

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Episindan 50 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mg epirubicinklorida.

Nakon rekonstitucije s 25 ml natrijevog klorida / vode za injekcije, jedan mililitar rekonstituirane otopine za injekciju sadrži 2 mg epirubicinklorida (vidjeti dio 6.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna bočica sadrži 10 mg metilparahidroksibenzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju ili infuziju.
Crveno-narančasti, liofilizirani, sterilni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Episindan se primjenjuje u liječenju niza neoplazmi, uključujući karcinom dojke, jajnika, želuca, pluća i kolorektuma, zloćudne limfome, leukemije i multipli mijelom.

Intravezikalna primjena epirubicina pokazala se uspješnom u liječenju površinskog karcinoma mokraćnog mjehura, lokaliziranog karcinoma (*carcinoma-in-situ*) i u sprječavanju recidiva nakon transuretralne resekcije.

4.2. Doziranje i način primjene

Epirubicin nema učinak kada se primjenjuje peroralno te se ne smije primjenjivati intramuskularno niti intratekalno.

Preporuča se primjena lijeka pomoću infuzijskog sustava kroz koji fiziološka otopina slobodno teče nakon što se provjeri je li igla dobro postavljena u venu. Ovom tehnikom se smanjuje opasnost od ekstravazacije lijeka i osigurava ispiranje vene fiziološkom otopinom nakon primjene lijeka.

Ekstravazacija epirubicina iz vene tijekom primjene injekcije može uzrokovati teška oštećenja tkiva pa čak i nekrozu. Injiciranje lijeka u male krvne žile ili ponovljeno injiciranje u istu venu može dovesti do venske skleroze.

Doziranje

Uobičajena doza

Kada se epirubicinklorid primjenjuje kao samostalno liječenje, preporučena doza u odraslih je 60-90 mg/m² površine tijela. Epirubicinklorid treba davati u venu tijekom 3-5 minuta. Dozu treba ponoviti u vremenskim razmacima od 21 dan, ovisno o hematomedularnom statusu bolesnika.

Visoka doza

Kada se epirubicinklorid primjenjuje samostalno u visokoj dozi u liječenju karcinoma pluća, doziranje je sljedeće:

Karcinom pluća

- karcinom malih stanica pluća (prethodno neliječen): 120 mg/m² 1. dana, svaka 3 tjedna.
- karcinom ne malih stanica pluća (prethodno neliječeni karcinom skvamoznih stanica, karcinom velikih stanica i adenokarcinom): 135 mg/m² prvi dan ili 45 mg/m² prvi, drugi i treći dan, svaka 3 tjedna.

Karcinom dojke

U adjuvantnom liječenju bolesnica s ranim karcinomom dojke s pozitivnim limfnim čvorovima, preporučuje se doza epirubicinklorida u venu u rasponu od 100 mg/m² (kao jednokratna doza 1. dana) do 120 mg/m² (podijeljena u dvije doze 1. i 8. dana) svaka 3-4 tjedna, u kombinaciji s intravenski primijenjenim ciklofosamidom, 5-fluorouracilom te peroralnim tamoksifenom.

Lijek se primjenjuje intravenski u obliku bolusa tijekom 3 do 5 minuta ili u obliku infuzije u trajanju do 30 minuta. Niže doze (60-75 mg/m² za uobičajeno liječenje i 105-120 mg/m² za liječenje visokom dozom) preporučuju se u bolesnica čija je koštana srž oštećena prethodnom kemoterapijom ili radioterapijom, prema dobi, ili u slučaju maligne infiltracije koštane srži. Ukupna doza po ciklusu može se primijeniti podijeljena tijekom 2-3 uzastopna dana.

Kombinirano liječenje

Kada se lijek primjenjuje u kombinaciji s drugim protutumorskim lijekovima, doze se moraju shodno tome smanjiti. Budući da se epirubicin izlučuje uglavnom preko hepatobilijarnog sustava, kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre potrebno je smanjiti dozu kako bi se izbjeglo povećanje ukupne toksičnosti. Kod umjerenog oštećenja jetre (bilirubin: 1,4-3 mg/100 ml) dozu valja smanjiti za 50%, a kod teškog oštećenja jetre (bilirubin > 3 mg/100 ml) za 75%.

Intravezikalna primjena

Episindan se može primijeniti intravezikalno u liječenju površinskog karcinoma i lokaliziranog karcinoma (*carcinoma-in-situ*) mokraćnog mjehura. Ne treba ga primjenjivati u mokraćni mjehur u liječenju invazivnih tumora koji probijaju zid mokraćnog mjehura, jer je u tim slučajevima prikladnije sustavno liječenje ili kirurški zahvat. Epirubicinklorid se intravezikalno također uspješno koristi kao profilaksa nakon transuretralne resekcije površinskih tumora kako bi se spriječio recidiv.

