

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWOZDANIE
POD WZGLĘDEM
WERYFIKACJI
2009-11-14
14

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epirubicin-Ebewe, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml koncentratu zawiera 2 mg chlorowodoru epirubicyny jako substancję czynną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty czerwony roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epirubicyna stosowana jest w leczeniu szeregu chorób nowotworowych, w tym:

- raka piersi,
- raka jajnika,
- raka żołądka,
- raka płuca,
- raka głowy i szyi;
- raka okrężnicy i odbytnicy,
- szpiczaka mnogiego,
- złośliwych chłoniaków niezajrzynkowych,
- ostrej białaczki

Po podaniu epirubicyny do pęcherza moczowego stwierdzono jej korzystne działanie w leczeniu następujących chorób:

- raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego
- raka *in situ* pęcherza moczowego

Dopełeczne podanie epirubicyny po wycięciu przezciewkowym raka pęcherza moczowego stanowi element leczenia zapobiegającego wznowie procesu nowotworowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epirubicyna jest przeznaczona wyłącznie do podawania dożylnego lub do podawania do pęcherza moczowego.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności epirubicyny u dzieci.

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia wynaczywienia substancji czynnej (patrz punkt 4.4). Jeśli dojdzie do wynaczywienia podawanie leku należy natychmiast przerwać. Do przygotowania roztworu do wlewu epirubicyny należy użyć 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Dawka konwencjonalna

W przypadku stosowania epirubicyny w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała; lek należy podawać dożylnie przez 3-5 minut. Podanie dawki należy powtarzać co 21 dni w zależności od parametrów hematologicznych oraz czynności szpiku kostnego.

W razie pojawienia się objawów toksyczności, jak np. neutropenii/gorączki neutropenicznej oraz małopłytkowości (które mogą występować jeszcze w 21. dniu terapii), może zachodzić konieczność zmiany dawki lub opóźnienia następnego podania leku.

Dawka wysoka

W przypadku stosowania epirubicyny w wysokodawkowanej terapii raka płuca należy postępować według następującego schematu:

- rak drobnokomórkowy płuca (uprzednio nieleczonej): 120 mg/m² p.c. pierwszego dnia cyklu, co 3 tygodnie.

W leczeniu wysokodawkowanym epirubicynę można podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego przez 3 - 5 minut lub w postaci infuzji trwającej do 30 minut.

Rak piersi

W leczeniu adjuwantowym pacjentów z niezaawansowanym rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych zaleca się podawanie epirubicyny dożylnie w dawce od 100 mg/m² (jako pojedynczą dawkę pierwszego dnia terapii) do 120 mg/m² (podzielone na dwie dawki dnia 1. i 8.), co 3 - 4 tygodnie w skojarzeniu z podawanym dożylnie cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem oraz podawanym doustnie tamoksyfenem.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego spowodowanymi wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, podszłym wiekiem albo naciekiem nowotworowym szpiku kostnego, zaleca się stosowanie mniejszych dawek leku (60 - 75 mg/m² w dawkowaniu konwencjonalnym oraz 105 - 120 mg/m² w dawkowaniu wysokim).

Całkowitą dawkę jednego cyklu leczenia można podzielić podając cząstkowe dawki przez 2 - 3 kolejne dni.

Poniższa tabela przedstawia dawki epirubicyny zazwyczaj podawane w monoterapii oraz złożonej chemioterapii innych nowotworów niż wymienione:

Wskazanie (rodzaj nowotworu)	Dawka epirubicyny (mg/m ²)*	
	Monoterapia	Leczenie złożone
Zaawansowany rak jajnika	60 – 90	50 – 100
Rak żółtaka	60 – 90	50
Rak drobnokomórkowy płuca (SCLC)	120	120
Rak pęcherza moczowego	Podanie do pęcherza moczowego: 50 mg/50 ml lub 80 mg/50 ml (tak <i>in situ</i>) Zapobiegawczo: 50 mg/50 ml co tydzień przez 4 tygodnie, następnie co miesiąc przez 11 miesięcy	

Dawki zazwyczaj stosowane dnia 1. lub dnia 1., 2. i 3., w odstępach co 21 dni.

