

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epirubicin Accord, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 2 mg chlorowodoru epirubicyny (*Epirubicini hydrochloridum*).
Każda fiolka o pojemności 5, 10, 25 i 100 ml zawiera odpowiednio 10, 20, 50 i 200 mg chlorowodoru epirubicyny.

Substancja pomocnicza: zawiera 3,54 mg/ml sodu (0,154 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Przezroczysty roztwór o barwie czerwonej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epirubicyna jest stosowana w leczeniu wielu stanów nowotworowych, w tym:

- Raka piersi
- Raka żołądka

Stwierdzono korzystne działanie epirubicyny podawanej dopęcherzowo w leczeniu:

- Brodawczakowego raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego
- Raka przedinwazyjnego (*in situ*) pęcherza moczowego
- W profilaktyce nawrotów powierzchownego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epirubicyna przeznaczona jest wyłącznie do stosowania dożylnego lub dopęcherzowego.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania epirubicyny u dzieci.

Podanie dożylne

Zaleca się podawanie epirubicyny przez cewnik podczas bieżącej infuzji dożylniej 0,9% roztworu chlorku sodu (soli fizjologicznej), po upewnieniu się, że igła jest prawidłowo umieszczona w żyłę. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wynaczynienia leku (patrz punkt 4.4). W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku.

Dawka standardowa

W przypadku stosowania epirubicyny w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała. Epirubicynę należy wstrzykiwać dożylnie przez 3 do 5 minut. Dawkę należy powtarzać w odstępach 21-dniowych, w zależności od stanu czynnościowego szpiku i układu krwiotwórczego pacjenta.

Jeśli wystąpią objawy toksyczności, w tym ciężka neutropenia i (lub) gorączka neutropeniczna oraz małopłytkowość (które mogłyby utrzymywać się w 21. dniu), mogą być wymagane modyfikacja dawki lub późniejsze podanie kolejnej dawki.

Duża dawka

W monoterapii raka płuc duże dawki epirubicyny należy podawać według następującego schematu:

- Drobnokomórkowy rak płuc (wcześniej nieleczonej): 120 mg/m² w dniu 1., co 3 tygodnie.

W przypadku podawania dużych dawek, epirubicynę można stosować w dożylnym bolusie przez 3 do 5 minut lub w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, zaleca się dożylne podawanie epirubicyny w dawkach od 100 mg/m² (jako pojedyncza dawka w dniu 1.) do 120 mg/m² (w dwóch dawkach podzielonych w dniu 1. i 8.), co 3-4 tygodnie, w skojarzeniu z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem podawanymi dożylnie oraz tamoksyfenem podawanym doustnie (zgodnie z lokalnymi zaleceniami).

U pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego spowodowanymi wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, wiekiem lub nowotworowym naciekiem szpiku, zaleca się podawanie mniejszych dawek (60-75 mg/m² w leczeniu standardowym oraz 105-120 mg/m² w leczeniu dużymi dawkami). Całkowita dawka przewidziana na cykl leczenia może być podzielona na 2-3 kolejne dni.

Następujące dawki epirubicyny są zwykle stosowane w monoterapii i leczeniu skojarzonym różnych nowotworów jak przedstawiono:

	Dawka epirubicyny (mg/m ²) ^a	
Wskazanie w leczeniu raka	Monoterapia	Leczenie skojarzone
Rak jajnika	60–90	50–100
Rak żołądka	60–90	50
Drobnokomórkowy rak płuc	120	120
Rak pęcherza moczowego	50 mg/50 ml lub 80 mg/50 ml (rak <i>in situ</i>) Profilaktyka: 50 mg/50 ml tygodniowo przez 4 tygodnie, następnie miesięcznie przez 11 miesięcy	

^aDawki zwykle podawane w dniu 1. lub dniu 1., 2. i 3. w odstępach 21-dniowych

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania epirubicyny w skojarzeniu z innymi produktami cytotoksycznymi, jej dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Zwykle stosowane dawki przedstawiono w tabeli powyżej. Podczas ustalania maksymalnych dawek skumulowanych epirubicyny (zwykle: 720 – 1000 mg/m²), należy wziąć pod uwagę wszystkie jednocześnie stosowane leki o potencjalnie kardi toksycznym działaniu.

Zaburzenia czynności wątroby

Główną drogą eliminacji epirubicyny jest wątroba i drogi żółciowe. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę w zależności od stężenia bilirubiny w surowicy według następującego schematu:

Stężenie bilirubiny w surowicy	AspAT*	Zmniejszenie dawki
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 razy większa od górnej granicy normy	75%

*AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

Zaburzenia czynności nerek

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki, ponieważ tylko ograniczona ilość epirubicyny jest eliminowana tą drogą. Należy rozważyć podawanie mniejszych dawek początkowych pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >450µmol/l).

