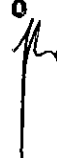


2008 -11- 18



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIOEPICYNA; 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka szklana o pojemności 36 ml zawierająca 50 mg chlorowodoru epirubicyny (*Epirubicini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bioepicyna jest stosowana w następujących wskazaniach: mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej, ziarnica złośliwa, chłoniak nieziarniczy, rak piersi, rak jajnika, rak pęcherza moczowego, rak płuc, rak odbytnicy, rak żołądka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epirubicyna jest przeznaczona do stosowania dożylnego, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Dawkowanie zależy od rodzaju guza, czynności serca i wątroby oraz jednoczesnego stosowania chemioterapii.

Epirubicynę można podawać:

- we wstrzyknięciu dożylnym, trwającym nie krócej niż 3 – 5 minut albo we wlewie dożylnym z chlorkiem sodu o stężeniu 0,9% (m/v), glukozą o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do wlewu dożylnego, zawierającym chlorek sodu i glukozę.

Wstrzyknięcie leku w bolusie powoduje wystąpienie większego szczytowego stężenia leku w osoczu krwi, co prawdopodobnie ma większe działanie kardi toksyczne.

Dawkowanie u dorosłych

Monoterapia

Najczęściej zalecaną dawką dla dorosłych jest 60-90 mg/m² powierzchni ciała. W zależności od stanu pacjenta dawkę można powtarzać w odstępach 21-dniowych.

Całkowitą dawkę jednego cyklu można podzielić na 2 lub 3 kolejne jednorazowe podania.

Dawki duże

W monoterapii drobnokomórkowego raka płuc na początku leczenia podaje się 120 mg/m² co trzy tygodnie.

W monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuc i *adenocarcinoma* na początku leczenia podaje się 135 mg/m² jednorazowo lub 45 mg/m² przez trzy kolejne dni co trzy tygodnie.

Pacjentom z zaburzoną czynnością szpiku kostnego po poprzedniej chemoterapii, radioterapii lub pacjentom w podeszłym wieku podaje się mniejsze dawki ($60\text{--}75\text{ mg/m}^2$ w monoterapii podczas standardowego leczenia i $105\text{--}120\text{ mg/m}^2$ w trakcie stosowania dużych dawek). Całkowitą dawkę można podzielić i podawać przez 2-3 kolejne dni.

Leczenie skojarzone

Dawkę należy zmniejszyć podczas podawania preparatu jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym.

Dawki należy odpowiednio redukować.

Sumaryczna dawka epirubicyny (uwzględnia się w tym również inne antracykliny: daunomycynę, doksorubicynę, idarubicynę) wynosi $900\text{--}1000\text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała.

Dawkę sumaryczną należy traktować jako sumę dawek stosowanych w ciągu całego życia.

Dawkowanie należy zmniejszyć u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Schemat dawkowania w szczególnych grupach pacjentów:

Zaburzenia czynności wątroby: Dawkowanie należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Dawkowanie epirubicyny należy zmniejszyć w zależności od stężenia bilirubiny:

Stężenie bilirubiny w surowicy krwi	Zalecana dawka
1,4 – 3,0 mg/100 ml	50% normalnej dawki
powyżej 3,0 mg/100 ml	25% normalnej dawki

Zaburzenia czynności nerek:

Na ogół zaburzenie czynności nerek nie wymaga zmniejszenia dawki.

Pacjenci z ryzykiem zaburzeń czynności serca:

U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko działania kardiotoksycznego, zamiast wstrzyknięcia należy rozważyć stosowanie 24-godzinne go wlewu dożylnego. Dzięki temu można zmniejszyć częstość występowania działania kardiotoksycznego, bez zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. W tej grupie pacjentów przed każdym cyklem leczenia należy dokonać pomiaru frakcji wyrzutowej.

Ryzyko wystąpienia kardiomiopatii zwiększa się stopniowo z dawką. Nie należy przekraczać dawki $450\text{--}550\text{ mg/m}^2$, skumulowanej w ciągu życia pacjenta.