Leczenie złożone

W razie stosowania epirubicyny razem z innymi produktami cytotoksycznymi należy odpowiednio zmniejszyć dawkę. Powyższa tabela przedstawia dawki zazwyczaj stosowane.

Zaburzona czynność wątroby

Eliminacja epirubicyny odbywa się głównie przez układ wątrobowo-żółciowy. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby należy zmniejszyć dawkę leku dostosowując ją do stężenia bilirubiny w osoczu według następującego schematu:

Bilirubina w osoczu	AsPAT	Zmniejszenie dawki o
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 razy górna granica normy	75%

Zaburzona czynność nerek

Ze względu na ograniczoną ilość epirubicyny wydalaną przez nerki, umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki. Może jednak zachodzić konieczność dostosowania dawki u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w osoczu >5 mg/dl.

Podanie do pęcherza moczowego

W leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego oraz raka *in situ*, epirubicynę można podawać bezpośrednio do pęcherza moczowego. Nie należy podawać epirubicyny do pęcherza moczowego w leczeniu inwazyjnych nowotworów, które przenikają całą ścianę pęcherza moczowego. W tych przypadkach bardziej stosowne jest leczenie ogólnoustrojowe lub operacyjne (patrz punkt 4.3). Epirubicynę stosowano również skutecznie dopęcherzowo w leczeniu zapobiegającym nawrotom raka powierzchownego pęcherza moczowego po przezezwkowym wycięciu zmiany pierwotnej.

W leczeniu raka powierzchownego pęcherza moczowego zaleca się postępowanie zgodne z poniższą tabelą:

**TABELA ROZCIĘNCZEŃ
ROZTWORÓW DO PODANIA DO PĘCHERZA MOCZOWEGO**

Wymagana dawka epiurubicyny	Objętość roztworu epiurubicyny o stężeniu wyjściowym 2 mg/ml	Objętość rozpuszczalnika: wody do wstrzykiwań lub jałowego roztworu soli fizjologicznej (0,9% NaCl)	Całkowita objętość płynu wprowadzonego do pęcherza moczowego
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Sposób podania: jeden wlew o stężeniu 50 mg/50 ml na tydzień (rozcieńczony w płynie fizjologicznym lub w wodzie do wstrzykiwań) przez 8 kolejnych tygodni

W razie objawów toksyczności miejscowej zaleca się zmniejszenie dawki do 30 mg/50 ml

Rak *in situ*: do 80 mg/50 ml (w zależności od indywidualnej tolerancji u pacjenta)

Zapobiegawczo: jeden wlew o stężeniu 50 mg/ 50 ml jeden raz na tydzień przez 4 kolejne tygodnie, a następnie jeden wlew w tej samej dawce, co miesiąc przez 11 miesięcy

Roztwór należy utrzymywać w pęcherzu moczowym przez 1 do 2 godzin. Aby zapobiec niepożądanemu rozcieńczeniu roztworu przez moc, pacjentowi należy zakazać przyjmowania płynów przez 12 godzin przed wlewem substancji. Pacjenta z napiętym pęcherzem moczowym należy od czasu do czasu obracać, a na zakończenie zabiegu zachęcić do oddania moczu

4.3 Przeciwwskazania

Epiurubicyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z klinicznie istotnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego, spowodowanym wcześniejszym leczeniem innymi środkami przeciwnowotworowymi lub radioterapią,
- u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni doksorubicyną lub daunorubicyną, a skumulowana dawka całkowita na terapię osiągnęła dopuszczalne maksimum,
- u pacjentów z aktualnie występującymi zaburzeniami czynności serca lub z zaburzeniami czynności serca w wywiadzie (jak np.: niewydolność serca 4 stopnia, ostry zawał serca lub przebyty zawał serca wskutek którego doszło do niewydolności serca 3 lub 4 stopnia, ostre choroby zapalne serca, zaburzenia rytmu serca z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi),
- u pacjentów z uogólnionymi zakażeniami
- podczas karmienia piersią.