Podawanie dopęcherzowe

W leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego oraz raka *in situ* epirubicyna może być podawana do pęcherza moczowego. Nie powinno się jej podawać do pęcherza w leczeniu guzów inwazyjnych, które penetrują ścianę pęcherza. W takich przypadkach bardziej właściwe jest zastosowanie terapii ogólnej lub leczenia chirurgicznego (patrz punkt 4.3). Udowodniono również skuteczność stosowania epirubicyny dopęcherzowo w profilaktyce nawrotów po zabiegu przezcewkowej resekcji nowotworów powierzchownych pęcherza moczowego.

W leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego zaleca się następujący schemat dawkowania, przy zastosowaniu poniższej tabeli rozcieńczeń:

Przez 8 tygodni jeden wlew tygodniowo 50 mg/50 ml (rozcieńczone w soli fizjologicznej lub jałowej wodzie destylowanej).

W przypadku wystąpienia toksyczności miejscowej zaleca się zmniejszenie dawki do 30 mg/50 ml.

Rak *in situ*: dawka do 80 mg/50 ml (w zależności od indywidualnego tolerowania przez pacjenta).

W profilaktyce: 4 dawki 50 mg/50 ml podawane co tydzień, a następnie 11 takich samych dawek w odstępach comiesięcznych.

TABELA ROZCIEŃCZEŃ ROZTWORÓW DO WLEWÓW DOPEŁCZOWYCH

Wymagana dawka epirubicyny	Objętość chlorowodoru epirubicyny 2 mg/ml roztworu do wstrzykiwań	Objętość rozcieńczalnika - jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% jałowego roztworu chlorku sodu	Całkowita objętość wlewki dopęcherzowej
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Roztwór należy utrzymać w pęcherzu przez 1-2 godziny. Aby uniknąć niepotrzebnego rozcieńczenia roztworu przez mocz, należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował żadnych płynów przez 12 godzin przed wlewem. W czasie utrzymywania wlewu, pacjent powinien okresowo zmieniać pozycję ciała i być poinstruowany, aby oddał mocz przy końcu przeznaczonego na wlew czasu.

4.3 Przeciwwskazania

Epirubicyna jest przeciwwskazana:

- U pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, oraz inne antracykliny lub antracenodiony.

- Karmienie piersią

Stosowanie dożylne:

- U pacjentów z trwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego.
- U pacjentów ze znacznym zahamowaniem czynności szpiku kostnego w wyniku wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi lub radioterapii okołosercowej części śródpiersia i (lub) u pacjentów poddawanych leczeniu produktami leczniczymi o potencjalnym działaniu kardi toksycznym (patrz punkt 4.5).
- U pacjentów leczonych maksymalnymi skumulowanymi dawkami epirubicyny i/lub innymi antracyklinami, (np. doksorubicyna lub daunorubicyna) lub antracenodionami (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z niewydolnością serca i naruszeniem mięśnia sercowego obecnie lub w wywiadzie.
- U pacjentów z ostrymi ogólnoustrojowymi zakażeniami.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- U pacjentów z ciężką arytmia
- U pacjentów z niestabilną dławicą piersiową
- U pacjentów z kardiomiopatią

Epirubicyna jest przeciwwskazana do podawania dopęcherzowego w przypadku:

- Zakażeń dróg moczowych.
- Guzów inwazyjnych penetrujących ściany pęcherza moczowego.
- Problemów z cewnikowaniem.
- Zapalenia pęcherza moczowego.
- Krwimoczu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Epirubicynę należy podawać wyłącznie pod nadzorem wyspecjalizowanego lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Wszelkie środki diagnostyczne i terapeutyczne powinny być łatwo dostępne celem przeprowadzenia terapii i leczenia możliwych powikłań związanych z zahamowaniem czynności szpiku, zwłaszcza wywołanych stosowaniem dużych dawek epirubicyny.

Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną pacjent powinien odzyskać sprawność po ostrej toksyczności (np. zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i zakażenia uogólnione) związanej z poprzednim leczeniem cytotoksycznym.

Leczenia dużymi dawkami epirubicyny (np. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ przez 3 do 4 tygodni) powoduje zazwyczaj wystąpienie działań niepożądanych podobnych do tych występujących po podaniu standardowych dawek ($< 90 \text{ mg/m}^2$ przez 3 do 4 tygodni), jednakże nasilenie neutropenii i zapalenie jamy ustnej/zapalenie śluzówki może być zwiększone. Leczenie dużymi dawkami epirubicyny wymaga stałej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych powikłań związanych ze znacznym zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia czynności serca. Leczenie antracyklinami wiąże się z ryzykiem wystąpienia kardi toksyczności, która może pojawić się wcześniej (tj. ostra) lub późno (tj. opóźniona).

