

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epirubicin hydrochloride 2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje 2 mg epirubicin-hydrochloridu.

Jedna 5ml/ 10ml/ 25ml/ 50ml/ 100ml injekční lahvička obsahuje 10 mg/ 20 mg/ 50 mg/ 100 mg/ 200 mg epirubicin-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, červený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epirubicin je indikován k léčbě řady neoplastických onemocnění včetně:

- karcinomu prsu,
- pokročilého karcinomu ovaria
- karcinomu žaludku
- malobuněčného karcinomu plic.

Při intravezikálním podání vykazoval epirubicin prospěšnost v léčbě

- papilárního karcinomu přechodových buněk močového měchýře,
- karcinomu močového měchýře in situ,
- intravezikální profylaxe recidivy superficiálního karcinomu močového měchýře po transuretrální resekci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Aby se zabránilo kardiální toxicitě, celková kumulativní dávka nemá překročit 900 - 1000 mg/m² epirubicin-hydrochloridu (viz bod 4.4).

Běžné dávkování

Pokud se epirubicin-hydrochlorid používá v monoterapii, doporučená dávka u dospělých 60 - 90 mg/m² tělesného povrchu. Epirubicin-hydrochlorid je nutné podávat intravenózní injekcí po dobu 3 až 5 minut. Dávku je nutné opakovat v 21denních intervalech v závislosti na hematologickém stavu pacienta a funkci kostní dřeně.

Jestliže se projeví známky toxicity, včetně závažné neutropenie/neutropenické horečky a trombocytopenie (které mohou přetrvávat 21. den), může být nutná úprava dávky nebo odložení následné dávky.

Vysoká dávka

Při léčbě rakoviny plic vysokými dávkami se má epirubicin v monoterapii podávat podle následujícího režimu:

- Malobuněčný karcinom plic (dříve neléčený): 120 mg/m² epirubicin-hydrochloridu v den 1, každé 3 týdny.

Při léčbě vysokou dávkou lze epirubicin podávat jako intravenózní bolus po dobu 3 až 5 minut nebo jako infuzi v délce trvání až 30 minut.

Karcinom prsu

Při adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu u pacientek s pozitivním nálezem lymfatických uzlin se doporučují intravenózní dávky epirubicin-hydrochloridu v rozsahu od 100 mg/m² (jako jediná dávka v den 1) do 120 mg/m² (ve dvou rozdělených dávkách v 1. a 8. dnu) každé 3 až 4 týdny v kombinaci s intravenózně podávaným cyklofosfamidem a 5-fluoruracilem a perorálně podávaným tamoxifenem.

Nižší dávky (60 - 75 mg/m² pro běžnou léčbu a 105 - 120 mg/m² pro léčbu vysokými dávkami) se doporučují u pacientek, jejichž funkce kostní dřeně byla narušena předchozí chemoterapií či radioterapií, věkem nebo neoplastickou infiltrací kostní dřeně. Celková dávka na cyklus může být rozdělena do 2 až 3 následných dnů.

V monoterapii a kombinované chemoterapii různých dalších tumorů se často používají následující dávky epirubicin-hydrochloridu, jak vyplývá z následující tabulky:

Indikace karcinomu	Dávka epirubicin-hydrochloridu (mg/m ²) ^a	
	Monoterapie	Kombinovaná terapie
Pokročilý karcinom ovaria	60 - 90	50 - 100
Karcinom žaludku	60 - 90	50
Malobuněčný karcinom plic	120	120
Karcinom močového měchýře	Intravezikální podání 50 mg/50 ml nebo 80 mg/50 ml (karcinom in situ) Profylaxe: 50 mg/50 ml týdně po dobu 4 týdnů, poté měsíčně po dobu 11 měsíců	

^a Dávky se obecně podávají 1. den nebo 1., 2. a 3. den v 21denních intervalech.

Kombinovaná terapie

Jestliže se epirubicin-hydrochlorid používá v kombinaci s dalšími cytotoxickými přípravky, dávka má být příslušně redukována. Běžně používané dávky jsou uvedeny v tabulce výše.

Porucha funkce jater

Hlavní eliminační cestou epirubicinu je hepatobiliární systém. U pacientů s poruchou funkce jater se má dávka snížit podle hladin bilirubinu v séru, a to následovně:

<u>Bilirubin v séru</u>	<u>SGOT</u>	<u>Snížení dávky</u>
1,4 až 3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4krát nad horní hranici normálních hodnot	75 %

Porucha funkce ledvin

Ukazuje se, že mírná porucha funkce ledvin nevyžaduje snížení dávky s ohledem na omezené množství epirubicinu vylučovaného touto cestou. U pacientů s hladinou kreatininu v séru > 5 mg/dl může být snížení dávky nezbytné.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost epirubicinu u dětí nebyla stanovena.

Způsob podání

Epirubicin je určen pouze pro intravenózní nebo intravezikální podání.

Intravenózní podání

Intravenózně se doporučuje podávat epirubicin pomocí hadičky volně tekoucí infuzí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) po kontrole řádného zavedení jehly do žíly. Je nutné postupovat pečlivě, aby se zabránilo extravazaci (viz bod 4.4). V případě extravazace je nutné podávání okamžitě zastavit.