Iako se primjenjuju brojni režimi liječenja, sljedeće smjernice mogu biti od koristi:

Kod liječenja: instilacije od 50 mg/50 ml (razrijeđeno s fiziološkom otopinom ili destiliranom sterilnom vodom) jedanput tjedno tijekom 8 tjedana. Ako dođe do pojave lokalne toksičnosti (cistitis uzrokovan kemijskim sredstvima), savjetuje se smanjiti dozu na 30 mg/50 ml. Kod lokaliziranog karcinoma (*carcinoma-in-situ*), doza se može povećati do 80 mg/50 ml (ovisno o podnošljivosti svakog pojedinog bolesnika).

Kod profilakse: primjena od 50 mg/50 ml jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, nakon toga slijede instilacije jedanput mjesečno tijekom 11 mjeseci u istoj dozi.

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom da se bubrezima izlučuje mala količina lijeka Episindan, kod umjerenog oštećenja bubrega nije potrebno smanjivati dozu.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o sigurnosti i učinkovitosti primjene u djece.

Način primjene

Episindan je namijenjen samo za primjenu u venu ili u mokraćni mjehur.

Intravenska primjena

Preporučuje se rekonstituiranu otopinu epirubicinklorida davati kroz cjevčicu slobodnog prolaza intravenske infuzije fiziološke otopine nakon provjere ispravnog položaja igle u veni. Oprez je potreban kako bi se izbjegla ekstravazacija (vidjeti dio 4.4). U slučaju ekstravazacije primjenu treba odmah prekinuti.

Intravezikalna primjena

Otopinu treba zadržati u mjehuru 1 sat. Kako bi se izbjeglo neželjeno razrjeđenje mokraćom, bolesnika treba upozoriti da ne uzima nikakvu tekućinu 12 sati prije instilacije. Tijekom instilacije, bolesnik se treba povremeno okretati i ne bi trebao mokriti prije isteka vremena instilacije.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na epirubicin, druge antracikline ili antracenedione ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- dojenje.

Intravenska primjena:

- perzistentna mijelosupresija.
- teško oštećenje funkcije jetre.
- miokardiopatija.
- nedavni infarkt miokarda.
- teške aritmije.
- prethodna liječenja s najvećim kumulativnim dozama epirubicina i/ili drugih antraciklina kao što su doksorubicin ili daunorubicin te antracenedioni (vidjeti dio 4.4).
- akutne sistemske infekcije
- teška insuficijencija miokarda.
- nestabilna angina pectoris.

Intravezikalna primjena

- infekcije mokraćnih puteva.
- upala mokraćnog mjehura.
- hematurija.
- invazivni tumori koji probijaju mokraćni mjehur.
- problemi s kateterizacijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Primjena epirubicina dozvoljena je samo uz nadzor liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova.

Bolesnici se prije početka liječenja epirubicinom moraju oporaviti od akutnih toksičnosti (kao što su stomatitis, neutropenija, trombocitopenija i generalizirane infekcije) uzrokovanih prethodnim citotoksičnim liječenjem.

Dok liječenje visokim dozama epirubicina (npr. ≥ 90 mg/m² svaka 3 do 4 tjedna) uzrokuje nuspojave uglavnom slične onima koji se javljaju kod standardnih doza (<90 mg/m² svaka 3 do 4 tjedna), ozbiljnost neutropenije i stomatitisa/mukozitisa može se povećati. Liječenje visokim dozama epirubicina zahtijeva posebnu pozornost zbog mogućih kliničkih komplikacija uzrokovanih teškom mijelosupresijom.

Srčana funkcija

Kardiotoksičnost predstavlja rizik liječenja antraciklinima koja se može ispoljiti u obliku ranih (tj. akutnih) ili kasnih (tj. odgođenih) učinaka.

Rani (tj. akutni) učinci

Rana kardiotsičnost epirubicina uglavnom se očituje kao sinusna tahikardija i/ili abnormalnosti u elektrokardiogramu (EKG) kao što su nespecifične promjene ST-T segmenta. Također su zabilježene tahiaritmije, uključujući prijevremene ventrikularne kontrakcije, ventrikularnu tahikardiju i bradikardiju, kao i atrioventrikularni blok i blok provodnog sustava srca. Ovi učinci obično ne znače da će doći do razvoja i odgođene kardotoksičnosti i rijetko su od kliničkog značaja, te uglavnom ne zahtijevaju prekid liječenja epirubicinom.