Kardiotoksyczność wczesna (tj. ostra). Wczesna kardiotoksyczność powstająca na skutek stosowania epirubicyny charakteryzuje się głównie częstoskurczem zatokowym i/lub nieprawidłowościami w zapisie elektrokardiogramu (EKG), takimi jak niespecyficzne zmiany fali ST-T. Zgłaszane również były: tachyarytmia, w tym przedwczesne skurcze komorowe, częstoskurcz komorowy i bradykardia, jak również blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa. Zmiany te zwykle nie

rozwijają się w kardiotoxyczność opóźnioną, rzadko są istotne klinicznie i nie muszą być wskazaniem do przerwania leczenia epirubicyną.

Kardiotoksyczność późna (tj. opóźniona). Kardiotoksyczność późna rozwija się na skutek długiego leczenia epirubicyną lub w przeciągu 2-3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Obserwowano wystąpienie późnych objawów kardiotoxyczności nawet kilka miesięcy do roku po zakończeniu leczenia.

Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i/lub objawami zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęk ortostatyczny, kardiomegalia i powiększenie wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Zagrożająca życiu CHF jest najbardziej ciężką postacią kardiomiopatii powstającą na skutek stosowania antracyklin i stanowi wskazanie do zmniejszenia dawki leku.

Ryzyko rozwoju CHF wzrasta gwałtownie wraz ze wzrostem całkowitej dawki skumulowanej epirubicyny powyżej 900 mg/m², dawka ta może być przekroczona tylko przy zachowaniu szczególnej ostrożności (patrz punkt 5.1).

Zarówno przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną jak i w trakcie leczenia należy monitorować czynność serca pacjentów, aby zmniejszyć ryzyko ciężkiej niewydolności serca. Regularne monitorowanie LVEF w trakcie leczenia zmniejsza ryzyko ciężkiej niewydolności serca.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzenia czynności serca należy natychmiast przerwać podawanie epirubicyny. Odpowiednie metody ilościowe stosowane do wielokrotnej oceny czynności serca (ocena LVEF) obejmują wielobramkową wentrykulografię radioizotopową (MUGA) lub echokardiografię (ECHO).

Wyjściowa ocena czynności serca za pomocą badania EKG i/lub metod MUGA lub ECHO jest szczególnie zalecana wśród pacjentów z czynnikami ryzyka do wystąpienia kardiotoxyczności. Ponowne zastosowanie metod MUGA lub ECHO do oceny LVEF powinno być wykonywane w szczególności przy stosowaniu skumulowanej dawki antracyklin. Techniki stosowane do oceny czynności serca powinny być spójne podczas całego procesu leczenia.

Biorąc pod uwagę ryzyko kardiomiopatii, skumulowane dawki 900 mg/m² epirubicyny należy przekraczać tylko przy zachowaniu szczególnej ostrożności.

Czynniki ryzyka kardiotoxyczności obejmują aktywne lub uśpione choroby układu krążenia, wcześniejszą lub równoczesną radioterapię w okolicy śródpiersiowej/osierdziowej, wcześniejsze leczenie innymi antacyklinami lub antracenodionami, jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na kurczliwość serca lub leków o działaniu kardiotoxycznym (np. trastuzumab) (patrz punkt 4.5).

Czynność serca u pacjentów otrzymujących wysokie dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka kardiotoxyczności musi być ściśle monitorowana. Bez względu na występowanie czynników ryzyka podawanie niższych dawek skumulowanych epirubicyny także może wpływać na wystąpienie kardiotoxyczności. Istnieje prawdopodobieństwo addytywnej toksyczności epirubicyny i innych antracyklin lub antracenodionów.

Zaburzenia czynności szpiku kostnego. Tak jak inne leki cytotoxyczne, epirubicyna może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego. Profil hematologiczny w tym profil białych krwinek (WBC) powinien być oceniany przed i podczas każdego cyklu leczenia epirubicyną. Dawkozależna, odwracalna leukopenia i/lub granulocytopenia (neutropenia) jest dominującym objawem toksyczności hematologicznej epirubicyny i jest najczęstszą przyczyną limitującą wielkość dawki uderzeniowej produktu leczniczego. Objawy leukopenii i neutropenii są zazwyczaj ostrzejsze w przypadku stosowania wysokich dawek epirubicyny osiągając najwyższe natężenie między 10 a 14 dniem po podaniu produktu leczniczego. W większości przypadków poziom WBC/neutrofili wraca do wartości prawidłowych 21 dnia po podaniu produktu.