W przypadku podawania do pęcherza moczowego, epiurubicyna jest przeciwwskazana:

- w zakażeniach dróg moczowych,

- w inwazyjnych nowotworach przenikających ścianę pęcherza moczowego,
- jeśli cewnikowanie pęcherza stwarza trudności,
- w zapaleniu pęcherza moczowego,
- gdy w pęcherzu zalega duża objętość moczu,
- jeśli zmieniony chorobowo pęcherz moczowy jest obkurczony

4. 4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Epirubicynę należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty, z doświadczeniem w stosowaniu leków cytotoksycznych. Płacówka prowadząca leczenie musi posiadać zaplecze umożliwiające szybką diagnostykę i leczenie ewentualnych powikłań hematologicznych, występujących szczególnie po leczeniu wysokimi dawkami epirubicyny.

Epirubicyna wykazuje działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni poddani działaniu epirubicyny powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas oraz w okresie do 6 miesięcy po ukończeniu leczenia. Ponadto, ze względu na możliwość występowania bezpłodności spowodowanej leczeniem, należy poinformować takich mężczyzn o możliwościach i sposobie przechowania nasienia.

Należy także poinformować pacjentów o bojaży płci leczonych epirubicyną o możliwym ryzyku niekorzystnego oddziaływania leku na rozrodczość. Podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu terapii zarówno kobiety, jak i mężczyźni, powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Wynaczymienie epirubicyny poza żyłę może spowodować poważne uszkodzenia lub martwicę tkanek. Podawanie leku do drobnych naczyń albo kilkakrotne wstrzykiwanie do tej samej żyły grozi stwardniającym zapaleniem żył.

Przed pierwszym podaniem epirubicyny należy starannie ocenić wyjściowe parametry laboratoryjne oraz czynność serca.

Przed i podczas każdego cyklu leczenia epirubicyną należy starannie monitorować liczbę czerwonych i białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych oraz płytek krwi. Stosując schematy z zastosowaniem konwencjonalnych i wysokich dawek leku należy spodziewać się zazwyczaj przemiającej leukopenii i neutropenii, osiągającej nadci pomiędzy 10. a 14. dniem od podania leku, po czym wartości powinny wracać do normy do 21. dnia. Objawy te są cięższe w przypadku schematów wysokodawkowanych. Małopłytkowość ($<100\,000$ płytek /mm³ krwi) stwierdzono u bardzo niewielkiej liczby pacjentów, nawet stosując epirubicynę w wysokich dawkach.

Leczenie epirubicyną można rozpocząć dopiero po wyleczeniu ostrego zapalenia jamy ustnej.

Ustalając maksymalną dawkę kumulacyjną epirubicyny, możliwą do zastosowania u konkretnego pacjenta, należy wziąć pod uwagę równoczesne i wcześniejsze leczenie potencjalnie kardiotoksycznymi produktami leczniczymi. W razie konieczności przekroczenia dawki kumulacyjnej 900 - 1000 mg epirubicyny/m² p.c. należy zachować szczególną

ostrożność w przypadku zarówno konwencjonalnej, jak i wysokodawkowanej terapii. Przekroczenie tej dawki wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nieodwracalnej zastoinowej niewydolności serca. Zaleca się wykonanie EKG przed oraz po każdym cyklu leczenia. Nie ma potrzeby przerywania leczenia epirubicyną w przypadku pojawienia się na ogół przemijających i odwracalnych zmian wykresu EKG, jak np. spłaszczenie lub inwersja załamka T, obniżenie odcinka ST lub wystąpienie zaburzeń rytmu serca. Udowodniono, że kardiotoksyczność występuje rzadko, jeżeli dawka kumulacyjna epirubicyny nie przekracza 900 mg/m². Podczas leczenia należy jednak uważnie monitorować czynność serca w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niewydolności serca typowej dla stosowania innych antacyklin. W razie wystąpienia niewydolności serca, leczenie epirubicyną należy przerwać.