Intravezikální podání

Epirubicin lze podávat intravezikálně k léčbě superficiálního karcinomu močového měchýře a karcinomu in situ. Nemá být podáván intravezikálně při léčbě invazivních tumorů, které pronikly stěnou močového měchýře. V těchto situacích je vhodnější systémová terapie nebo chirurgický zákrok (viz bod 4.3). Epirubicin byl rovněž úspěšně používán intravezikálně jako profylaktický přípravek po transuretrální resekcii superficiálních tumorů, aby se zabránilo recidivě onemocnění.

Pro léčbu superficiálního karcinomu močového měchýře se doporučuje následující režim, který využívá níže uvedenou tabulku ředění:

Instilace 50 mg/50 ml jednou týdně po dobu 8 týdnů (naředěno roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo vodou pro injekce).

Pokud bude zjištěná lokální toxicita: Doporučuje se snížit dávku na 30 mg/50 ml.

Karcinom in situ: Až do 80 mg/50 ml (v závislosti na individuální snášenlivosti u daného pacienta)

Pro profylaxi: podání 50 mg/50 ml jednou týdně po dobu 4 týdnů a dále instilace stejné dávky jednou měsíčně po dobu 11 měsíců.

Tabulka ředění pro roztoky k instilaci do močového měchýře

Požadovaná dávka epirubicin-hydrochloridu	Objem injekce epirubicin-hydrochloridu 2 mg/ml	Objem vody pro injekce nebo 0,9 % sterilního fyziologického roztoku pro ředění	Celkový objem instilace do močového měchýře
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Roztok se má intravezikálně zadržovat 1 až 2 hodiny. Aby se zabránilo naředění močí, je zapotřebí poučit pacienta, aby nepil žádnou tekutinu po 12 hodin před instilací. Během instilace je zapotřebí pacienta příležitostně otáčet a poučit, aby se po ukončení instilace vymočil.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na ostatní antracykliny nebo antracendiony.

Kojení (viz bod 4.6.)

Intravenózní podání:

- perzistentní myelosuprese
- těžká porucha funkce jater
- těžká myokardiální nedostatečnost
- nedávný infarkt myokardu
- těžké arytmie
- předchozí léčby maximálními kumulativními dávkami epirubicinu a/nebo jiných antracyklinů a antracendionů (viz bod 4.4)
- pacienti s akutními systémovými infekcemi
- nestabilní angina pectoris
- myokardiopatie
- akutní zánětlivá srdeční onemocnění
- těžký zánět sliznic v ústech a/nebo gastrointestinálním traktu

Intravezikální podání:

- infekce močových cest
- invazivní tumory pronikající stěnou močového měchýře
- problémy s katetrizací
- zánět močového měchýře
- hematurie
- kontrahovaný močový měchýř
- velký objem zbytkové moči

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Epirubicin má být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného lékaře, který má zkušenosti s cytotoxickou léčbou.

Pacienti by se před zahájením léčby epirubicinem měli zotavit z akutní toxicity předchozí cytotoxické léčby (jako jsou stomatitida, mukozitida, neutropenie, trombocytopenie a generalizované infekce).

Zatímco léčba vysokými dávkami epirubicin-hydrochloridu (např. ≥ 90 mg/m² jednou za 3 až 4 týdny) způsobuje nežádoucí účinky obecně podobné těm, jež se vyskytují při podání standardní dávky (< 90 mg/m² jednou za 3 až 4 týdny), závažnost neutropenie a stomatitidy/mukozitidy může být vyšší. Léčba vysokými dávkami epirubicin-hydrochloridu vyžaduje, aby byla věnována zvláštní pozornost výskytu možných klinických komplikací způsobených hlubokou myelosupresí.

Srdeční funkce

Rizikem léčby antracykliny je kardiotoxicita. Toto riziko se může projevit časnými (tj. akutními) nebo pozdními (opožděnými) příhodami.

Časné (tj. akutní) příhody

Časná kardiotoxicita epirubicinu spočívá především v sinusové tachykardii a/nebo abnormalitách elektrokardiogramu (EKG), jako jsou nespecifické změny vlny ST-T. Byly též hlášeny tachyarytmie, včetně předčasných ventrikulárních kontrakcí, ventrikulární tachykardie a bradykardie, stejně jako atrioventrikulární blokáda a raménková blokáda. Tyto účinky obvykle nejsou předzvěstí následného vzniku opožděné kardiotoxicity, jen vzácně jsou klinicky významné a obvykle bývají přechodné, reverzibilní a nejsou důvodem pro přerušení léčby epirubicinem.

Pozdní (tj. opožděné) příhody

Opožděná kardiotoxicita se většinou rozvíjí v pozdější fázi léčby epirubicinem nebo během 2 až 3 měsíců po ukončení léčby, byly však hlášeny i pozdější příhody (několik měsíců až let po ukončení léčby). Opožděná kardiomyopatie se projevuje snížením ejekční frakce levé komory (LVEF) a/nebo známkami a symptomy městnavého srdečního selhání (CHF), jako je dušnost, plicní edém, posturální edém, kardiomegalie a hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální výpotek a galopový rytmus srdce. Život ohrožující CHF je nejtěžší formou antracyklinem způsobené kardiomyopatie a představuje toxicitu limitující kumulativní dávku léčivého přípravku.