Należy unikać stosowania dawek skumulowanych powyżej 400 mg w przypadku wcześniejszego występowania choroby serca albo przebytej radioterapii serca lub śródpiersia. (*Monitorowanie czynności serca* – patrz punkt 4.4.)

W skojarzeniu z innymi preparatami onkologicznymi epirubicynę stosuje się w dawkach $50\text{--}75\text{ mg/m}^2$. Ze względu na działanie addycyjne leków zahamowanie czynności szpiku kostnego może być silniej wyrażone.

Dawkowanie u dzieci

U dzieci należy stosować mniejsze dawki, ponieważ występuje u nich większe ryzyko działania kardiotoksycznego, a szczególnie opóźnionego działania kardiotoksycznego. Zaleca się przeprowadzanie badań kontrolnych czynności serca. Należy się spodziewać działania toksycznego na szpik kostny, z minimalnymi parametrami hematologicznymi (nadir) po 10 – 14 dniach od rozpoczęcia terapii. U dzieci zwykle szybko następuje poprawa, ze względu na dużą rezerwę szpiku kostnego w porównaniu do osób dorosłych.

Po podaniu leku dożylnie należy zwrócić uwagę na to, aby uniknąć wynaczynienia wokół żyły, które może spowodować miejscową martwicę i zakrzepowe zapalenie żyły.

Epirubicyny nie należy podawać dooponowo lub domięśniowo, podskórnie lub w długotrwałym wlewie. Opisywano strącanie się epirubicyny podczas jednoczesnego stosowania z heparyną i 5-fluorouracylem. Dlatego nie należy jej mieszać z innymi lekami.

4.3 Przeciwwskazania

Epirubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z wyraźnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego (np. w następstwie stosowanego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego), u pacjentów z istniejącą wcześniej lub ciężką niewydolnością serca albo u pacjentów, którzy otrzymali uprzednio maksymalną dawkę skumulowaną innych antracyklin, takich jak: doksorubicyny albo daunorubicyny.

Ciąża i laktacja.

Nadwrażliwość na epirubicynę, leki o podobnej budowie chemicznej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Epirubicyny nie należy stosować dopęcherzowo w leczeniu raka pęcherza moczowego u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej, u których nie można wprowadzić cewnika.

Nie należy podejmować prób stosowania leku dopęcherzowo u pacjentów z inwazyjnymi guzami, które naciekają ścianę pęcherza moczowego, z zakażeniem dróg moczowych albo stanami zapalnymi pęcherza moczowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne środki ostrożności

Epirubicynę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Zaleca się pobyt pacjenta w szpitalu przynajmniej w czasie pierwszej fazy leczenia, ponieważ konieczna jest ścisła obserwacja i kontrolne badania laboratoryjne. Przed leczeniem epirubicyną należy przeprowadzić testy czynnościowe serca i wątroby oraz badania hematologiczne.

Nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych, związane ze stosowaniem leku, często mają bardzo ciężki przebieg i należy je odpowiednio leczyć. Epirubicyny nie należy podawać domięśniowo lub podskórnio.

Podstawowym następstwem ostrego działania toksycznego epirubicyny, zależnym od jej dawki, jest uszkodzenie szpiku, objawiające się w postaci leukopenii, rzadziej trombocytopenii i niedokrwistości.

Wynaczynienie

Wynaczynienie powoduje ciężką i postępującą martwicę tkanek. Objawem wynaczynienia jest ból i (lub) uczucie palenia w miejscu dożylnego podania epirubicyny. W razie wystąpienia wynaczynienia, należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie i podać lek do innej żyły. W miejscu wynaczynienia należy zastosować okłady z lodu. Opisywano stosowanie przepłukiwania roztworem fizjologicznym, miejscowe ostrzykiwanie kortykosteroidami lub roztworem wodorowęglanu sodu (8,4%) oraz stosowanie dimetylosulfotlenku, z różnymi wynikami. Korzystne może być miejscowe podanie hydrokortyzonu w postaci 1% kremu. Należy zasięgnąć opinii specjalisty z dziedziny chirurgii plastycznej i rozważyć szerokie wycięcie obszaru zajętego zmianami.