Spowodowana przez antacykliny kardiomiopatia jest związana z trwałym obniżeniem amplitudy zespołu QRS, z przedłużeniem poza normalne granice odstępów między skurczami (PEP/ LVEF) oraz ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej serca. Bardzo duże znaczenie ma monitorowanie czynności serca u pacjentów leczonych epirubicyną; zaleca się kontrolowanie czynności serca za pomocą badań nieinwazyjnych. Mimo, że zmiany w EKG mogą być wskazanikiem kardiomiopatii spowodowanej przez antacykliny, to jednak EKG nie jest na tyle czułą i swoistą metodą, ażeby z jej pomocą możliwe było ustalenie kardiotoksyczności związanej z podawaniem antacyklin. Ryzyko powstania ciężkich zaburzeń serca można zmniejszyć poprzez regularne monitorowanie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), zalecane podczas całego cyklu leczenia, oraz natychmiastowe przerwanie podawania epirubicyny po pojawieniu się pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Metodą zalecaną do wielokrotnej oceny czynności serca jest badanie LVEF za pomocą angiografii wielo-brankowej serca (MUGA) lub echokardiografii. Zaleca się wykonanie wyjściowej oceny pracy serca za pomocą EKG i MUGA lub echokardiografii, szczególnie u tych pacjentów, u których występuje ryzyko zwiększonej kardiotoksyczności. Zwiększa w przypadku podawania wyższych niż kumulacyjne dawek antacyklin należy kilkakrotnie przeprowadzać badania LVEF za pomocą MUGA lub echokardiografii. Należy stosować te same techniki badań na wszystkich etapach oceny. Szczególnie dokładnego monitorowania czynności serca wymagają pacjenci z grupy ryzyka niewydolności serca, jeszcze przed rozpoczęciem stosowania antacykliny lub antracendionu.

Podobnie jak inne środki cytotoksyczne, epirubicyna może powodować hiperurykemię w wyniku szybkiego rozpadu komórek nowotworowych. Dlatego należy badać stężenie kwasu moczowego we krwi i stosować odpowiednie postępowanie zapobiegające. Zapobiegając hiperurykemii poprzez wymuszoną diurezę, alkalizację moczu oraz profilaktyczne podawanie allopurynolu można zminimalizować ewentualne powikłania zespołu rozpadu nowotworu.

Przez jeden lub dwa dni po podaniu epirubicyny mocz może mieć czerwone zabarwienie.

Niewydolność serca może wystąpić kilka tygodni po zaprzestaniu leczenia epirubicyną i może nie odpowiadać na leczenie swoiste. Ryzyko kardiotoksyczności może wzrosnąć u pacjentów, którzy równocześnie lub wcześniej byli poddani radioterapii okolic śródpiersia i osierdzia oraz (lub), którzy przyjmują potencjalnie kardiotoksyczne produkty lecznicze (patrz punkt 4.5).

Epirubicyna jest eliminowana głównie przez wątrobę. Dlatego rozpoczynając leczenie epirubicyną, a w miarę możliwości również podczas terapii, należy badać czynność wątroby (AspAT, ALAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina) (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby zmniejszeniu może ulec klirens epirubicyny. U takich pacjentów zaleca się zmniejszenie dawki epirubicyny (patrz punkt 4.2).

Przed i podczas leczenia należy regularnie sprawdzać stężenie kreatyniny w osoczu. U pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny w osoczu (>5 mg/dl) zaleca się zmniejszenie dawki epirubicyny (patrz punkt 4.2).

Z powodu ryzyka wystąpienia potencjalnie śmiertelnej uogólnionej choroby poszczepiennej nie zaleca się równoczesnego podawania żywych szczepionek atenuowanych drobnoustrojów. Ryzyko takie zwiększa się u pacjentów, których układ odpornościowy jest już osłabiony przez chorobę zasadniczą. W miarę możliwości należy stosować szczepionki inaktywowane (takie jak inaktywowana szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu rogów przednich rdzenia kręgowego).

4. 5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Epirubicynę można stosować jednocześnie z innymi preparatami przeciwnowotworowymi. Natomiast nie zaleca się mieszanina roztworu Epirubicin-Ebewe z roztworami innych produktów leczniczych w jednej infuzji/iniekcji.

Dotychczas zaobserwowano interakcje epirubicyny z cymetydyną, dekswetapanilem, deksrazoksanem, docetakselem, interferonem $\alpha 2b$, pakitakselem oraz chininą.

Dekswetapanil może mieć wpływ na właściwości farmakokinetyczne epirubicyny, przy czym możliwe jest nasilenie działania hamującego czynność szpiku kostnego.