Riziko vzniku CHF rychle stoupá při zvýšení celkové kumulativní dávky epirubicin-hydrochloridu na více než 900 mg/m²; tuto kumulativní dávku lze překročit pouze s mimořádnou opatrností (viz bod 5.1).

Sledování srdeční funkce

Srdeční funkce má být hodnocena dříve, než pacienti podstoupí léčbu epirubicinem a musí být sledována během celé léčby, aby bylo minimalizováno riziko vzniku těžkého poškození srdce. Riziko lze snížit pravidelným sledováním LVEF během léčby a okamžitým vysazením epirubicinu při prvních známkách zhoršení funkce. Vhodná kvantitativní metoda pro opakované hodnocení srdeční funkce (hodnocení LVEF) zahrnuje multisynchronizovanou radionuklidovou angiografii (MUGA) nebo echokardiografii (ECHO). Doporučuje se výchozí kardiologické hodnocení pomocí EKG a snímání MUGA nebo echokardiografie ECHO, a to zvláště u pacientů, u nichž existuje riziko zvýšené kardiotoxicity. Je nutné provést opakované stanovení LVEF prostřednictvím MUGA nebo ECHO zvláště při vyšších, kumulativních dávkách antracyklinů. Během celého následného sledování musí být použita stejná technika hodnocení.

Vzhledem k riziku kardiomyopatie je možné překročit kumulativní dávku 900 mg/m² pouze s mimořádnou opatrností.

Kardiomyopatie vyvolaná antracykliny je spojována s perzistentní redukcí napětí QRS, prolongací systolického intervalu (PEP) za normální limity a snížením ejekční frakce (LVET). Změny na elektrokardiogramu (EKG) mohou ukazovat na kardiomyopatii indukovanou antracykliny, ale EKG není citlivá nebo specifická metoda pro sledování kardiotoxicity spojené s antracykliny.

Mezi rizikové faktory kardiotoxicity patří aktivní nebo latentní kardiovaskulární onemocnění, prodělaná nebo konkomitantní radioterapie mediastinální/perikardiální oblasti, předchozí léčba dalšími antracykliny nebo antracendiony, konkomitantní užívání dalších léčivých přípravků, které mohou suprimovat srdeční kontraktilitu, nebo kardiotoxických léčivých přípravků (např. trastuzumab) (viz bod 4.5) se zvýšeným rizikem u starších pacientů.

Sledování srdeční funkce musí být zvláště striktní u pacientů užívajících vysoké kumulativní dávky a u pacientů s rizikovými faktory. Kardiotoxicita u epirubicinu se však může projevit při nižších kumulativních dávkách bez ohledu na to, zda u pacienta existují rizikové kardiologické faktory či nikoli.

Je pravděpodobné, že toxicita epirubicinu a dalších antracyklinů nebo antracendionů je aditivní.

Po expozici epirubicinu *in utero* byly ojediněle hlášeny kardiotoxické příhody u plodu/novorozence, včetně úmrtí plodu (viz bod 4.6).

Kardiotoxicita v kombinaci s trastuzumabem

Srdeční selhání (New York Heart Association [NYHA] třída II–IV) bylo pozorováno u pacientů léčených trastuzumabem samostatně nebo v kombinaci s antracykliny, jako je například epirubicin. To může být středně těžké až těžké a bylo spojeno s úmrtím.

Trastuzumab a antracykliny, jako například epirubicin, nemají být používány současně v kombinaci, s výjimkou dobře kontrolovaných klinických studií s monitorováním srdeční činnosti. Pacienti, kterým byly dříve podávány antracykliny, jsou také vystaveni riziku kardiotoxicity při léčbě trastuzumabem, i když riziko je nižší než při současném podávání trastuzumabu a antracyklinů. Udávaný poločas trastuzumabu je variabilní. Látka může v krevním oběhu přetrvávat až 7 měsíců. Je-li to možné, lékaři tedy nemají aplikovat léčbu na bázi antracyklinů až po dobu 7 měsíců po ukončení podávání

trastuzumabu. Jsou-li antracykliny podávány před uplynutím této doby, doporučuje se důkladné sledování srdeční funkce.

Pokud se v průběhu léčby trastuzumabem po léčbě epirubicinem vyvine symptomatické srdeční selhání, musí se léčit standardní medikací pro tento účel.

Hematologická toxicita

Jako jiné cytotoxické přípravky může i epirubicin způsobit myelosupresi. Hematologické profily je nutné hodnotit před každým cyklem léčby epirubicinem a během něj, a to včetně diferenciálního počtu bílých krvinek (WBC). Na dávce závislá reverzibilní leukopenie a/nebo granulocytopenie (neutropenie) je hlavním projevem hematologické toxicity epirubicinu a nejběžnějším typem akutní toxicity limitujícím dávku tohoto léčivého přípravku. Leukopenie a neutropenie jsou obvykle vážnější při léčbě vysokými dávkami a nejnižších hodnot ve většině případů dosahují mezi 10. až 14. dnem po podání léčivého přípravku; obvykle bývají přechodné a hodnoty počtu bílých krvinek WBC/neutrofilů se vracejí ve většině případů k normálu do 21. dne. Může se též objevit trombocytopenie a anemie. Mezi klinické důsledky těžké myelosuprese patří horečka, infekce, sepse/septikémie, septický šok, krvácení, tkáňová hypoxie nebo smrt.