Działanie kardi toksyczne

Wiadomo, że stosowanie antracyklin powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia kardiomiopatii zależnej od dawki skumulowanej leku. Dlatego nie należy przekraczać dawki skumulowanej epirubicyny 450 – 550 mg/m². Po podaniu leku w większej dawce ryzyko rozwoju niewydolności serca znacznie się zwiększa. Zmniejszenie dawki skumulowanej jest najważniejszym sposobem na uniknięcie działania kardi toksycznego epirubicyny. Działanie kardi toksyczne epirubicyny może mieć takie objawy, jak częstoskurcz, zmiany w elektrokardiogramie lub niewydolność serca. Mogą one pojawić się nagle, po wielu miesiącach lub latach od zakończenia leczenia, bez wcześniejszych zmian w EKG. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca u pacjentów z nowotworami złośliwymi, którzy byli leczeni epirubicyną, utrzymuje się przez całe życie. Niewydolność serca z powodu działania epirubicyny może być oporna na tradycyjne metody leczenia.

Ryzyko działania kardiotoksycznego jest większe u pacjentów, którzy byli poddani napromienianiu śródpiersia lub osierdzia, otrzymywali inne antracykliny i (lub) antracenodiony, u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie, w podeszłym wieku (≥ 70 lat) oraz u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Działanie kardiotoksyczne może wystąpić po podaniu leku w dawkach mniejszych od zalecanej granicznej dawki skumulowanej. Całkowita dawka skumulowana epirubicyny dla określonego pacjenta powinna uwzględniać wszelkiego rodzaju stosowane wcześniej lub jednocześnie leki lub metody terapii o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym albo schematy leczenia takie, jak cyklofosfamid podawany dożylnie w dużych dawkach, mitomycyna C lub dakarbazyna, inne antracykliny, np. daunorubicyna oraz napromienianie śródpiersia lub osierdzia.

Mogą wystąpić zmiany w elektrokardiogramie, w tym zmniejszenie woltażu zespołu QRS. Niekiedy następuje wydłużenie okresu skurczowego albo zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobami serca, takimi jak niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia, zapalenie osierdzia lub zaburzenia rytmu oraz u pacjentów, którzy otrzymali inne środki o działaniu kardiotoksycznym, np. cyklofosfamid (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie czynności serca

Czynność serca należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia oraz starannie monitorować przez cały okres leczenia i po zakończeniu podawania epirubicyny. Zaleca się wykonanie elektrokardiogramu przed i po każdym podaniu leku. Zmiany w EKG, takie jak obniżenie lub ujemny załamek T, obniżenie odcinka ST lub zaburzenia rytmu, są zwykle objawami ostrego, lecz przemijającego (odwracalnego) działania toksycznego. Nie uważa się ich za wskazanie do przerwania terapii epirubicyną. Utrzymujące się zmniejszenie amplitudy zespołu QRS oraz wydłużenie okresu skurczowego uznaje się za cechy silniej wskazujące na działanie kardiotoksyczne antracyklin. W razie zmniejszenia woltażu zespołu QRS o 30% lub frakcji skracania (ang. fractional shortening, FS) o 5% należy przerwać podawanie epirubicyny.

Optymalną metodą przewidywania wystąpienia kardiomiopatii jest wykrycie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) metodą echokardiografii lub scyntygrafii. Badanie LVEF należy przeprowadzić przed zastosowaniem epirubicyny oraz powtarzać każdorazowo po uzyskaniu następnej dawki skumulowanej 100 mg/m^2 , a także w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych niewydolności serca. Należy przyjąć zasadę, że bezwzględne zmniejszenie o $>10\%$ albo obniżenie poniżej 50% u pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi LVEF jest objawem zaburzenia czynności serca. Należy starannie ocenić możliwość dalszego stosowania epirubicyny u takich pacjentów.

Hiperurykemia

Podobnie jak w przypadku innych chemioterapeutyków, istnieje ryzyko hiperurykემii, powodującej napad dny moczanowej lub nefropatię, po rozpadzie guza w następstwie zastosowania schematu leczenia zawierającego epirubicynę.