Upřednie podanie wyższych dawek deksrazoksanu (900 mg/m² i 1200 mg/m²) może spowodować zwiększenie ogólnoustrojowego klirensu epirubicyny, a w wyniku tego zmniejszenie pole pod krzywą stężeń (AUC).

W jednym z badań dowiedziono, że podanie docetakselu bezpośrednio po epirubicynie może zwiększyć stężenie metabolitów epirubicyny w osoczu.

Równoczesne podawanie epirubicyny z interferonem $\alpha 2b$ może spowodować zarówno skrócenie czasu półtrwania, jak i zmniejszenie klirensu całkowitego leku.

Pacitaksel może wpływać na farmakokinetykę epirubicyny i epirubicynolu – metabolitu epirubicyny. Wykazano, że w razie podania pakitakselu przed epirubicyną, jej stężenie w osoczu jest wyższe niż zwykle. Natomiast w przypadku podania pakitakselu po epirubicynie nie zaobserwowano wykrywalnych zmian stężeń epirubicyny w osoczu. Dlatego też, w przypadku podawania obu leków, zaleca się zastosowanie tego drugiego schematu postępowania.

Chinina może przyspieszyć początkową redystrybucję epirubicyny z krwi do tkanek i w ten sposób wpłynąć na rozkład epirubicyny przez czerwone krwinki.

Podawanie cymetydyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę przed podaniem epirubicyny 100 mg/m² co 3 tygodnie prowadziło do zwiększenia AUC epirubicyny o 50% oraz AUC epirubicynolu o 41% ($p < 0,05$). Ponieważ nie zaobserwowano zmniejszenia AUC aglikonu 7-deoksy-doksorubicynolu, ani zmiany przepływu krwi w wątrobie, dlatego nie można wyjaśnić obserwowanego zjawiska zmniejszoną czynnością cytochromu P450.

Należy wziąć pod uwagę możliwość znacznego zaburzenia hematopoezy podczas jednoczesnego (lub wcześniejszego w stosunku do epirubicyny) podawania preparatów wpływających na szpik kostny (takich jak: cytostatyki, sulfonamidy, chloranfenikol, difenylohydantoina, pochodne amidopiryny, preparaty antyretrowirusowe).

Ryzyko kardiotoksyczności zwiększa się u pacjentów, którzy równocześnie przyjmowali preparaty kardiotoksyczne (takie jak: 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, cisplatyna, taksany) lub którzy byli poddawani równocześnie (albo wcześniej) radioterapii obszaru śródpiersia.

Równoczesne przyjmowanie epirubicyny oraz przeciwciał monoklonalnych, takich jak np. trastuzumab, może zwiększyć ryzyko zaburzeń czynności serca.

W razie równoczesnego stosowania epirubicyny z innymi produktami leczniczymi mogącymi spowodować niewydolność serca, takimi jak np.: blokery kanałów wapniowych, należy monitorować czynność serca podczas całego procesu leczenia.

Epirubicyna podlega głównie metabolizmowi w wątrobie; równoczesne przyjmowanie leków mających wpływ na czynność wątroby może również wpływać na metabolizm lub na właściwości farmakokinetyczne epirubicyny, a w wyniku tego na jej skuteczność oraz (lub) toksyczność.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania epirubicyny ze szczepionkami żywych drobnoustrojów atentowanych.

4. 6 Ciąża i laktacja

Brak jednoznacznych doniesień o niekorzystnym oddziaływaniu epirubicyny na płodność człowieka lub o działaniu teratogennym. Dane eksperymentalne wskazują, jednak na możliwość szkodliwego oddziaływania epirubicyny na płód (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne preparaty przeciwnowotworowe, epirubicyna wykazuje właściwości rakotwórcze oraz mutagenne u zwierząt. Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną należy poinformować pacjentów o bojaży płci o ryzyku niekorzystnego oddziaływania na rozrodczość. Podczas leczenia oraz przez 6 kolejnych miesięcy po zakończeniu terapii, pacjenci powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ze względu na możliwość wystąpienia bezpłodności po leczeniu epirubicyną, pacjentom płci męskiej powinno udzielać się porady na temat możliwości zbierania i przechowywania nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym należy szczegółowo poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Pacjentce leczonej epiurubicyną należy zapewnić możliwość uzyskania porady genetycznej w przypadku, gdyby zaszła w ciążę. Epiurubicynę u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym można stosować wyłącznie w sytuacji, gdy korzyści wynikające z leczenia przeważają potencjalne ryzyko dla płodu.