Kasni (tj. odgođeni) učinci

Odgođena kardiotsičnost se obično razvija u kasnijim fazama liječenja epirubicinom ili unutar 2 do 3 mjeseca nakon završetka liječenja, no prijavljeni su i kasniji učinci (nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon završetka liječenja). Odgođena kardiomiopatija očituje se smanjenjem ejskijske frakcije lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) i/ili znakovima i simptomima kongestivnog zatajenja srca (engl. *congestive heart failure*, CHF) kao što je dispneja, plućni edem, hipostatski edemi, kardiomegalija i hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralna efuzija i galopni ritam. Po život opasno kongestivno zatajenje srca najteži je oblik kardiomiopatije uzrokovane antraciklinima i predstavlja oblik kumulativne toksičnosti lijeka koji zahtijeva ograničenje doze.

Rizik razvoja kongestivnog zatajivanja srca ubrzano se povećava s porastom kumulativnih doza epirubicina iznad 900 mg/m^2 ; ova kumulativna doza smije se prekoračiti samo uz izuzetan oprez (vidjeti dio 5.1).

Prije početka liječenja epirubicinom mora se utvrditi srčana funkcija te ju je potrebno pratiti da bi se smanjio rizik nastanka teškog srčanog oštećenja. Rizik se može smanjiti redovitim praćenjem LVEF-a tijekom liječenja i trenutnim prekidom liječenja epirubicinom pri pojavi prvih znakova pogoršanja srčane funkcije. Primjerena kvantitativna metoda za opetovanu provjeru srčane funkcije (parametra LVEF) je višekanalna angiografija pomoću radionuklida (engl. *multi-gated radionuclide angiography*, MUGA) ili ehokardiografija (ECHO). Preporučuje se početna provjera rada srca elektrokardiogramom uz dodatnu primjenu pretraga MUGA ili ECHO, naročito u bolesnika s faktorima rizika za pojačanu kardiotsičnost. Treba ponavljati određivanje parametra LVEF pretragama MUGA ili ECHO, osobito kod primjene viših, kumulativnih doza antraciklina. Treba primjenjivati istu tehniku određivanja parametra LVEF tijekom razdoblja praćenja bolesnika.

S obzirom na rizik od kardiomiopatije, kumulativna doza od 900 mg/m^2 smije se prekoračiti samo uz izuzetan oprez.

Faktori rizika za kardiotsičnost uključuju aktivnu ili skrivenu bolest krvožilnog sustava, prethodnu ili istodobnu radioterapiju u području medijastinuma/perikarda, prethodno liječenje drugim antraciklinima ili antracendionima, istodobnu primjenu drugih lijekova koji mogu oslabiti kontraktilnost srca ili drugih kardiotsičnih lijekova (npr. trastuzumaba) (vidjeti dio 4.5) – s porastom rizika u odraslih.

Zatajenje srca (New York Heart Association [NYHA] razred II-IV) zabilježeno je u bolesnika koji su primali terapiju samo trastuzumabom ili u kombinaciji s antraciklinima poput epirubicina. To može biti umjereno do teško, a povezano je i sa smrću. Trastuzumab i antraciklini, poput epirubicina, trenutno se ne smiju koristiti u kombinaciji, osim u dobro kontroliranom kliničkom ispitivanju uz nadgledanje funkcije srca. Bolesnici koji su prethodno primili antracikline također su izloženi riziku za razvoj kardiotsičnosti pri liječenju trastuzumabom, iako je rizik manji nego kod istodobne uporabe trastuzumaba i antraciklina.

Budući da je poluvijek trastuzumaba oko 28 do 38 dana, trastuzumab se može zadržati u cirkulaciji i do 27 tjedana nakon prestanka liječenja trastuzumabom. Bolesnici koji primaju antracikline, poput epirubicina, nakon prestanka trastuzumaba mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja kardiotsičnosti. Stoga liječnici, kada je to moguće, trebaju izbjegavati terapiju koja se temelji na antraciklinima do 27 tjedna nakon prestanka liječenja trastuzumabom. Ako se primjenjuju antraciklini, poput epirubicina, preporučuje se poman nadzor srčane funkcije.

Ako se simptomatsko srčano zatajenje razvije tijekom liječenja trastuzumabom nakon liječenja epirubicinom, isto se treba liječiti uobičajenim lijekovima za tu svrhu. Srčana funkcija mora se pažljivo nadzirati u bolesnika koji dobivaju visoke kumulativne doze i u onih s rizičnim čimbenicima. Međutim, do kardiotsičnosti uzrokovane epirubicinom može doći i pri nižim kumulativnim dozama te neovisno o prisutnosti srčanih čimbenika rizika.

Vjerojatno je toksičnost epirubicina i drugih antraciklina ili antracendiona aditivna.