Może również wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Kliniczne konsekwencje ciężkiego zaburzenia czynności szpiku kostnego obejmują gorączkę, infekcje, sepsę/posocznicę, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub śmierć.

Wtórna białaczka. Wtórna białaczkę występującą z lub bez preleukemii (stanu przedbiałaczkowego) obserwowano u pacjentów leczonych antracyklinami w tym epirubicyną. Wtórna białaczka występuje częściej przy stosowaniu skojarzonego leczenia epirubicyną z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, w połączeniu z radioterapią, u pacjentów nie leczonych wcześniej lekami cytotoksycznymi lub gdy dawka antracyklin zostanie zwiększona. Okres latencji białaczki może wynosić 1-3 lat. (Patrz punkt 5.1).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Epirubicyna jest substancją wywołującą wymioty. W krótkim czasie po podaniu produktu leczniczego pojawia się zapalenie błony śluzowej/zapalenie jamy ustnej, które może doprowadzić w przeciągu kilku dni do owrzodzenia błony śluzowej. U większości pacjentów objawy tego działania niepożądanego cofają się w 3 tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby. Główną drogą eliminacji epirubicyny jest układ wątrobowo-żółciowy. Należy monitorować stężenie bilirubiny i poziomu AST w surowicy krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia epirubicyną. U pacjentów z podwyższonym stężeniem bilirubiny i AST w surowicy może występować wolniejszy klirens produktu leczniczego z jednoczesnym wzrostem toksyczności. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie niższych dawek produktu leczniczego (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni być leczeni epirubicyną (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek. Przed rozpoczęciem terapii, jak i w trakcie jej trwania należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy krwi. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 5 mg/dL należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. W miejscu podania może pojawić się stwardnienie ścian naczyń żylnych na skutek wstrzyknięcia produktu leczniczego do małych naczyń krwionośnych lub na skutek wielokrotnego podawania do tej samej żyły. Przestrzegając zasad dawkowania produktu leczniczego można zminimalizować ryzyko zapalenia żył/zakrzepowego zapalenia żył występującego w miejscu podania (patrz punkt 4.2).

Wynaczynienie. Wynaczynienie epirubicyny podczas iniekcji dożylnych może powodować ból, poważne uszkodzenie tkanek (pęcherze, ciężkie zapalenie tkanki łącznej), martwicę tkanek. Jeżeli wystąpią objawy wynaczynienia podczas podawania dożylnego epirubicyny wlew produktu należy natychmiast przerwać. Występujący ból można złagodzić poprzez ochłodzenie powierzchni podawania i utrzymywanie go w stanie schłodzenia przez 24 godziny. Ponieważ martwica może wystąpić po kilku tygodniach od wynaczynienia pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarza. W przypadku wystąpienia martwicy należy się skonsultować z chirurgiem plastycznym w celu usunięcia martwej tkanki.

Inne zaburzenia. Tak jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, w przypadku stosowania epirubicyny opisywano występowanie zakrzepowego zapalenia żył i zjawisk zakrzepowo-zatorowych w tym zatoru tętnicy płucnej (w niektórych przypadkach śmiertelnego).

Zespół rozpadu guza. Epirubicyna może powodować hiperurykemię ze względu na znaczny katabolizm puryn, który towarzyszy szybkiemu polekowemu rozpadowi komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza). Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować poziom kwasu moczowego, potasu, fosforanów, wapnia i kreatyniny we krwi. Potencjalne powikłania zespołu rozpadu guza można minimalizować poprzez nawadnianie pacjenta, alkalizację moczu oraz profilaktykę hiperurykemią podając allopurinol.

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na infekcje. Podawanie żywych lub żywych atenuowanych (o osłabionej zjadliwości) szczepionek pacjentom z obniżoną przez chemioterapeutyki odpornością, w tym epirubicynę, może spowodować wystąpienie ostrych lub śmiertelnych infekcji. (Patrz punkt 4.5).

Zaburzenia układu rozrodczego. Epirubicyna może mieć działanie genotoksyczne. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety, leczeni epirubicyną, powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie terapii. Pacjenci planujący posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia powinni zasięgnąć porady genetyka.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności dla innych dróg podania produktu leczniczego

Podanie dopęcherzowe – epirubicyna może powodować chemiczne zapalenie pęcherza moczowego (trudności w oddawaniu moczu, wielomocz, moczenie nocne, bolesne oddawanie moczu, krwimocz, dyskomfort pęcherza moczowego, martwicę ściany pęcherza) oraz ścisnięcie pęcherza moczowego. Szczególnej uwagi wymagają problemy z cewnikowaniem pacjenta (np. niedrożność cewki moczowej na skutek występowania dużego guza wewnątrz pęcherza moczowego).