Stwierdzono, że epiurubicyna jest wydzielana z mlekiem u szczurów. Nie wiadomo jednak, czy epiurubicyna jest wydzielana z mlekiem kobiet karmiących. Niemniej należy zrezygnować z karmienia piersią przed i podczas leczenia epiurubicyną.

4. 7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych

Nie ma doniesień o zdarzeniach niepożądanych wpływających na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu podczas leczenia epiurubicyną. Jednak epiurubicyna może powodować epizody nudności i wymiotów, które mogą przejściowo zaburzać zdolność prowadzenia lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4. 8 Działania niepożądane

Częstości występowania działań niepożądanych opisano w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niebyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), *nie znana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Badania diagnostyczne

Rzadko

Zwiększone stężenie transaminaz.

Zaburzenia serca

Często

Kardiotoksyczność (zmiany w EKG; tachykardia, zaburzenia rytmu serca; kardiomiopatia; zastoinowa niewydolność serca: duszność, obrzęki, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, rytm cwałowy; częstoskurcz komorowy; bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa (patrz punkt 4.4)).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, granulocytopenia, neutropenia, małopłytkowość).

Często

Niedokrwistość, krwotok.

Spektrum działań niepożądanych eprubicyny podawanej w wysokich dawkach nie różniło się znacząco od tego, jakie obserwowano podczas leczenia dawkami konwencjonalnymi leku. Wyjątek stanowiła odwracalna ciężka neutropenia (<500 neutrofilów/ mm^3 przez <7 dni), która wystąpiła u większości pacjentów. Konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia podtrzymującego z powodu ciężkich powikłań zakaźnych po podaniu wysokich dawek leku występowała tylko u niewielkiego odsetka pacjentów.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

Zapalenie śluzówek – może wystąpić 5 do 10 dni po rozpoczęciu leczenia i zazwyczaj obejmuje zapalenie jamy ustnej z obszarami bolesnych nadżerek, głównie wzdłuż bocznych krawędzi języka oraz śluzówki podjęzykowej.

Często

Nudności, wymioty, biegunka mogąca prowadzić do odwodnienia, utrata łaknienia i bóle brzucha. Może również wystąpić zapalenie przełyku i przebarwienie śluzówki jamy ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często

Zazwyczaj odwracalne łysienie występuje u 60 - 90% leczonych osób; towarzyszy temu brak zarostu twarzy u mężczyzn.

Często

Nagłe zaczerwienienia twarzy.

Niezbym często

Nadwrażliwość skóry na światło, hiperpigmentacja skóry i paznokci.

Rzadko

Pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko

Hiperurykemia (jako skutek szybkiego rozpadu komórek nowotworowych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko

Powikłaniem zahamowania czynności szpiku kostnego mogą być zakażenia, czasami także prowadzące do zgonu: zakażenia z towarzyszącą gorączką, zapalenie płuc, posocznica, wstrząs septyczny, krwotoki, niedotlenienie tkanek.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często

Po dopecherzowym podaniu leku zaobserwowano chemiczne, a czasami także krwotoczne, zapalenie pęcherza moczowego.

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

Rzadko

Wtórna ostra białaczka szpikowa ze stanem przedbiałaczkowym lub bez - u pacjentów leczonych równocześnie eprubicyną i lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA.

Białaczki tego typu mają krótki okres utajenia (1 do 3 lat).

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często

Zakrzepowe zapalenie żył

Podczas stosowania leku dochodziło do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (w tym przebiegających z zatorowością płucną, w przebiegu której doszło do pojedynczych przypadków zgonów).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

Zaczerwienienie wzdłuż żyły, do której podano lek. Zarostowe zapalenie żył. Może dojść do bólu i matwicy tkanki w miejscu wyznacznienia (jako skutek nieumyślnego wstrzyknięcia pozanaczyniowego).

Niezbyt często

Bóle głowy

Rzadko

Gorączka, dreszcze, zawroty głowy, złe samopoczucie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często

Odczynny alergiczny po podaniu donaczyniowym.

Niezbyt często

Wrażliwość na światło lub nadwrażliwość w przypadku radioterapii (tzw. reakcja przypomnienia – ang. recall phenomenon).

Rzadko

Anafilaksja (odczynny anafilaktyczny/rzekomo anafilaktyczny ze wstrząsem lub bez wstrząsu, z objawami takimi jak wysypka skórna, świąd, gorączka i dreszcze).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko

Brak miesiączki, brak plemników w nasieniu.

4. 9 Przedawkowanie

Bardzo duże, jednorazowe dawki epirubicyny mogą powodować ostre uszkodzenie mięśnia serca podczas pierwszych 24 godzin, zaś w ciągu 10-14 dni – ciężkie zahamowanie czynności szpiku. W przypadku przedawkowania, leczenie wspomagające obejmuje między innymi takie metody jak transfuzja krwi oraz zapobieganie zakażeniom. Opóźnione wystąpienie niewydolności serca w związku z leczeniem antracyklinami obserwowano nawet do 6 miesięcy od przedawkowania. Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być szczególnie uważnie monitorowani kardiologicznie i, w razie wystąpienia objawów niewydolności serca, poddani stosownemu, konwencjonalnemu leczeniu specjalistycznemu.

Epirubicyny nie można usunąć dializą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy. Kod ATC: L01D B03

Epirubicyna jest antybiotykiem z grupy antacyklin o właściwościach cytotoksycznych. Mechanizm działania epirubicyny polega na zdolności wiązania DNA. Badania na hodowlach komórkowych wykazały szybkie przenikanie leku do komórek, umiejscowienie w jądrze komórkowym i hamowanie syntezy kwasu nukleinowego oraz mitozy. Udowodniono skuteczność działania epirubicyny wobec szerokiego spektrum eksperymentalnych nowotworów, jak np. białaczka L1210 i P388, mięsaki SA180 (odmiany lite i puchlinowe), czerniak B16, rak gruczołu sutkowego, rak płuca Lewisa oraz rak jelita grubego 38. Wykazano również skuteczność epirubicyny przeciw ludzkim nowotworom (czerniak, rak gruczołu sutkowego, płuca, prostaty i jajnika) przeszczepionym szczepom genetycznie modyfikowanych nągich myszy pozbawionych grasicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek, po dożylnym wstąpieniu 60-150 mg/m² produktu leczniczego, jego stężenie w osoczu zmienia się zgodnie z malejącą funkcją trójkładniczą o bardzo szybkiej pierwszej fazie i powolnej fazie końcowej, o średnim czasie półtrwania ok. 40 godzin. Dawki te mieszczą się w granicach liniowości farmakokinetycznej zarówno pod względem wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego. W dawkach pomiędzy 60 a 120 mg/m² farmakokinetyka ma charakterystykę liniową, podczas gdy dawka 150 mg/m² znajduje się na granicy liniowości dawek. Główne dotychczas zidentyfikowane metabolity epirubicyny to: epirubicynol (13-OH-epirubicyna) oraz glukuronidy epirubicyny i epirubicynolu.

W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem *in situ* pęcherza moczowego stwierdzono swoje niskie stężenia epirubicyny w osoczu (< 10 ng/ml) po podaniu leku do pęcherza moczowego. Świadczy to o nieistotnym wchłanianiu się leku i jego działaniu ogólnoustrojowym. Większego wchłaniania leku można oczekiwać u pacjentów z uszkodzoną śluzówką pęcherza moczowego (np. z powodu nowotworu, zapalenia pęcherza moczowego lub operacji).

Glukuronidacja w miejscu 4'-O odróżnia epirubicynę od dokсорubicyny i w ten sposób może się przyczyniać do szybszej eliminacji epirubicyny oraz do zmniejszenia jej toksyczności. Stężenie w osoczu głównego metabolitu epirubicyny, pochodnej 13-hydroksy (epirubicynol), ulega statemu zmniejszaniu i praktycznie odpowiada stężeniu niezmienionej substancji czynnej.

Epirubicyna jest eliminowana głównie przez wątrobę; wysokie wartości klirensu w osoczu (0,9 l/min) wskazują na to, że powolna eliminacja spowodowana jest szeroką dystrybucją leku w tkankach. Około 9 - 10% podanej dawki zostaje wydalone z moczem w ciągu 48 godzin.

Wydalanie drogami żółciowymi stanowi główny szlak eliminacyjny. Około 40% podanej dawki jest odfyskowane z żółci w ciągu 72 godzin. Substancja czynna nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu epirubicyny szczurom, królikom i psom, substancję czynną oznaczano w następujących narządach: układzie krwiotwórczym, przewodzie pokarmowym, nerkach, wątrobie i narządach rozrodczych. Epirubicyna okazała się także kardiotoksyczna u szczurów, królików i psów.

Podobnie jak inne antacykliny, epirubicyna działała mutagenie, genotoksycznie, embriotoksycznie i rakotwórczo u szczurów.

Chociaż podczas podawania epirubicyny szczurom i królikom nie stwierdzono wad rozwojowych u ich potomstwa, to jednak substancję tę należy traktować jako potencjalnie teratogenną, podobnie jak inne antacykliny i cytotoksyczne substancje czynne.

W badaniu tolerancji miejscowej na szczurach i myszach wykazano, iż wynaczywienie epirubicyny powoduje martwicę tkanki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

0,9% roztwór chlorku sodu,
kwas solny (HCl),
woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zarówno koncentratu, jak i rozcieńczonego roztworu epirubicyny, nie należy mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata

Epirubicynę można dalej rozcieńczać w warunkach aseptycznych w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu i podać w postaci infuzji dożylniej. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworu do infuzji przez 96 godzin, jeżeli przechowywano go w workach PVC, pojemnikach polipropylenowych, polietylenowych lub opakowaniach szklanych w temperaturze od 2°C do 8°C oraz w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C), niezależnie od ekspozycji na światło.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zastosować natychmiast po rozpuszczeniu. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, jeżeli rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki.

6. 4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

6. 5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przeznaczone szklane fiołki (typ I według Ph. Eur.) zawierające 5 ml, 25 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu chlorowodoru epiubicyny o stężeniu 2 mg/ml. Fiołki mogą być umieszczone w przezroczystych opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe).

Wielkość opakowania: 1 fiołka.

6. 6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

- Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzane przez wyszkolony personel w warunkach aseptycznych.
- Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzane w obszarze określonym jako aseptyczny.
- Pracując z lekiem należy stosować właściwe środki ochrony osobistej: jednorazowe rękawiczki, fartuch, okulary oraz maskę ochronną.
- Ażeby zapobiec przypadkowemu zetknięciu się produktu leczniczego z oczami należy stosować odpowiednie środki bezpieczeństwa. W razie kontaktu leku z gałką oczną, oko należy natychmiast przepłukać dużą ilością wody i (lub) 0,9% roztworem chlorku sodu oraz niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza okulisty.
- Skazanie skóry wymaga dokładnego umycia miejsca zanieczyszczenia mydłem i wodą lub roztworem wodorowęglanu sodu. Nie należy szorować skóry twardą szczotką. Ręce umyć natychmiast po zdjęciu rękawiczek.
- Rozlany produkt leczniczy należy najpierw zalać rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (zawierającym 1% chloru), najlepiej przez nasączenie, a następnie zmyć wodą. Wszystkie materiały użyte do czyszczenia należy utylizować w sposób opisany poniżej.
- Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z preparatami cytotoksycznymi.
- Podczas usuwania przedmiotów (strzykawek, kaniul itd.) używanych do odtworzenia i (lub) rozcieńczenia cytotoksycznych produktów leczniczych należy zachować ostrożność i przedsięwziąć odpowiednie środki bezpieczeństwa osobiste. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z miejscowymi przepisami.

- Produktów leczniczych nie należy wyrzucać do kanalizacji lub koszy przeznaczonych do magazynowania odpadów komunalnych. Takie postępowanie ma na celu zapewnienie ochrony środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
A-866 Unterach
Austria

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

11043

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

29.04.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-11

((ChPL – Epirubicin-Ebewe – 12.11.2008 r.))

15