašal 16,07 mg/kg, pri podgani 14,27 mg/kg in pri psu 2 mg/kg telesne teže.

V 3-tedenski raziskavi toksičnosti so epirubicin hidroklorid testirali i. v. pri podgani (0,128; 0,32 in 0,8 mg/kg) in pri psu (0,064; 0,16 in 0,4 mg/kg) (aplikacija: 1.–3. dan/teden). Najnižji odmerki so pri podganah in psih povzročili začetno inhibicijo proliferacije različnih tkiv, predvsem limfatičnega, timusnega in semenskega epitela, brez pomembnejših toksičnih učinkov. Pri večanju odmerka se je antiproliferativni učinek razširil tudi na kostni mozeg in sluznico gastrointestinalnega trakta. Minimalni kardiotoksični učinek je pri podgani in psu znašal 0,8 oz. 0,4 mg/kg telesne teže.

Pri Amesovem testu (test za ugotavljanje mutagenih učinkov snovi) je epirubicin učinkoval mutageno.

Kot je pri poskusih na živalih ugotovljeno za druge citostatike in antracikline, lahko tudi za epirubicin domnevamo, da ima teratogeni in kancerogeni učinek.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

razredčena klorovodikova kislina

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Izogibati se je treba daljšemu stiku s katerokoli raztopino z alkalnim pH-jem, saj povzroči hidrolizo zdravila. Zdravila Epirubicin Ebewe se ne sme mešati s heparinom, saj lahko pride do nastanka oborine.

Zdravila Epirubicin Ebewe se ne sme mešati z drugimi zdravili. Lahko pa se sočasno uporablja z drugimi zdravili proti raku.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Raztopino vzemite iz vialo tik pred uporabo. Z mikrobiološkega stališča jo je treba nato takoj uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas do uporabe normalno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi shranjevanja 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Analize do 96 ur razredčene raztopine, shranjene pri temperaturi med 2 °C in 8 °C in sobni temperaturi (20 °C do 25 °C), ne kažejo pomembnih sprememb brez zaščite pred svetlobo.

Shranjevanje zdravila v hladilniku lahko povzroči tvorbo gela. Gel se bo ponovno spremenil v nekoliko viskozno do tekočo raztopino po 2 do največ 4 urah shranjevanja pri kontrolirani sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla hidrolitičnega razreda I, ki ustreza Ph.Eur., z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko. Viala so pakirane z zaščitnim plastičnim ovojem (Onco-Safe ali krčljiv ovoj) ali so brez njega ter vložene v škatlo. Zaščitni ovoj nima stika z zdravilom in zagotavlja dodatno zaščito pri transportu, kar povečuje varnost medicinskega in farmacevtskega osebja.

Velikosti pakiranja

Škatla z 1 vialo s 5 ml koncentrata, ki vsebuje 10 mg epirubicinijevega klorida.

Škatla z 1 vialo s 25 ml koncentrata, ki vsebuje 50 mg epirubicinijevega klorida.

Škatla z 1 vialo s 50 ml koncentrata, ki vsebuje 100 mg epirubicinijevega klorida.

Škatla z 1 vialo s 100 ml koncentrata, ki vsebuje 200 mg epirubicinijevega klorida.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priporočene infuzijske raztopine so 0,9% raztopina natrijevega klorida za intravensko infuzijo, 5% raztopina glukoze za intravensko infuzijo ali intravenska infuzija natrijevega klorida in glukoze.

Zdravilo se sme le enkrat odvzeti iz vialo. Uporabiti se sme samo sveže pripravljene raztopine. Uporabiti se sme samo bistre raztopine.

Zaradi toksične narave substance priporočamo upoštevanje sledečih zaščitnih ukrepov.

- Osebe mora biti izšolano in obvladati tehniko priprave in ravnanja s citostatiki.
- Nosečnice naj ne opravljajo dela z zdravilom.

- Osebjje, ki pripravlja doksorubicin, mora nositi zaščitna oblačila: očala, obleko, rokavice in maske za enkratno uporabo.
- Priprava raztopine naj se vrši v za to namenjenem prostoru, po možnosti z laminarnim pretokom zraka.
- Delovna površina naj bo pokrita z vpojnim, s plastiko prevlečenim papirjem za enkratno uporabo.
- Vse predmete, uporabljene za pripravo, dajanje zdravila ali čiščenje, vključno z rokavicami, moramo zavreči v vreče za nevarne odpadke, ki jih sežgemo pri visoki temperaturi.

Če slučajno pride do stika s kožo ali očmi, je potrebno takojšnje obilno izpiranje z vodo ali milom in vodo ali raztopino natrijevega hidrogenkarbonata in poiskati zdravniško pomoč.

V primeru razlitja ali puščanja je raztopino treba razredčiti z raztopino natrijevega hipoklorita (1% razpoložljiv klorit), najbolje z namakanjem in nato z vodo.

Vse predmete, uporabljene za čiščenje, je treba zavreči, kot je opisano zgoraj.

Ravnajte v skladu s priporočili za delo s citostatiki.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/03/00553/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.07.2003
Datum zadnjega podaljšanja: 19.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 8. 2024