Podanie dotętnicze – dotętnicze podanie epirubicyny (przezcewnikowa embolizacja tętnicy w miejscowej lub obszarowej terapii pierwotnego lub przerzutowego nowotworu wątroby) może powodować (oprócz toksyczności ogólnej jakościowo podobnej do obserwowanej po podaniu dożylnym epirubicyny) miejscowe lub obszarowe zaburzenia obejmujące wrzody żołądka i dwunastnicy (prawdopodobnie na skutek refluksu produktu leczniczego do tętnicy żołądkowej) oraz zwężenie dróg żółciowych występujące z powodu polekowego pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Ta droga podania może doprowadzić do szerokiej martwicy tkanek, które uległy perfuzji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Epirubicyna jest głównie stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. W związku z tym mogą wystąpić objawy toksyczności addytywnej, zwłaszcza toksycznego działania na szpik kostny oraz układ pokarmowy (patrz punkt 4.4).

Stosowanie epirubicyny w chemioterapii w połączeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym, jak również podczas jednoczesnego stosowania kardioaktywnych związków (np. blokery kanału wapniowego) wymaga monitorowania czynności serca w trakcie leczenia. Pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty lecznicze, mogące działać kardiotoksycznie lub wpływać na czynność serca, należy monitorować przez cały okres leczenia.

Epirubicyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Zmiany w funkcjonowaniu wątroby wywołane przez jednoczesne stosowanie innych terapii mogą wpływać na metabolizm epirubicyny, farmakokinetykę, skuteczność terapii, i/lub toksyczność (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Antracyklin, w tym epirubicyny, nie należy podawać w połączeniu z innymi produktami kardiotoksycznymi chyba, że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana. Pacjenci otrzymujący antracykliny po zakończeniu leczenia z innymi kardiotoksycznymi produktami, zwłaszcza tymi z długim okresem półtrwania takimi jak trastuzumab, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi 28,5 dnia, Lek ten może się zatem utrzymywać w krwiobiegu do 24 tygodni od podania. Z tego względu należy unikać terapii opartej na antracyklinach do 24 tygodni po zakończeniu leczenia trastuzumabem, jeżeli jest to możliwe. W przypadku konieczności podawania antracyklin przed upływem tego czasu zalecane jest monitorowanie czynności serca pacjenta.

Należy unikać szczepienia żywą szczepionką pacjentów otrzymujących epirubicynę. Pacjentom mogą być podawane szczepionki inaktywowane (zabite) jednak odpowiedź na nie może być opóźniona.

Cymetydyna 400 mg dwa razy na dobę podana przed epirubicyną 100 mg/m² co trzy tygodnie powodowała 50% zwiększenie AUC epirubicyny oraz 41% zwiększenie AUC epirubicynolu (końcowe $p < 0,05$). AUC aglikonu 7-deoksy-doksorubicynolu oraz wątrobowy przepływ krwi nie zmniejszyły się, więc wyników nie można wyjaśnić zmniejszoną aktywnością cytochromu P450. Epirubicyna stosowana w połączeniu z innymi lekami cytotoksycznymi może powodować addytywne działanie toksyczne na szpik kostny.

Po podaniu epirubicyny przed paklitakselem może występować zwiększenie stężenia niezmienionej epirubicyny w osoczu oraz jej metabolitów, przy czym metabolity te są nieaktywne oraz nie wykazują działania toksycznego. Jednoczesne podawanie paklitakselu lub docetakselu nie wpływało na farmakokinetykę epirubicyny tylko, gdy epirubicyna była podawana przed taksanami.

Połączenie epirubicyny i paklitakselu może być stosowane w przypadku zachowania odstępu czasowego w infuzji obu produktów. Pomiędzy infuzją epirubicyny i paklitakselu należy zachować 24-godzinna przerwę.

Deksverapamil może wpływać na farmakokinetykę epirubicyny i ewentualnie zwiększać jej działanie hamujące czynność szpiku kostnego.

W jednym z badań wykazano, że docetaksel podawany natychmiast po epirubicynie może zwiększać stężenie jej metabolitów.

Chinina może przyspieszać początkową dystrybucję epirubicyny z krwi do tkanek oraz wpływać na przechodzenie epirubicyny do czerwonych krwinek

Jednoczesne podanie interferonu α -2b może powodować zarówno zmniejszenie końcowego okresu półtrwania jak i całkowitego klirensu epirubicyny.