Zaburzenie czynności wątroby

Epirubicyna jest wydalana głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego. Dlatego zaburzenie czynności wątroby lub jej niewydolność mogą spowodować opóźnienie wydalania leku oraz zwiększać jego ogólne działanie toksyczne. Zaleca się przeprowadzenie testów czynnościowych wątroby (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa i bilirubina) przed oraz podczas leczenia.

Należy monitorować stężenie kwasu moczowego we krwi. Należy zapewnić wystarczające spożycie płynów (min. 3 l/m^2 na dobę). W razie potrzeby można podać inhibitor oksydazy ksantynowej (allopuryinol).

Zarówno mężczyźni, jak kobiety powinny stosować skuteczne metody *antykoncepcji* podczas leczenia epirubicyną oraz w okresie co najmniej trzech miesięcy po zakończeniu podawania leku.

Zmiana barwy moczu

Należy poinformować pacjentów, że epirubicyna może być przyczyną czerwonego zabarwienia moczu, szczególnie pierwszej jego porcji po podaniu leku. Nie wymaga to specjalnego postępowania.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas podawania epirubicyny po albo jednocześnie z innymi lekami o działaniu cytotoksycznym albo przeciwnowotworowym (zwłaszcza o działaniu toksycznym na szpik kostny), ze względu na nasilenie działania kardiotoxycznego i hamującego czynność szpiku kostnego.

- β -bloker lub antagonistę kanałów wapniowych stosowany jednocześnie z epirubicyną zwiększa kardiotoxyczność.
- Inhibitory cytochromu P-450 (np. cymetydyna, ranitydyna) podawana nawet parę dni przed epirubicyną powoduje zmniejszenie nasilenia metabolizmu epirubicyny, z ewentualnym nasileniem działania toksycznego.
- Trastuzumab stosowany jednocześnie z epirubicyną powoduje zwiększenie kardiotoxyczności.
- Leki pobudzające cytochrom P-450 (np. ryfampicyna, fenobarbital) przyspiesza biotransformację i wydalanie z żółcią epirubicyny i jej metabolitów, z ewentualnym zmniejszeniem ich skuteczności.
- Podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny w dużych dawkach oraz epirubicyny następuje zwiększenie stężeń obu leków w surowicy krwi. Może to spowodować zwiększenie działania toksycznego na szpik kostny oraz nadmierne działanie immunosupresyjne.
- Epirubicyna jest szybko metabolizowana i wydalana głównie przez drogi żółciowe. Jednoczesne podawanie chemioterapeutyków o znanym działaniu hepatotoksycznym (np. metotreksatu) może potencjalnie nasilać działanie toksyczne epirubicyny w następstwie zmniejszenia klirensu wątrobowego leku.

Stosowanie u pacjenta jednocześnie cytostatyku i werapamilu zwiększa stężenie szczytowe, okres półtrwania oraz objętość dystrybucji glukuronidów epirubicyny, epirubicynolu oraz dwóch aglikonów.

Epirubicyna nasila działanie radioterapii i może spowodować wystąpienie ciężkich objawów dotyczących napromienianego obszaru, nawet gdy jest stosowana po dłuższym okresie od zakończenia radioterapii.

4.6 Cięża i laktacja

Badania dotyczące wpływu leku na rozmnażanie się i rozwój płodu, przeprowadzone na zwierzętach, wykazały, że epirubicyna ma działanie teratogenne i embriotoksyczne (patrz punkt 5.3). Epirubicyna przenika do kobiecego mleka. Epirubicyny nie należy stosować w czasie ciąży lub karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjenci, u których występują jakiegokolwiek rodzaje działania leku, które mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych (senność, nudności lub wymioty) powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują bardzo często (>10% pacjentów). Działania toksyczne, stanowiące o ograniczeniu wielkości dawki, to zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz działanie kardiotoxyczne; występują one u odpowiednio >10% oraz 1% - 10% pacjentów.

Epirubicyna może nasilać działanie toksyczne radioterapii i innych środków stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych (streptozocyna, metotreksat, cyklofosfamid).

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)

Rzadko >0,01 - <0,1%:

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych epirubicyną w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, które uszkodzają DNA, opisywano wystąpienie wtórnej ostrej białaczki szpikowej, z lub bez fazy przedbiałaczkowej. Występują także przypadki z krótkim okresem latencji (1 – 3 lat).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często >10%:

Zahamowanie czynności szpiku kostnego obejmuje przemijającą leukopenię, niedokrwistość i małopłytkowość. Nadir występuje po 10 – 14 dniach od podania leku.

Zaburzenia serca

Często – bardzo często >1% - >10%:

Działanie kardiotoksyczne może wystąpić jako zaburzenia rytmu serca bezpośrednio po podaniu leku. Zmiany w elektrokardiogramie, w tym spłaszczenie załamka T oraz obniżenie odcinka ST, mogą trwać do dwóch tygodni po podaniu leku.

Ryzyko wystąpienia kardiomiopatii zwiększa się stopniowo podczas zwiększania dawki. Nie należy przekraczać dawki skumulowanej 450 – 550 mg/m². Nieodwracalna zastoinowa niewydolność serca może jednak wystąpić nawet po podaniu dawki skumulowanej 240 mg/m².

Wiek powyżej 70 lat lub poniżej 15 lat należy uważać za czynnik ryzyka.

Działanie kardiotoksyczne może być opóźnione o kilka tygodni, miesięcy a nawet lat po zakończeniu terapii epirubicyną. Ryzyko rozwoju niewydolności serca u pacjentów z nowotworami złośliwymi, którzy byli leczeni epirubicyną, utrzymuje się przez całe życie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często >10%:

Nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie odbytnicy) oraz biegunka mogą wystąpić po 5 do 10 dniach od podania leku. Uszkodzenie przewodu pokarmowego może prowadzić do owrzodzenia, krwotoku lub perforacji.

Zapalenie błony śluzowej rozpoczyna się od uczucia palenia w jamie ustnej i gardle po 5 - 10 dniach od zastosowania leku i może postępować w kierunku owrzodzenia z ryzykiem zakażenia wtórnego.

Zapalenie błony śluzowej może dotyczyć pochwy, odbytnicy i przełyku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często >1% - <10%:

Zgłaszano niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Jednoczesne napromienianie wątroby może spowodować ciężkie działanie hepatotoksyczne, niekiedy prowadzące do marskości wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często >10%:

Odwracalne wyłysienie u większości pacjentów łysienie (występujące w 60-90 % leczonych przypadków), hiperpigmentacja łóżysk paznokci, tworzenie się bruzd na skórze, oddzielanie się paznokci od łożyska.

Epirubicyna ma bardzo silne działanie drażniące. Jej wynacznienie w miejscu wlewu może spowodować miejscowy ból, podrażnienie, zapalenie, zakrzepowe zapalenie żył, a nawet prowadzić do ciężkiego owrzodzenia i martwicy skóry.

Sporadycznie opisywano reakcje nadwrażliwości, takie jak reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, gorączka i reakcja anafilaktyczna).

Epirubicyna ma wpływ i nasila zwykłą reakcję tkanek na napromienianie. Ponadto, po podaniu epirubicyny po pewnym czasie po zakończeniu napromieniania mogą wystąpić reakcje wtórne („reakcje przypomnienia”).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często >1% - <10%:

Po podaniu dożylowym mogą wystąpić następujące rodzaje działań niepożądanych: krwiomocz, podrażnienie pęcherza moczowego i cewki moczowej, bolesne oddawanie moczu kroplami i częstomocz. Reakcje te zwykle mają umiarkowane nasilenie i trwają krótko. Podanie dożylowe epirubicyny może niekiedy powodować krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Może to prowadzić do zmniejszenia pojemności pęcherza. Epirubicyna powoduje czerwone zabarwienie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko >0,01 - <0,1%:

Zapalenie spojówek, łzawienie.

W przypadku zbyt szybkiego podawania leku we wstrzyknięciu może wystąpić zaczerwienienie twarzy.

Opisywano zakrzepowe zapalenie żył i zapalenie spojówek.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie nasila toksyczne działanie epirubicyny m.in. zapalenie błon śluzowych, leukopenię i trombocytopenię, zwiększa ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, wymaga leczenia szpitalnego. Jednorazowe bardzo duże dawki epirubicyny mogą spowodować ostre zwyrodnienie mięśnia sercowego w ciągu 24 godzin i ciężką mielosupresję. Najgroźniejsze skutki takiego przedawkowania ujawniają się między 10-14 dni po podaniu.

Niewydolność serca może wystąpić w okresie do 6 miesięcy po przedawkowaniu. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Gdy istnieje niebezpieczeństwo zakażenia należy podać antybiotyki.

Należy jak najszybciej zastosować odpowiednie środki, takie jak podanie glikozydów nasercowych i leków moczopędnych.

Może być konieczne leczenie krwotoku lub zakażeń spowodowanych przez ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego lub immunosupresję. Niekiedy należy zastosować przetoczenie krwi lub przejściową izolację.

Hemodializa nie przynosi korzyści, ponieważ epirubicyna jest wydalana głównie przez drogi żółciowe i jelita.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne. Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, kod ATC: L01DB03.

Epirubicyna jest lekiem nieswoistym dla cyklu komórkowego. Działa w fazie S i G2 komórki, a w większych stężeniach może wpływać także na fazę G1 i M. Mechanizm działania polega na wstawieniu (interkalacji) epirubicyny pomiędzy pary nukleotydów w podwójnej spirali DNA. Następuje miejscowe rozwinięcie i zmiana konformacji heliksu albo jego rozerwanie i fragmentacja co w konsekwencji prowadzi do zahamowania syntezy DNA.

Epirubicyna podana dożylnie szybko przenika do narządów i tkanek osiągając stosunkowo duże stężenia w węzłach chłonnych, zdrowej i zmienionej nowotworowo tkance żołądka, tkankach pęcherzyka żółciowego, guzach przerzutowych wątroby oraz w krwinkach czerwonych. Średnie wartości stężeń leku obserwuje się w tkance nerwowej, mięśniowej, jajowodów, raka płuc oraz zdrowych i nowotworowych tkankach błony śluzowej macicy. Antybiotyk nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Epirubicyna podana dożylnie szybko przenika do narządów i tkanek w tym do płuc, wątroby, serca, śledziony i nerek. Nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Epirubicyna metabolizowana jest w wątrobie do głównego, czynnego biologicznie metabolitu - glukuronidów epirubicyny i epirubicynolu.

Glukuronidacja epirubicyny przebiega inaczej niż doksorubicyny, z tym wiąże się szybsze wydalanie epirubicyny i jej mniejsza toksyczność w porównaniu z doksorubicyną. Duże stężenie metabolitów pojawia się bardzo szybko w krwi i w tkankach. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby metabolizm epirubicyny przebiega inaczej niż doksorubicyny, wolniejsze jest też wydalanie leku i w konsekwencji zwiększenie jego kumulacji w surowicy krwi i tkankach.

Wysokie wartości klirensu epirubicyny we krwi (0,9 l/min) i powolne wydalanie z organizmu wskazuje na bardzo dobrą dystrybucję do tkanek. Wydalana jest głównie przez wątrobę. 40% podanej dawki wydalone jest z żółcią w ciągu 72 godzin. Przez nerki wydalone jest 9-10% podanej dawki w ciągu 48 godz.

Epirubicyna metabolizowana jest do glukuronidów epirubicyny i epirubicynolu oraz pięciu innych metabolitów - epirubicynolu i czterech aglikonów. Epirubicynol jest związkiem o działaniu cytotoksycznym. Jego okres półtrwania może być dłuższy niż okres półtrwania epirubicyny. Stopień cytotoksyczności glukuronidów nie jest znany, natomiast aglikony pozbawione są działania przeciwnowotworowego.

Epirubicyna wydalana jest głównie z żółcią, a jedynie 6-7 % podanej dawki cytostatyku wydalana się z moczem w postaci niezmienionej. Glukuronidy stanowią około 1/3 całkowitego wydalania metabolitów z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach w hodowlach tkankowych stwierdzono szybkie przenikanie tego antybiotyku do komórki, nagromadzenie się w chromatynie i hamowanie syntezy DNA oraz mutagenizację i wiele nieprawidłowości chromosomalnych. Epirubicyna jest aktywna wobec szeregu nowotworów doświadczalnych, a mianowicie: L 1210 i P 388, czerniaka B 16, raka sutka, raka płuca Lewisa oraz raka okrężnicy 38.

W doświadczeniach na zwierzętach stwierdzono, że epirubicyna jest aktywna wobec wielu eksperymentalnych nowotworów u gryzoni - czerniak, rak sutka, prostaty, płuca i jajnika. Działa immunosupresyjnie, a także rakotwórczo i kardiotoxycznie, chociaż stwierdzono, że charakteryzuje się ona lepszym indeksem terapeutycznym, mniejszą toksycznością układową oraz mniejszą kardiotoxycznością w porównaniu z doksorubicyną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Metylu parahydroksybenzoesan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać kontaktu z wszelkimi roztworami o zasadowym pH, ponieważ spowodowałoby to hydrolizę leku. Nie należy mieszać epirubicyny z heparyną i 5-fluorouracylem, gdyż mogłyby powstać osady. Nie zaleca się mieszania epirubicyny z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania

Produkt pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem. Produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Każdą nie użytą część pozostałego w fiolce produktu należy zniszczyć.

Po rekonstytucji

Roztwory przygotowane zgodnie z punktem 6.6, należy natychmiast zużyć lub jeżeli sporządzony roztwór nie zostanie natychmiast wykorzystany, nie należy go przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną sporządzonego roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Sporządzony roztwór w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych jest jałowy przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 36 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem, umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi produktów cytotoksycznych.

Ze względu na toksyczne właściwości substancji, należy przestrzegać następujących zasad bezpieczeństwa:

- przygotowanie, podawanie i usuwanie pozostałości preparatu może być prowadzone jedynie przez przeszkolony personel i podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych należy zachować ostrożność, by na kontakt z lekiem nie narażać kobiet w ciąży;
- osoby przygotowujące epirubicynę powinny nosić ubranie ochronne: gogle, fartuchy, rękawiczki stosowane jednorazowo i maski stosowane jednorazowo;
- wszystkie sprzęty i materiały użyte do przygotowania leku lub czyszczenia miejsca jego sporządzania, w tym rękawiczki, należy umieszczać w workach na odpady niebezpieczne i spalać w wysokiej temperaturze (700°C).

W razie przypadkowego kontaktu ze skórą lub oczami należy je przemyć bardzo dużą ilością wody lub wody z mydłem albo roztworem dwuwęglanu sodu. Należy skontaktować się z lekarzem.

W razie rozlania roztworu należy go zneutralizować rozcieńczonym podchlorynem sodu (1% roztwór chlorynu), najlepiej pozostawiając przez noc, a następnie spłukać wodą.

Wszystkie materiały używane do czyszczenia należy zniszczyć według opisu powyżej.

Zaleca się stosowanie następujących roztworów do wlewów: 0,9% roztwór chlorku sodu (m/v), 5% roztwór glukozy (m/v), płyn do wlewu dożylnego zawierający chlorek sodu i glukozę (patrz punkt 4.2).

Roztwór sporządzony w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych jest jałowy przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Ze względu na różne istniejące schematy dawkowania zalecane jest stosowanie leku wyłącznie pod kierunkiem lekarza, który ma doświadczenie w terapii cytotoksycznej.

Podanie dożylnie - zawartość fiolki rozpuszcza się w 25 ml wody do wstrzyknięć, 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
ul. Starościńska 5
02-516 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11142

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

30.04.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.03.2008 r.

2008 -12- 12

10
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15