Sekundární leukémie

Sekundární leukémie bez preleukemické fáze nebo s ní byla hlášena u pacientů léčených antracykliny, včetně epirubicinu. Sekundární leukémie je běžnější, jsou-li takové léčivé přípravky podávány v kombinaci s antineoplastickými přípravky poškozujícími DNA, v kombinaci s radioterapií, pokud byli pacienti masivně předléčeni cytotoxickými léčivými přípravky nebo pokud byly zvýšeny dávky antracyklinů. U těchto leukémií může být období latence 1 až 3 roky (viz bod 5.1).

Gastrointestinální

Epirubicin je emetogenní. Brzy po podání léčivého přípravku se obvykle projeví mukositida/stomatitida a v případě, že je těžká, se může během několika dní vyvinout ulcerace sliznic. Většina pacientů se z tohoto nežádoucího účinku zotaví do třetího týdne léčby.

Jaterní funkce

Hlavní cestou eliminace epirubicinu je hepatobiliární systém. Před léčbou epirubicinem a během ní je nutné hodnotit celkový bilirubin v séru a hladiny AST. U pacientů se zvýšenou hladinou bilirubinu nebo AST může dojít k pomalejší clearance léčivého přípravku a zvýšení celkové toxicity. U těchto pacientů se doporučují nižší dávky (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se epirubicin nemá podávat (viz bod 4.3).

Renální funkce

Před léčbou a během ní je nutné hodnotit kreatinin v séru. U pacientů, kteří mají hladinu kreatininu v séru > 5 mg/dl je nutná úprava dávkování (viz bod 4.2).

Účinky na místo vpichu

Důsledkem vpichu do malé cévy nebo opakovaných injekcí do stejné žíly může být fleboskleróza. Dodržování doporučených postupů aplikace může minimalizovat riziko flebitidy/tromboflebitidy v místě vpichu (viz bod 4.2).

Extravazace

Extravazace epirubicinu během nitrožilní injekce může způsobit místní bolest, těžké tkáňové léze (vezikaci, těžkou celulitidu) a nekrózu. Pokud se během nitrožilní aplikace epirubicinu objeví příznaky nebo symptomy extravazace, je nutné infuzi tohoto léčivého přípravku okamžitě přerušit. Nežádoucím účinkům extravazace antracyklinů lze zabránit nebo je snížit okamžitým použitím specifické léčby, např. dexrazoxanem (viz příslušné údaje pro použití těchto přípravků). Bolest pacienta lze zmírnit ochlazením příslušného místa a jeho chlazením použitím kyseliny hyaluronové a dimethylsulfoxidu (DMSO). Poté je nutné pacienta důkladně sledovat, neboť se za několik týdnů poté může projevit nekróza. Pokud dojde k extravazaci, je nutné se poradit s plastickým chirurgem o provedení možné excize.

Ostatní

Stejně jako u dalších cytotoxických látek byla současně s podáváním epirubicinu hlášena tromboflebitida a tromboembolické jevy včetně plicní embolie (v některých případech smrtelné).

Syndrom nádorového rozpadu

Epirubicin může vyvolat hyperurikémii v důsledku rozsáhlého katabolismu purinů, který je doprovázen rychlým rozpadem neoplastických buněk (syndrom nádorového rozpadu) vyvolanou léčivým přípravkem. Po zahájení léčby je nutné hodnotit hladinu kyseliny močové v krvi, draslíku, fosforečnanu vápenatého a kreatininu. Hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem pro prevenci hyperurikémie může minimalizovat potenciální komplikace syndromu nádorového rozpadu.

Imunosupresivní účinky/zvýšená citlivost vůči infekcím

Je třeba zabránit podávání živých vakcín pacientům, u nichž došlo k imunokompromitaci chemoterapeutiky včetně epirubicinu, protože to může vést ke vzniku závažných nebo smrtelných infekcí (viz bod 4.5). To platí i po dobu 6 měsíců po ukončení chemoterapie. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny mohou být podávány pacientům, kteří dostávají epirubicin, ale odpověď na tyto vakcíny může být snížena. Je třeba se vyhnout kontaktu s osobami nedávno očkovanými proti dětské obrně.

Reprodukční soustava

Epirubicin může způsobit genotoxicitu. Ženy a muži léčení epirubicinem mají užívat vhodné antikoncepční prostředky. Pacientům, kteří po skončení léčby chtějí mít děti, by mělo být doporučeno genetické poradenství, pokud je vhodné a dostupné (viz bod 4. 6).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,154 mmol (neboli 3,54 mg) sodíku v 1 ml injekčního roztoku, který je nutné zohlednit u pacientů s dietou s kontrolovaným příjmem sodíku. Různé velikosti balení přípravku Epirubicin hydrochloride obsahují následující množství sodíku:

Injekční lahvička 5 ml:	Tato velikost balení obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
Injekční lahvička 10 ml:	Tato velikost balení obsahuje 35,42 mg sodíku, což odpovídá 1,77 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.
Injekční lahvička 25 ml:	Tato velikost balení obsahuje 88,55 mg sodíku, což odpovídá 4,43 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.
Injekční lahvička 50 ml:	Tato velikost balení obsahuje 177,1 mg sodíku, což odpovídá 8,86 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.
Injekční lahvička 100 ml:	Tato velikost balení obsahuje 354,21 mg sodíku, což odpovídá 17,71 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Další varování a bezpečnostní opatření pro ostatní cesty podávání

Intravezikální cesta

Podávání epirubicinu může vyvolat symptomy chemické cystitidy (jako je dysurie, polyurie, nokturie, strangurie, hematurie, dyskomfort močového měchýře, nekróza stěny močového měchýře) a konstrikce močového měchýře. Zvláštní pozornost je třeba věnovat problémům s katetrizací (např. uretrální obstrukce v důsledku masivních intravezikálních tumorů).

Pokud dochází k refluxu moči z močového měchýře do ledvinné pánvičky (vezikorenální reflux), je nutné pravidelně sledovat funkci ledvin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Epirubicin se používá především v kombinaci s dalšími cytotoxickými léčivými přípravky. Může se projevit aditivní toxicita, a to především s ohledem na kostní dřeň/hematologické a gastrointestinální účinky (viz bod 4.4).

Potenciální riziko kardiotoxicity se může zvyšovat u pacientů, jimž byly konkomitantně podány kardiotoxické přípravky (např. 5-fluoruracil, cyklofosamid, cisplatina, taxany) nebo u pacientů, kteří podstoupili nebo souběžně podstupují radioterapii mediastinální oblasti. Použití epirubicinu v kombinované chemoterapii s dalšími potenciálně kardiotoxickými léčivými přípravky a konkomitantní použití dalších kardioaktivních látek (např. blokátory kalciových kanálů) vyžaduje sledování srdeční funkce v průběhu celé léčby.

Epirubicin je extenzivně metabolizován játry. Změny jaterní funkce způsobené konkomitantní léčbou mohou mít vliv na metabolismus epirubicinu, farmakokinetiku, účinnost léčby anebo toxicitu (viz bod 4.4).

Antracykliny včetně epirubicinu nemají být podávány v kombinaci s dalšími kardiotoxickými přípravky, pokud není srdeční funkce pacienta pečlivě sledována. Pacienti, jimž jsou po ukončení léčby dalšími kardiotoxickými přípravky (zvláště těch s dlouhým poločasem, jako je trastuzumab) podávány antracykliny, mohou být též ohroženi zvýšeným rizikem vzniku kardiotoxicity. Udávaný poločas trastuzumabu je variabilní. Látka může v krevním oběhu přetrvávat až 7 měsíců. Je-li to možné, lékaři tedy nemají aplikovat léčbu na bázi antracyklinů až po dobu 7 měsíců po ukončení podávání trastuzumabu. Jsou-li antracykliny podávány před uplynutím této doby, doporučuje se důkladné sledování srdeční funkce.

U pacientů, jimž je podáván epirubicin, je nutné vyhnout se očkování živou vakuínou. To platí i po dobu 6 měsíců po ukončení chemoterapie. Podávat lze usmrcené nebo inaktivované vakcíny; odpověď na takové vakcíny však může být snížena. Během léčby epirubicinem by se pacienti měli rovněž vyhnout kontaktu s osobami nedávno očkovanými proti dětské obrně.

Cimetidin zvyšoval AUC epirubicinu o 50 % a během léčby epirubicinem jej nelze podávat.

Je-li před epirubicinem podáván paklitaxel, může způsobit zvýšení koncentrací nepřeměněného epirubicinu a jeho metabolitů v plazmě, metabolity epirubicinu však nejsou toxické ani aktivní. Současné podávání paklitaxelu nebo docetaxelu nemělo vliv na farmakokinetiku epirubicinu, pokud byl epirubicin podáván před taxanem. Tuto kombinaci lze použít, jsou-li oba tyto přípravky podávány střídavě. Infuze epirubicinu a paklitaxelu je nutné aplikovat s intervalem nejméně 24 hodin mezi oběma přípravky.

Jedna studie zjistila, že docetaxel může zvyšovat plazmatické koncentrace metabolitů epirubicinu, je-li podán bezprostředně po epirubicinu.

Verapamil (racemát) může měnit farmakokinetiku epirubicinu. Dexverapamil (R-enantiomer) může případně zvýšit jeho tlumivé účinky na kostní dřeň.

Chinin může akcelarovat počáteční distribuci epirubicinu z krve do tkání a může ovlivňovat dělení červených krvinek při užívání epirubicinu.

Současné podání interferonu α_{2b} může způsobit snížení jak poločasu terminální eliminace, tak celkové clearance epirubicinu.

Neustále je nutné mít na paměti možnost význačné poruchy hematopoézy, pokud byli pacienti předtím léčeni přípravky, které ovlivňují kostní dřeň (tj. cytostatika, sulfonamidy, chloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrinové deriváty, antiretrovirové přípravky).

Zvýšení myelosuprese se může vyskytovat u pacientů dostávajících kombinovanou terapii

antracyklinu a dexrazoxanu.

Léčivé přípravky, které zpomalují vylučování kyseliny močové (např. sulfonamidy, některá diuretika), mohou při současném užívání epirubicinu vést ke zvýšené hyperurikémii.