Należy brać pod uwagę możliwość znacznego zaburzenia hemopoezy w przypadku (wcześniejszego) leczenia lekami wpływającymi na czynność szpiku (tj. cytostatyków, sulfonamidu, chloramfenikolu, difenylhydantoiny, pochodnych amidopirydyny, leków przeciwko retrowirusom).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Upośledzenie płodności

Epirubicyna może uszkadzać chromosomy w komórkach rozrodczych człowieka. Mężczyźni leczeni epirubicyną powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną i jeśli to właściwe i możliwe, zasięgnąć porady w sprawie pobrania i zmagazynowania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej leczeniem.

Epirubicyna może spowodować zanik miesiączki lub przedwczesną menopauzę u kobiet przed menopauzą.

Ciaża

Badania doświadczalne prowadzone na zwierzętach sugerują, że epirubicyna może powodować uszkodzenie płodu u kobiet w ciąży. Jeśli epirubicyna jest stosowana w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego powinna zostać poinformowana o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Nie przeprowadzono badań klinicznych epirubicyny u kobiet w ciąży. Epirubicyna powinna być stosowana u kobiet w ciąży jedynie gdy potencjalne korzyści stosowania produktu przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy epirubicyna wydzielana jest z mlekiem u ludzi. Ponieważ wiele produktów leczniczych, w tym inne antracykliny, są wydzielane z mlekiem ludzkim i ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych epirubicyny u niemowląt karmionych piersią, kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak doniesień o szczególnych działaniach niepożądanych związanych ze zdolnością prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Epirubicyna może powodować epizody nudności i wymiotów, które mogą tymczasowo prowadzić do upośledzenia zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Określenie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Należy się spodziewać, że działania niepożądane po podaniu produktu leczniczego wystąpią u ponad 10% pacjentów stosujących epirubicynę.

Do najczęstszych działań niepożądanych należą zahamowanie czynności szpiku kostnego, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, anoreksja, łysienie, zakażenia.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zakażenia

Częstość nieznana: zapalenie płuc, sepsa i szok septyczny mogą wystąpić na skutek zahamowania czynności szpiku kostnego

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Rzadko: ostra białaczka limfatyczna, wtórna białaczka szpikowa z lub bez fazy przedleukemicznej u pacjentów, którzy byli leczeni epirubicyną w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA. Białaczki te mają krótki okres utajenia (1-3 lat).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku* (leukopenia, granulocytopenia i neutropenia, gorączka z neutropenią, niedokrwistość).

Niezbyt często: trombocytopenia.

Częstość nieznana: krwotoki i niedotlenienie tkanek (wynikające z zahamowania czynności szpiku).

* Duże dawki epirubicyny podawano bezpiecznie dużej liczbie nieleczonych pacjentów z różnymi guzami litymi i powodowały występowanie działań pożądaných, które nie różniły się od tych obserwowanych u pacjentów leczonych dawkami standardowymi, z wyjątkiem przemijającej ciężkiej neutropenii (< 500 granulocytów obojętnochłonnych/ mm^3 przez okres < 7 dni), która występowała u większości pacjentów. Tylko kilku pacjentów wymagało hospitalizacji i leczenia podtrzymującego z powodu ciężkich powikłań infekcyjnych po dużych dawkach.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: anafilaksja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hiperurykemia (jako wynik szybkiego rozpadu komórek nowotworowych) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zawroty głowy

Zaburzenia widzenia

Częstość nieznana: zapalenie spojówek, zapalenie rogówki

Zaburzenia serca

Rzadko: kardi toksyczność (zmiany w zapisie EKG, tachykardia, arytmia, kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca (duszność, obrzęki, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, płyn w opłucnej, cwałowy rytm serca), częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, odnogi pęczka Hisa) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zakrzepowe zapalenie żył.

Częstość nieznana: Wstrząs. Wystąpiły zdarzenia o charakterze zakrzepowo-zatorowym (w tym zatorowość płucna (w pojedynczych przypadkach zgon)).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: zapalenie błon śluzowych, które może pojawić się 5-10 dni po rozpoczęciu leczenia i zwykle jest powiązane z występowaniem zapalenia jamy ustnej, bolesnych nadżerek, owrzodzenia i krwawienia, głównie po stronie języka i podjęzykowej błony śluzowej przełyku, zapalenie przełyku, wymioty, biegunka, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie

Rzadko: pokrzywka

Częstość nieznana: lokalna toksyczność, wysypka, swędzenie, zmiany skórne, rumień, zaczerwienienie, przebarwienia skóry i paznokci, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość na napromieniowane skóry (reakcja po radioterapii; ang. *radiation recall reaction*)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: czerwone zabarwienie moczu przez 1 do 2 dni po podaniu produktu leczniczego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: brak miesiączki, brak plemników w nasieniu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zaczerwienienie wzdłuż żyły, do której podaje się lek, stwardnienie żył, miejscowy ból i martwica tkanki (po przypadkowym podaniu leku poza żyłę).