Hematološka toksičnost

Poput ostalih citotoksičnih lijekova i epirubicin može dovesti do mijelosupresije. Prije i tijekom svakog ciklusa liječenja epirubicinom treba provjeriti hematološki profil, uključujući diferencijalnu krvnu sliku leukocita. O dozi ovisna i reverzibilna leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) su najčešće manifestacije hematološke toksičnosti epirubicina i najčešći oblici akutne toksičnosti koji ograničavaju dozu lijeka. Teži se oblici leukopenije i neutropenije obično javljaju kod primjene visokih doza, dosežući najniži broj stanica najčešće između 10. i 14. dana od primjene lijeka; taj je pad obično prolazne prirode te se broj leukocita/neutrofila u većini slučajeva vraća u normalne vrijednosti do 21. dana od primjene lijeka. Moguća je i pojava trombocitopenije i anemije. Kliničke posljedice teške mijelosupresije uključuju pojavu vrućice, infekcije, sepsse/septikemije, septičkog šoka, krvarenja, tkivne hipoksije ili smrti.

Sekundarna leukemija

Sekundarna leukemija, s preleukemičnom fazom ili bez nje, prijavljena je u bolesnika liječenih antraciklinima, uključujući epirubicin. Sekundarna leukemija češća je kada se ovi lijekovi primjenjuju u kombinaciji s antineoplastičnim tvarima koje oštećuju DNK, u kombinaciji s liječenjem zračenjem, kada su bolesnici prethodno bili liječeni visokim dozama citotoksičnih lijekova ili kada su doze antraciklina povećavane. Ove leukemije mogu imati period latencije od 1 do 3 godine (vidjeti dio 5.1).

Probavni sustav

Epirubicin je emetogen. Mukozitis/stomatitis se općenito javljaju rano nakon primjene lijeka i, ako su teški, mogu kroz nekoliko dana dovesti do ulceracija sluznice. Većina bolesnika se oporavi od ove nuspojave do trećeg tjedna terapije.

Funkcija jetre

Glavni put eliminacije epirubicina je hepatobilijarni sustav. Prije i tijekom liječenja epirubicinom treba odrediti razinu ukupnog bilirubina u serumu i AST-a. U bolesnika s povišenim vrijednostima bilirubina i AST-a može doći do slabijeg klirensa lijeka uz porast ukupne toksičnosti. U ovih se bolesnika preporučuje primjena nižih doza (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Bolesnici s teškim oštećenjem jetre ne smiju primati epirubicin (vidjeti dio 4.3).

Funkcija bubrega

Razine kreatinina u serumu treba redovito provjeravati prije i za vrijeme liječenja. Prilagodba doze je potrebna u bolesnika s povišenim kreatininom u serumu (>5 mg/dl) (vidjeti dio 4.2).

Učinci na mjestu primjene

Injekcija u male krvne žile ili ponovne injekcije u istu venu mogu uzrokovati flebosklerozu. Pridržavanje preporučenog načina primjene lijeka može umanjiti rizik od flebitisa/tromboflebitisa na mjestu primjene (vidjeti dio 4.2).

Ekstravazacija

Ekstravazacija epirubicina može za vrijeme intravenske injekcije uzrokovati lokalnu bol, teške lezije tkiva (vezikacije, teški celulitis) i nekrozu. Ako se za vrijeme intravenske primjene epirubicina pojave znakovi ili simptomi ekstravazacije, infuziju lijeka treba odmah prekinuti. Nuspojava ekstravazacije antraciklina može se spriječiti ili smanjiti neposrednom primjenom specifičnog liječenja npr. deksrazoksanom (pogledajte referentnu uputu za uporabu). Bol se u bolesnika može ublažiti hlađenjem tog područja i održavajući ga hladnim održavajući ga hladnim primjenom hijaluronske kiseline i DMSO-a. Bolesnika treba pažljivo nadzirati u sljedećem razdoblju, jer se nekroza može

javiti nekoliko tjedana nakon pojave ekstrapazacije. Ako je potrebno, trebalo bi u vezi moguće ekscizije konzultirati plastičnog kirurga.

Ostalo

Kao i s drugim citostaticima, tromboflebitis i tromboembolijski događaji, uključujući plućnu emboliju (u nekim slučajevima smrtonosnu), istodobno su prijavljeni uz primjenu epirubicina.

Sindrom lize tumora

Epirubicin može uzrokovati hiperuricemiju zbog ekstenzivnog katabolizma purina koji prati brzu, lijekom induciranu lizu neoplastičnih stanica (sindrom lize tumora). Razine mokraćne kiseline u krvi, kalija, kalcijevog fosfata i kreatinina moraju se procijeniti nakon početnog liječenja. Hidracija, alkalinizacija urina i profilaksa alopurinolom za sprečavanje hiperuricemije mogu umanjiti potencijalne komplikacije sindroma lize tumora.

Imunosupresivni učinci/povećana osjetljivost na infekcije

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika imunokompromitiranih kemoterapijom, uključujući epirubicin, može rezultirati ozbiljnim ili smrtonosnim infekcijama (vidjeti dio 4.5). Cijepljenje živim cjepivima mora se izbjegavati u bolesnika koji primaju epirubicin. Mrtva ili inaktivirana cjepiva mogu se primijeniti; međutim, odgovor na takva cjepiva može biti umanjen.

Reproduktivni sustav

Epirubicin može imati genotoksične učinke. Muškarci i žene liječeni epirubicinom moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Bolesnike koji žele imati djecu nakon završetka liječenja trebalo bi uputiti da potraže genetsko savjetovište, ako je primjereno ili dostupno (vidjeti dio 4.6).

Dodatna upozorenja i mjere opreza kod drugih putova primjene

Intravezikalna primjena

Primjena epirubicina može uzrokovati simptome kemijskog cistitisa (kao što su dizurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, nelagoda u području mokraćnog mjehura, nekroza stjenke mokraćnog mjehura) i konstrikciju mokraćnog mjehura. Posebnu pozornost treba obratiti na probleme s kateterizacijom (npr. uretralna opstrukcija zbog masivnih intravezikalnih tumora).

Intraarterijska primjena

Intraarterijska primjena epirubicina (transkateteralna arterijska embolizacija za lokalnu ili regionalnu terapiju primarnog hepatocelularnog raka ili metastaza u jetri) može (pored sistemske toksičnosti kvalitativno slične onoj primijećenoj nakon intravenske primjene epirubicina) uzrokovati lokalne ili regionalne događaje koji uključuju gastroduodenalne ulkuse (vjerojatno zbog refluksa lijeka u želučanu arteriju) i suženje žučovoda zbog lijekom uzrokovanog sklerozirajućeg kolangitisa. Ovaj način primjene može dovesti do raširene nekroze perfundiranog tkiva.

Pomoćne tvari

Episindan sadrži metilparahidroksibenzoat. To može uzrokovati alergijske reakcije (možda odgođene) i u rijetkim slučajevima, respiratorne poteškoće.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Epirubicin se uglavnom koristi u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima. Može se javiti aditivna toksičnost koja se posebno odnosi na učinke na koštano srž/hematološke i gastrointestinalne nuspojave (vidjeti dio 4.4). Primjena epirubicina u kombiniranoj kemoterapiji s drugim potencijalno kardiotoksičnim lijekovima kao i istodobna primjena drugih kardioaktivnih tvari (npr. blokatori kalcijjskih kanala), zahtijeva nadzor funkcije srca za vrijeme liječenja.

Epirubicin se ekstenzivno metabolizira u jetri. Promjene u funkciji jetre inducirane istodobnom terapijom mogu utjecati na metabolizam, farmakokinetiku, terapijsku djelotvornost i/ili toksičnost epirubicina (vidjeti dio 4.4).

Antraciklini, uključujući epirubicin, ne smiju se primjenjivati u kombinaciji s drugim kardiotsičnim lijekovima ako se funkcija srca bolesnika pažljivo ne nadzire. Bolesnici koji primaju antracikline nakon prestanka liječenja s drugim kardiotsičnim lijekovima, osobito onih s dugim poluvijekom kao što je trastuzumab, mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja kardiotsičnosti. Poluvijek trastuzumaba je oko 28 do 38 dana i u cirkulaciji se može zadržati do 27 tjedna. Stoga liječnici, kada je moguće, moraju izbjegavati terapiju temeljenu na antraciklinima do 27 tjedna nakon prestanka liječenja trastuzumabom. Ako se antraciklini koriste prije isteka tog vremena, preporučuje se pažljiv nadzor funkcije srca.

Cijepljenje živim cjepivom mora se izbjegavati u bolesnika koji primaju epirubicin. Mrtva ili inaktivirana cjepiva mogu se primijeniti; međutim, odgovor na takva cjepiva može biti umanjen.

Budući da cimetidin povećava AUC epirubicina za 50%, mora se prekinuti njegova primjena tijekom liječenja epirubicinom.

Kad se daje prije epirubicina, paklitaksel može izazvati porast plazmatskih koncentracija nepromijenjenog epirubicina i njegovih metabolita, koji, međutim, nisu ni toksični ni aktivni. Istodobna primjena paklitaksela ili docetaksela nije utjecala na farmakokinetiku epirubicina kada se on primjenjivao prije taksana.

Ova se kombinacija lijekova može koristiti ako postoji odgoda u primjeni lijekova, pa između infuzija epirubicina i paklitaksela treba napraviti razmak od najmanje 24 sata.

Deksverapamil može promijeniti farmakokinetiku epirubicina i možda povećati njegove učinke na supresiju koštane srži.

Jedno je ispitivanje pokazalo da docetaksel može povećati koncentraciju metabolita epirubicina kada se primjenjuje odmah nakon epirubicina.

Kinin može ubrzati početnu distribuciju epirubicina iz krvi u tkiva te može utjecati na pregradnju crvenih krvnih stanica epirubicinom.

Istodobna primjena interferona α_2b može uzrokovati smanjeni završni poluvijek eliminacije i ukupni klirens epirubicina.

Mogućnost značajnog poremećaja hematopoeze treba imati na umu kada se (prethodno) liječi lijekovima koji utječu na koštanu srž (primjerice citostatici, sulfonamid, kloramfenikol, difenilhidantoin, derivati amidopirina, antiretrovirusni lijekovi).

Povećanje mijelosupresije može se javiti u bolesnika koji primaju kombinirano liječenje antraciklinima i deksrazoksanom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Žene generativne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja i koriste učinkovite metode kontracepcije.

Eksperimentalni podaci sa životinjama ukazuju da epirubicin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se daje trudnicama (vidjeti dio 5.3). Ako se epirubicin koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica ostane trudna dok uzima ovaj lijek, bolesnicu se mora upoznati s potencijalnom opasnošću za fetus. Nisu provedena klinička ispitivanja u trudnica. Epirubicin bi se stoga za vrijeme trudnoće trebao koristiti samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se epirubicin u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi, uključujući druge antracikline, izlučuju u mlijeko ljudi, a zbog mogućih ozbiljnih nuspojava na epirubicin u dojenčadi, majke moraju prekinuti dojenje prije početka uzimanja ovog lijeka.

Plodnost

Epirubicin bi mogao inducirati kromosomska oštećenja ljudskih spermatozoa. Muškarci koji se liječe epirubicinom moraju koristiti učinkovitu kontracepciju i, ako je primjereno i dostupno, potražiti savjet o pohrani sperme zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti uzrokovane liječenjem.

Epirubicin može uzrokovati amenoreju ili prijevremenu menopauzu žena u premenopauzi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Učinak epirubicina na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima nije sustavno procijenjen.

4.8. Nuspojave

Tijekom liječenja epirubicinom primijećene su i prijavljene nuspojave sa sljedećim učestalostima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za više od 10% liječenih bolesnika može se očekivati razvoj nuspojava. Najčešće nuspojave su mijelosupresija, gastrointestinalne nuspojave, anoreksija, alopecija, infekcija.

<i>Organski sustav</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojave</i>
Infekcije i infestacije	često	infekcija
	nepoznato	septički šok, sepsa, upala pluća
Dobročudne, zloćudne i nespacificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	rijetko	akutna limfocitna leukemija, akutna mijeloična leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	mijelosupresija (leukopenija, granulocitopenija i neutropenija, anemija i febrilna neutropenija)
	manje često	trombocitopenija
	nepoznato	krvarenje i tkivna hipoksija kao posljedica mijelosupresije
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	anoreksija, dehidracija
	rijetko	hiperuricemija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	rijetko	omaglica
Poremećaji oka	nepoznato	konjunktivitis, keratitis
Srčani poremećaji	rijetko	kongestivno zatajivanje srca, (dispneja; edem, hepatomegalija, ascites, plućni edem, pleuralni izljevi, galopni ritam) kardiotoksičnost (npr. poremećaji EKG-a, aritmije, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV-blok, blok provodnog sustava srca
Krvožilni poremećaji	često	valunzi
	manje često	flebitis, tromboflebitis

<i>Organski sustav</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojave</i>
	nepoznato	šok, tromboembolija, uključujući plućnu emboliju
Poremećaji probavnog sustava	često	mukozitis, ezofagitis, stomatitis, povraćanje, proljev, mučnina
	nepoznato	Erozija sluznice usta, ulceracije usne šupljine, osjećaj pečenja sluznice, krvarenje u ustima, bukalna pigmentacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	alopecija
	rijetko	urtikarija
	nepoznato	lokalna toksičnost, osip, svrbež, promjene na koži, eritem, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti ili vrućine, hiperpigmentacija kože i noktiju, preosjetljivost na svjetlo, preosjetljivost kože na mjestu zračenja (odzivna radijacijska upalna reakcija)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	crvena boja mokraće tijekom 1 do 2 dana nakon primjene
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	rijetko	amenoreja, azoospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	crvenilo na mjestu infuzijskog uboda
	rijetko	malaksalost, astenija, vrućica, zimica
	nepoznato	fleboskleroza, lokalna bol, teški celulitis, nekroza tkiva nakon slučajne paravenske primjene
Pretrage	rijetko	promjene vrijednosti transaminaza
	nepoznato	asimptomatsko smanjenje ejakcijske frakcije lijeve klijetke
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	nakon intravezikalne primjene zabilježen je cistitis uzrokovan kemijskim sredstvima, ponekad hemoragičan (vidjeti dio 4.4).

Intravezikalna primjena

Budući da se samo mala količina djelatne tvari reapsorbira nakon intravezikalne primjene, teške sustavne nuspojave, kao i alergijske reakcije, su rijetke. Češće su prijavljene lokalne reakcije, kao što su osjećaj žarenja i učestalo mokrenje (polakisurija). Povremeno su prijavljeni bakterijski ili kemijski cistitis (vidjeti dio 4.4). Ove nuspojave su većinom reverzibilne.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Akutno predoziranje epirubicinom rezultirat će teškom mijelosupresijom (uglavnom leukopenijom i trombocitopenijom), gastrointestinalnim toksičnim učincima (uglavnom mukozitisom) i akutnim srčanim komplikacijama. Latentno zatajenje srca primijećeno je kod antraciklina nekoliko mjeseci do godina nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.4). Bolesnike se mora pažljivo nadzirati. Ako se pojave znakovi zatajenja srca, bolesnike treba liječiti sukladno konvencionalnim smjernicama.

Liječenje:

Simptomatsko. Liječenje bolesnika bi za to vrijeme trebalo biti suportivno. Epirubicin se ne može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citostatici; antraciklini; ATK oznaka: L01D B03

Mehanizam djelovanja epirubicina povezan je s njegovom sposobnošću vezanja na DNK. Ispitivanja staničnih kultura pokazala su brzi ulazak u stanicu, smještaj u jezgri i inhibiciju sinteze nukleinske kiseline i mitoze. Epirubicin dokazano djeluje na široki spektar eksperimentalnih tumora uključujući L1210 i P388 leukemije, SA180 sarkome (solidni i tekući oblici), B16 melanom, karcinom dojke (mliječne žlijezde), Lewisov karcinom pluća i karcinom kolona 38. Također pokazuje djelovanje na ljudske tumore transplantirane golim miševima bez timusa (melanom, dojka, karcinom prostate i karcinomi jajnika).

5.2. Farmakokinetička svojstva

U bolesnika s normalnom funkcijom jetre i bubrega, razine u plazmi nakon intravenske injekcije 60-150 mg/m² lijeka prate tri-eksponecijalni model pada, uz vrlo brzu prvu fazu i sporu završnu fazu, uz srednji poluvijek od oko 40 sati. Ove su doze unutar granica farmakokinetičke linearnosti obzirom na vrijednosti klirensa plazme i metaboličkih puteva. Opsežna linearna farmakokinetika se nalazi između 60 i 120 mg/m², 150 mg/m² je granična doza linearnosti. Glavni prepoznati metaboliti su epirubicinol (13-OH epirubicin) i glukuronidi epirubicina i epirubicinola.

4'-O-glukuronidacija razlikuje epirubicin od doksorubicina i može se smatrati odgovornom za bržu eliminaciju epirubicina i njegovu smanjenu toksičnost. Razina glavnog metabolita 13-OH derivativa (epirubicinola) u plazmi dosljedno je niža i prividno usporedna onoj nepromijenjenog lijeka.

Epirubicin se uglavnom eliminira kroz jetru, visoke vrijednosti klirensa plazme (0,9 l/min) ukazuju da je ova spora eliminacija uzrokovana povećanom distribucijom u tkiva.

Procjenjuje se da se mokraćom izlučuje oko 9-10% primijenjene doze u 48 sati. Glavni put eliminacije je bilijarna ekskrecija, oko 40% primijenjene doze se obnovi u žuči u 72 sata.

Lijek ne prelazi krvno-moždanu granicu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljenog doziranja epirubicina, ciljni organi u štakora, zeca i psa bili su hematopoetski sustav, gastrointestinalni sustav, bubrezi, jetra i reproduktivni organi. Epirubicin je također bio kardiotoksičan u štakora, zeca i psa.

Epirubicin je, kao i drugi antraciklini, mutagen, genotoksičan, embriotoksičan i kancerogen u štakora.

Nisu zapažene malformacije u štakora i zečeva, ali se kao i drugi antraciklinski citotoksični lijekovi, epirubicin treba smatrati potencijalno teratogenim.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti u štakora i miševa pokazalo je da ekstravazacija epirubicina uzrokuje nekrozu tkiva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
metilparahidroksibenzoat

6.2. Inkompatibilnosti

Treba izbjegavati produženi kontakt s bilo kojom otopinom alkalnog pH (uključujući otopine koje sadrže natrijev bikarbonat) jer dolazi do hidrolize lijeka.

Episindan se ne smije miješati s heparinom zbog kemijske inkompatibilnosti koja može dovesti do precipitacije kada su lijekovi u određenom omjeru.

Episindan se može koristiti u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima, ali se ne preporučuje miješanje s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti: 4 godine.

Nakon rekonstitucije, dobivena otopina stabilna je obzirom na svoja kemijska i fizička svojstva 24 sata na temperaturi od $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$, zaštićena od svjetla te 48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C . S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah koristiti. Ako se odmah ne koristi, za vrijeme čuvanja i uvjete prije primjene odgovorna je osoba koja koristi lijek, i ne treba biti duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C , osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (tip I) (volumen 30 ml) zatvorena s brom-butil gumenim čepom i aluminijsko-plastičnim poklopcem, u kutiji. Bočica se pakira s ili bez zaštitnog plastičnog omota.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Primjena u venu

Lijek treba otopiti u 25 ml 0,9% natrijevog klorida ili vode za injekciju kako bi se dobila završna koncentracija od 2 mg/ml. Sadržaj bočice je pod negativnim tlakom. Kako bi se smanjilo stvaranje aerosola tijekom rekonstitucije, osobita je pozornost potrebna pri umetanju igle. Treba izbjegavati udisanje aerosola koji nastaje za vrijeme rekonstitucije. Nakon što se nježno promiješa, rekonstituirana otopina će biti prozirna i crvena.

Savjetuje se primijeniti epirubicinklorid kroz cjevčicu slobodnog prolaza intravenske infuzije fiziološke otopine (vidjeti dio 4.2). Kako bi se opasnost od tromboze ili perivenske ekstravazacije svela na najmanju mjeru, uobičajeno trajanje infuzije je od 3 do 20 minuta, ovisno o dozi i volumenu infuzijske otopine. Ne preporuča se izravna primjena injekcije zbog opasnosti od ekstravazacije do koje može doći čak i ako je prisutan dostatan povrat krvi nakon aspiracije iglom (vidjeti dio 4.4).

Primjena u mokraćni mjehur

Lijek treba razrijediti u 25 ml 0,9% otopine natrijevog klorida za injekciju ili vode za injekciju kako bi se dobila koncentracija od 2 mg/ml. Nakon toga treba razrijediti u sterilnoj vodi za injekciju ili 0,9%

sterilnoj fiziološkoj otopini prije primjene (vidjeti dio 4.2). Epirubicin se instilira putem katetera i zadržava intravezikalno tijekom jednog sata. Tijekom instilacije, bolesnika valja povremeno rotirati kako bi se zajamčilo da vezikalna mukoza pelvisa ostvari najintenzivniji kontakt s otopinom. Kako bi se izbjeglo neželjeno razrjeđivanje mokraćom, bolesniku valja napomenuti da ne pije nikakvu tekućinu 12 sati prije instilacije. Bolesnika treba uputiti da obavi nuždu nakon instilacije.

Upute za sigurno rukovanje i odlaganje citotoksičnih lijekova:

1. Pripremu infuzijske otopine treba obaviti osposobljeno osoblje u aseptičkim uvjetima.
2. Priprema otopine za infuziju treba biti u za to određenom aseptičkom prostoru.
3. Treba staviti primjerene zaštitne rukavice za jednokratnu uporabu, naočale, pregaču i masku.
4. Oprez je potreban kako bi se izbjegao slučajni kontakt lijeka s očima. U slučaju kontakta s očima, isperite velikim količinama vode i/ili 0,9% otopine natrijevog klorida. Tada potražite savjet liječnika.
5. U slučaju kontakta s kožom, dobro operite zahvaćeno područje sapunom i vodom ili otopinom natrijevog bikarbonata. Ali nemojte oštetiti kožu korištenjem četke. Uvijek operite ruke nakon skidanja rukavica.
6. Mjesto prolijevanja ili curenja treba oprati razrijeđenom otopinom natrijevog hipoklorita (1% dostupnog klorina), nabolje namakanjem, a onda vodom. Svi materijali korišteni za čišćenje trebaju se odlagati kao što je dolje navedeno.
7. Trudnice ne bi trebale rukovati citotoksičnim preparatima.
8. Prilikom odlaganja predmeta korištenih za rekonstituciju i/ili razrjeđivanje citotoksičnih lijekova (štrcaljke, igle) potrebna je prikladna briga i oprez. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-692168565

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. listopada 2009.
Datum posljednje obnove: 28. travnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.12.2020.