Epirubicin se váže na heparin; může dojít k precipitaci a ztrátě účinnosti obou látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Údaje o použití epirubicinu u těhotných žen nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Podobně jako ostatní přípravky proti karcinomům vykazuje epirubicin mutagenní a karcinogenní vlastnosti u zvířat (viz bod 5.3). Experimentální údaje u zvířat svědčí o tom, že je-li epirubicin podáván těhotným ženám, může způsobit poškození plodu.

Těhotenství

Vyhnete se užívání epirubicinu během 1. trimestru. Dostupné údaje u lidí neprokazují ani nevylučují závažné vrozené vady nebo spontánní potraty spojené s užíváním epirubicinu během 2. a 3. trimestru.

Ženy musí být plně informovány o možném nebezpečí pro plod a má se zvážit možnost genetického poradenství v případě, že otěhotní v průběhu léčby epirubicinem. Při chemoterapii karcinomu se epirubicin nemá používat u těhotných žen nebo žen ve fertilním věku, které by mohly otěhotnět, pokud potenciální výhody pro matku nepřeváží nad možnými riziky pro plod.

Sporadicky byly hlášeny případy přechodné ventrikulární hypokineze u plodu a/nebo novorozence, přechodného zvýšení srdečních enzymů a úmrtí plodu v důsledku podezření na kardiotoxicitu vyvolanou antracykliny po expozici epirubicinu *in utero* ve 2. a/nebo 3. trimestru (viz bod 4.4). Plod a/nebo novorozenec musí být sledován z hlediska kardiotoxicity a testy musí být prováděny v souladu s obvyklými pokyny pro standardní péči.

Kojení

Bylo zjištěno, že se epirubicin vylučuje do mléka potkanů. Není známo, zda se epirubicin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se mnoho léčivých přípravků, včetně antracyklinů, vylučuje do lidského mateřského mléka a vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům epirubicinu na kojené děti mají matky před podáním tohoto léčivého přípravku ukončit kojení. Podávání přípravku Epirubicin hydrochloride je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Ženám je třeba doporučit, aby nejméně 7 dní po poslední dávce nekojily.

Fertilita

Nejsou k dispozici přesvědčivé informace o tom, zda má epirubicin negativní vliv na lidskou plodnost nebo zda má teratogenní účinky. Epirubicin může způsobit chromozomální poškození spermatozoí u člověka.

Pacienti mužského pohlaví léčení epirubicinem se mají před léčbou poradit o konzervaci spermií, protože v důsledku léčby epirubicinem může dojít k neplodnosti. Muži i ženy užívající epirubicin mají být informováni o možném nebezpečí nežádoucího účinku na potomstvo a na reprodukci. Epirubicin může způsobit amenoreu nebo předčasnou menopauzu u žen před menopauzou.

Ženy ve fertilním věku/ antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají být informovány, že během léčby je třeba se vyhnout těhotenství a že je třeba používat účinnou antikoncepci po dobu nejméně 7 měsíců po poslední dávce. Muži léčení epirubicinem mají být informováni, že během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce musí být používána účinná antikoncepce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vliv epirubicinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyl systematicky hodnocen.

Epirubicin může způsobovat epizody nevolnosti a zvracení, které mohou dočasně vést ke zhoršení schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během léčby epirubicinem byly zjištěny a nahlášeny dále uvedené nežádoucí účinky s následující četností:

Vznik nežádoucích účinků lze očekávat u více než 10 % léčených pacientů. Nejběžnějšími nežádoucími účinky jsou myelosuprese, gastrointestinální nežádoucí účinky, anorexie, alopecie a infekce.

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce, konjunktivitida	Bakteriální cystitida [§]	Sepse*, pneumonie*			Septický šok, flegmóna
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Akutní lymfoblastická leukémie, akutní myeloidní leukémie (viz bod 4.4)			
Poruchy krve a lymfatického systému	Myelosuprese (leukopenie, granulocytopenie a neutropenie, anémie a febrilní neutropenie, trombocytopenie)					
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce* zahrnující kožní vyrážky, pruritus, horečku a zimnici, alergické reakce po intravezikálním podání, hypersenzitivita		Anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy		Ztráta chuti k jídlu, dehydratace*		Hyperurikémie* (viz bod 4.4)		
Poruchy nervového systému				Závratě		Bolest hlavy
Poruchy oka	Keratitida					
Srdeční poruchy		Ventrikulární tachykardie, AV blokáda, raménková blokáda,		Kardiotoxicita (např. abnormality EKG, arytmie, kardiomyopatie)		

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
		bradykardie (viz bod 4.4), městnavé srdeční selhání (dyspnoe, edém, zvětšení jater, ascites, plicní edém, pleurální výpotky, extrasystoly)				
Cévní poruchy	Návaly horka, flebitis*	Krvácení*, návaly, zrudnutí*	Embolie, arteriální embolie*, tromboflebitida*			Šok*, fleboskleróza, tromboembolie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní embolie*			Hypoxie, jako důsledek myelosuprese
Gastrointestinální poruchy	Mukozitida, stomatitida, zvracení, průjem, nauzea, která může vést ke ztrátě chuti k jídlu a bolesti v krajině břišní	Ezofagitis, gastrointestinální bolest*, bolesti břicha, gastrointestinální eroze*, gastrointestinální krvácení*, gastrointestinální vřed*, eroze sliznice úst, pocit pálení sliznic				Bukální pigmentace*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, kožní toxicita	Vyrážka, pruritus, hyperpigmentace nehtů*, kožní poruchy, kožní hyperpigmentace*, lokální toxicita kůže	Kopřivka*, erytém*			Fotosenzitivita*
Poruchy ledvin a močových cest	Chromaturie* (Červené zbarvení moči 1 až 2 dny po podání)	Dysurie [§] , hematurie [§] , polakisurie [§]				
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea			Azoospermie		

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Malátnost, pyrexie*	Zimnice*, erytém v místě infuze	Asténie			Lokální bolest, paravenózní injekce může způsobit nekrózu měkkých tkání
Vyšetření	Změny hladin transamináz	Asymptomatické snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)				
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Po intravezikálním podání byla pozorována chemická cystitida, někdy s krvácením (viz bod 4.4)					Hypersenzitivita až podráždění kůže (reakce typu „radiation-recall“)

§Po intravezikálním podání

*Nežádoucí reakce identifikovaná po uvedení na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Sekundární akutní myeloidní leukémie s preleukemickou fází či bez ní u pacientů léčených epirubicinem v kombinaci s antineoplastickými přípravky poškozujícími DNA.

Tyto leukémie mají krátkou (1 až 3 roky) dobu latence.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vysoké dávky epirubicinu byly podávány bezpečně velkému počtu neléčených pacientů, kteří měli různé solidní tumory, a vyvolaly nežádoucí příhody, které se nelišily od příhod pozorovaných při konvenčních dávkách s výjimkou reverzibilní závažné neutropenie (< 500 neutrofilů/mm³ po < 7 dnů), která se vyskytovala u většiny pacientů. Pouze malý počet pacientů vyžadoval hospitalizaci a podpurnou léčbu kvůli závažným infekčním komplikacím při vysokých dávkách.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Alopecie normálně reversibilní se objevuje u 60 – 90 % léčených případů; je doprovázena nedostatkem růstu vousů u mužů.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Mukozitida – může nastat 5 až 10 dnů po zahájení léčby a obvykle zahrnuje stomatitidu s plochami bolestivých erozí, ulcerace a krvácení, hlavně po stranách jazyka a na sliznici pod jazykem.

Může se objevit lokální bolest a nekróza tkáně (po náhodné paravenózní injekci).

Intravezikální podání

Vzhledem k tomu, že se po intravezikální instilaci vstřebá jen malé množství léčivé látky, jsou závažné systémové nežádoucí účinky a alergické reakce vzácné. Často jsou hlášeny místní reakce, jako pocit pálení a časté močení (polakisurie). Byla hlášena občasná bakteriální nebo chemická cystitida (viz bod 4.4). Tyto nežádoucí účinky jsou většinou reverzibilní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Akutní předávkování epirubicinem způsobí těžkou myelosupresi (během 10 - 14 dní; především leukopenii a trombocytopenii), gastrointestinální toxické účinky (především mukozitidu) a akutní srdeční komplikace (do 24 hodin). Při podání antracyklinů bylo sledováno latentní srdeční selhání několik měsíců až let po ukončení léčby (viz bod 4.4).

Léčba

Pokud se objeví příznaky intoxikace, je třeba podávání epirubicinu okamžitě ukončit a zahájit symptomatickou léčbu. V případě poškození srdce je třeba konzultace s kardiologem. V případě výrazné myelosuprese je třeba zvážit substituci chybějících krevních složek a převoz pacienta do sterilní místnosti. Epirubicin nelze účinně dialyzovat *in vivo*. Specifické antidotum není známo. Pacienti musí být pečlivě sledováni.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antracyklíny a příbuzné látky, Epirubicin. ATC kód: L01D B03

Epirubicin je cytotoxické aktivní antibiotikum ze skupiny antracyklinů.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku epirubicinu souvisí s jeho schopností vázat se na DNA. Studie buněčných kultur ukázaly rychlou buněčnou penetraci, lokalizaci v jádře a inhibici syntézy nukleových kyselin a mitózy. Prokázalo se, že epirubicin je aktivní u širokého spektra experimentálních tumorů včetně leukemií L1210 a P388, sarkomů SA128 (solidní a ascitická forma) B16 melanomu, karcinomu prsu, Lewisova plicního karcinomu a karcinomu kolon 38. Prokázal také aktivitu proti humánním tumorům transplantovaným athymickým nahým myším (melanom, prsní, plicní, prostatický a ovariální karcinom).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ve farmakokinetických studiích pacientů s karcinomem močového měchýře *in situ* jsou plazmatické hladiny epirubicinu po intravezikální instilaci obvykle nízké (< 10 ng/ml). Proto nelze předpokládat signifikantní systémovou resorpci. U pacientů s lézemi ve sliznici močového měchýře (např. tumor, cystitida, operace) lze očekávat vyšší míru resorpce.

Distribuce

U pacientů s normální funkcí jater a ledvin sledují plazmatické hladiny po intravenózní injekci léčivého přípravku v množství 60 – 150 mg/m² trojitý exponenciálně klesající vzorec s velmi rychlou první fází a pomalou terminální fází s průměrným poločasem přibližně 40 hodin. Tyto dávky jsou v mezích farmakokinetické linearitě jak z hlediska hodnot clearance v plasmě, tak metabolické cesty. Epirubicin se eliminuje hlavně játry; vysoké hodnoty clearance v plasmě (0,9 l/min) indikují, že tato

pomalá eliminace je způsobena rozsáhlou distribucí v tkáních.

Biotranformace

Jako hlavní metabolity byly identifikovány epirubicinol (13-OH epirubicin) a glukuronidy epirubicinu a epirubicinolu.

Epirubicin se od doxorubicinu odlišuje 4'-O-glukuronidací, která může způsobovat rychlejší eliminaci epirubicinu a jeho sníženou toxicitu. Plazmatické hladiny hlavního metabolitu, 13-OH derivátu (epirubicinol), jsou trvale nižší a v zásadě paralelní k hladinám nepřeměněné aktivní látky.

Eliminace

Vylučování žlučí představuje hlavní cestu eliminace, kdy se přibližně 40 % podané dávky převede do žluči během 72 hodin. Léčivá látka neproniká hematoencefalitickou bariérou.

Vylučování močí představuje přibližně 9 až 10 % podané dávky během 48 hodin.

Linearita/nelinearita

Mezi 60 a 120 mg/m² tu je výrazně lineární farmakokinetika a 150 mg/m² je na hranici dávkové linearity.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po opakovaném podávání epirubicinu zahrnovaly cílové orgány u potkanů, králíků a psů hemolymfopoetický systém, gastrointestinální trakt, ledviny, játra a reprodukční orgány. Epirubicin byl rovněž kardiotoxický u potkanů, králíků a psů.

Epirubicin byl podobně jako jiné antracykliny mutagenní, genotoxický a karcinogenní u potkanů.

Embryotoxicita byla pozorována u potkanů v klinicky významných dávkách.

U potkanů či králíků nebyly pozorovány žádné malformace, ale jako jiné antracykliny a cytotoxické léčivé látky se epirubicin musí považovat za potenciálně teratogenní.

Studie lokální snášenlivosti u potkanů a myši prokázaly, že extravazace epirubicinu způsobuje nekrózu tkání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Je zapotřebí zabránit dlouhodobému styku léčivého přípravku s jakýmkoliv roztokem o alkalickém pH (včetně roztoků hydrogenuhličitanu sodného); způsobilo by to hydrolýzu (degradaci) léčivé látky.

K ředění je nutné používat pouze rozpouštědla podrobně uvedená v bodě 6.3.

Byla hlášena fyzikální inkompatibilita léčivého přípravku s heparinem.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2,5 roku

Při použití:

Epirubicin hydrochloride lze dále ředit za aseptických podmínek v roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) nebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podávat jako intravenózní infuzi. Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C za nepřítomnosti světla.

Ovšem z mikrobiologického hlediska je nutné přípravek použít neprodleně. Pokud nebude okamžitě použit, doba a podmínky uchování před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud nebylo ředění provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu I se zátkou z chlorbutylové pryže pokryté fluoropolymerem, obsahující 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml nebo 100 ml roztoku epirubicin -hydrochlorid 2 mg/ml.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Epirubicin hydrochloride lze dále ředit v roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) nebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podávat jako intravenózní infuzi. Informace o stabilitě infuzních roztoků naleznete v bodě 6.3.

Injekční roztok neobsahuje žádné konzervační látky a jakákoliv nepotřebovaná část injekční lahvičky se má neprodleně zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

Pokyny pro bezpečné nakládání s antineoplastickými přípravky a jejich likvidaci:

1. Jestliže se má připravit infuzní roztok, má to provádět vyškolený personál za aseptických podmínek.
2. Příprava infuzního roztoku se má provádět ve vyhrazeném aseptickém prostoru.
3. Personál musí používat odpovídající ochranné rukavice, brýle, plášť a masku k jednorázovému použití.
4. Zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, aby léčivý přípravek náhodně nevnikl do očí. V případě vniknutí do očí je vyplachujte velkým množstvím vody a/nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a vyhledejte lékařskou pomoc.
5. V případě styku s kůží důkladně omyjte zasaženou oblast vodou a mýdlem nebo roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Nedrhňte kůži kartáčem. Po odstranění rukavic si vždy omyjte ruce.
6. Rozlitý přípravek nebo jeho únik ošetřete naředěným roztokem chlornanu sodného (1 % aktivního chlóru), nejlépe namočením a poté opláchněte vodou. Všechny čisticí materiály je nutno zlikvidovat dále uvedeným postupem.
7. Těhotné pracovnice nemají s cytotoxickým přípravkem manipulovat.
8. Při likvidaci předmětů (injekční stříkačky, jehly atd.) použitých pro rekonstituci a/nebo ředění cytotoxických léčivých přípravků je zapotřebí postupovat s odpovídající péčí a dodržovat bezpečnostní opatření. Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo
Tel: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

PL 11587/0043

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16/04/2008
Datum posledního prodloužení registrace: 14/12/2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2023