Rzadko: gorączka, dreszcze, zawroty głowy, bardzo wysoka gorączka, złe samopoczucie, osłabienie.

Badania

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Częstość nieznana: bezobjawowe spadki frakcji wyrzutowej lewej komory

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: po podaniu dopęcherzowym obserwowano zapalenie pęcherza moczowego na tle chemicznym, w niektórych przypadkach krwotoczne (patrz punkt 4.4).

Podanie dopęcherzowe

Ponieważ tylko niewielka ilość substancji czynnej jest wchłaniana do krwiobiegu po dopęcherzowym podaniu produktu leczniczego, występowanie ciężkich ogólnoustrojowych działań niepożądanych, jak również reakcji alergicznych jest rzadkie. Często zgłaszane są miejscowe reakcje jak uczucie pieczenia i częstomocz (pollakisuria). Okazjonalnie zgłaszano wystąpienie zapalenia pęcherza na tle bakteryjnym lub chemicznym (patrz punkt 4.4). Wymienione działania niepożądane są w większości przypadków odwracalne.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie epirubicyny powoduje ciężkie zaburzenia czynności szpiku kostnego (głównie leukopenia i trombocytopenia), toksyczne zaburzenia przewodu pokarmowego (głównie zapalenie błony śluzowej) i ostre powikłania kardiologiczne. Przy podawaniu antracyklin obserwowano występowanie utajonej niewydolności serca w przebiegu kilku miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjenci powinni być uważnie monitorowani. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca pacjenci powinni być leczeni zgodnie z konwencjonalnymi wytycznymi.

Leczenie:

Objawowe: w tym okresie należy zastosować leczenie podtrzymujące obejmujące takie środki zaradcze jak transfuzja krwi oraz izolacja pacjenta w jałowym pomieszczeniu. Obserwowano występowanie opóźnionej niewydolności serca do 6 miesięcy po przedawkowaniu antracyklin. Pacjentów należy uważnie obserwować, a w razie pojawienia się objawów niewydolności serca zastosować standardowe postępowanie. Epirubicyny nie usuwa dializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antracykliny i substancje pochodne Kod ATC: L01D B03.

Mechanizm działania epirubicyny jest związany z jej zdolnością wiązania się z DNA. Badania hodowli komórkowych wykazały, że epirubicyna szybko przenikania do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę. Udowodniono działania epirubicyny w szerokim spektrum nowotworów eksperymentalnych, w tym w białaczkach L1210 i P388, mięsaku SA180 (postacie lita i puchlinowa), w czerniaku B16, w raku piersi, w raku płuc Lewisa i w guzach okrężnicy 38. Wykazano także jej działanie na ludzkie guzy przeszczepione bezwłosym myszom bez grasicy (czerniak, rak piersi, płuc, prostaty i jajnika).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek po podaniu dożylnym dawki wynoszącej 60-150 mg/m² następuje trójfazowa eliminacja leku z osocza, bardzo szybka w fazie początkowej i wolna w fazie końcowej. Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin. Dawki te mieszczą się w zakresie farmakokinetyki liniowej, zarówno odnośnie wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego. Głównymi metabolitami, które zostały zidentyfikowane są epirubicynol (13-OH epirubicyna) oraz glukuronidy epirubicyny i epirubicynolu.

W trakcie badań farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem *in situ* pęcherza moczowego, stężenie epirubicyny w osoczu po podaniu dopęcherzowym było zwykle niskie (<10 ng/ml). Dlatego zakłada się brak mającej znaczenie resorpcji ogólnoustrojowej. U pacjentów z uszkodzeniami błony śluzowej

pęcherza moczowego (np. na skutek guza, zapalenia pęcherza, zabiegów operacyjnych) można spodziewać się zwiększenia wskaźnika resorpcji.

Proces 4'-O-glukuronidacji odróżnia epirubicynę od dokсорubicyny i może odpowiadać za szybszą eliminację epirubicyny i jej zmniejszoną toksyczność. Stężenia w osoczu głównego metabolitu leku - 13-OH pochodnej (epirubicynol) są zawsze mniejsze niż leku i wykazują przebieg prawie równoległy.

Epirubicyna jest wydalana głównie przez wątrobę; wysokie wartości klirensu osocza (0,9 l/min) wskazują, że powolne wydalanie leku jest spowodowane dystrybucją leku do tkanek w dużym stopniu.

Około 9-10% podawanej dawki jest wydalana z moczem w ciągu 48 godzin.

Wydzielanie do żółci uważane jest za główną drogę eliminacji leku, w ciągu 72 godzin w żółci wykrywa się około 40% podanej dawki. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu epirubicyny, narządami docelowymi u szczurów, królików i psów były: układ krwiotwórczy, przewód żołądkowo-jelitowy, nerki, wątroba i narządy rozrodcze.

Epirubicyna wykazywała także właściwości kardiotoxyczne u szczurów, królików i psów.

Epirubicyna, tak jak inne antracykliny, wykazywała właściwości genotoksyczne, embriotoksyczne i rakotwórcze u szczurów.

Nie stwierdzono wad rozwojowych u szczurów i królików, jednak tak jak w przypadku innych antracyklin i leków cytotoxycznych, należy wziąć pod uwagę potencjalne działanie teratogenne epirubicyny.

Badanie tolerancji miejscowej u szczurów i myszy wykazało, że wynaczynienie epirubicyny powoduje martwicę tkanek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas chlorowodorowy (do uzyskania odpowiedniego poziomu pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać długotrwałego kontaktu produktu z jakimkolwiek roztworem o pH zasadowym (w tym roztworów zawierających dwuwęglan sodu), ponieważ może on powodować hydrolizę (rozpad) substancji czynnej. Należy stosować wyłącznie rozcieńczalniki wymienione w punkcie 6.6.

Epirubicyny, zarówno roztworu do wstrzykiwań, jak i rozcieńczonego roztworu nie należy mieszać z innymi lekami. Zgłaszano fizyczną niezgodność z heparyną.

Epirubicyny nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu w opakowaniu przygotowanym do sprzedaży:

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika:

Fiolki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia, a wszelkie resztki niewykorzystanego leku należy usunąć po zastosowaniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć

natychmiast po pierwszym przekłuciu gumowego korka. Jeżeli lek nie zostanie natychmiast zużyty, osoba podająca lek ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania leku.

Okres ważności po rozcieńczeniu roztworu do wstrzykiwań:

Chlorowodorek epirubicyny do wstrzykiwań 2 mg/ml może być następnie rozcieńczony, w warunkach aseptyki, w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu i podany we wlewie dożylnym. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli lek nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi osoba podająca lek. Okres przechowywania nie powinien być zwykle dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka o pojemności 5 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej, pokrytej teflonem lub korkiem z gumy chlorobutyłowej silikonowanej pokrytym teflonem i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

1 fiolka o pojemności 10 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej, pokrytej teflonem lub korkiem z gumy chlorobutyłowej silikonowanej pokrytym teflonem i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

1 fiolka o pojemności 25 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej, pokrytej teflonem lub korkiem z gumy chlorobutyłowej silikonowanej pokrytym teflonem i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

1 fiolka o pojemności 100 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej, pokrytej teflonem lub korkiem z gumy chlorobutyłowej silikonowanej pokrytym teflonem i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Chlorowodorek epirubicyny do wstrzykiwań 2 mg/ml może być następnie rozcieńczony w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu i podany we wlewie dożylnym. Warunki dotyczące stabilności roztworu do wlewu, patrz punkt 6.3.

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji nie zawiera konserwantów, a wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć natychmiast w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Informacje dotyczące bezpiecznego użytkowania oraz usuwania leków przeciwnowotworowych:

1. Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzone w warunkach pełnej aseptyki przez wyszkolony personel.
2. Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzone w przeznaczonym do tego aseptycznym obszarze.
3. Personel powinien nosić odpowiednie rękawice jednorazowego użytku, okulary ochronne, fartuch i maskę.

4. Należy zastosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami. W razie kontaktu leku z oczami, należy je przepłukać dużą ilością wody i (lub) 0,9% roztworem chlorku sodu. Następnie należy zasięgnąć porady medycznej u lekarza.
5. W razie kontaktu leku ze skórą, skażone miejsce należy starannie przemyć wodą z mydłem lub roztworem dwuwęglanu sodu. Jednak, nie należy trzeć skóry szczotką. Po zdjęciu rękawic należy zawsze umyć ręce.
6. Wyciek lub rozlanie leku należy usunąć najlepiej przez nasiąkanie, stosując rozcieńczony roztwór podchlorynu sodu (1% dostępnego chlorynu), a następnie wodę. Wszystkie użyte do czyszczenia środki należy usunąć zgodnie z poniższą instrukcją.
7. Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać leków cytotoksycznych i posługiwać się nimi.
8. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności przy usuwaniu materiałów (strzykawki, igły, itp.) stosowanych przy przygotowywaniu i (lub) rozcieńczaniu cytotoksycznych produktów leczniczych. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited,
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17072

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2010-07-20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO