

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epirubicin Teva 2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml injekčního roztoku obsahuje 2 mg epirubicin-hydrochloridu.

Jedna 5ml lahvička přípravku Epirubicin Teva 2 mg/ml injekční roztok obsahuje 10 mg epirubicin-hydrochloridu, což odpovídá 9,35 mg epirubicinu.

Jedna 10ml lahvička přípravku Epirubicin Teva 2 mg/ml injekční roztok obsahuje 20 mg epirubicin-hydrochloridu, což odpovídá 18,7 mg epirubicinu.

Jedna 25ml lahvička přípravku Epirubicin Teva 2 mg/ml injekční roztok obsahuje 50 mg epirubicin-hydrochloridu, což odpovídá 46,75 mg epirubicinu.

Jedna 50ml lahvička přípravku Epirubicin Teva 2 mg/ml injekční roztok obsahuje 100 mg epirubicin-hydrochloridu, což odpovídá 93,5 mg epirubicinu.

Jedna 100ml lahvička přípravku Epirubicin Teva 2 mg/ml injekční roztok obsahuje 200 mg epirubicin-hydrochloridu, což odpovídá 187 mg epirubicinu.

Pomocná látka se známým účinkem

obsahuje sodík 3,54 mg/ml (0,154 mmol/l) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý červený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Epirubicin se používá k léčbě řady nádorových onemocnění, včetně

- karcinomu prsu
- pokročilého ovariálního karcinomu
- karcinomu žaludku
- malobuněčného karcinomu plic

Při intravezikálním podání epirubicinu byl prokázán přínos v léčbě:

- papilárního karcinomu močového měchýře z přechodných buněk
- karcinomu močového měchýře in situ

- profylaxe recidiv povrchového karcinomu močového měchýře po jeho transuretrální resekci.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Epirubicin Teva je určen pouze pro intravenózní nebo intravezikální podání.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o jeho bezpečnosti a účinnosti u dětí.

Intravenózní podání

Doporučuje se podávat Epirubicin Teva kanylou volně protékající intravenózní infuzí s fyziologickým roztokem a po kontrole, že je jehla řádně zavedena do žíly. Je nutné zabránit možné extravazaci (viz bod 4.4). V případě extravazace je třeba podání ihned zastavit.

Běžná dávka

V případě monoterapie epirubicin-hydrochloridem je jeho doporučená dávka u dospělých 60 - 90 mg/m² tělesného povrchu. Epirubicin-hydrochlorid se podává intravenózní injekcí během 3 – 5 minut. Dávka se má opakovat v 21denních intervalech v závislosti na stavu kostní dřeně pacienta. Jestliže se objeví známky toxicity jako je závažná neutropenie/neutropenická horečka a trombocytopenie (které mohou přetrvávat 21. den), může být třeba upravit dávku nebo následující dávku odložit.

Vysoká dávka

Vysoká dávka epirubicin-hydrochloridu v monoterapii v léčbě karcinomu plic se podává podle následujícího režimu:

Malobuněčný karcinom plic (dosud neléčený): 120 mg/m² 1. den každé 3 týdny

Při léčbě vysokými dávkami se může epirubicin-hydrochlorid podávat jako nitrožilní bolus během 3 – 5 minut nebo jako infuze o trvání až 30 minut.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu u pacientů s pozitivním nálezem lymfatických uzlin doporučené intravenózní dávky epirubicin-hydrochloridu kolísají v rozmezí 100 mg/m² (jako jednorázová dávka 1. den) až 120 mg/m² (ve dvou rozdělených dávkách 1. a 8. den) každé 3 - 4 týdny, v kombinaci s intravenózním cyklofosfamidem a 5-fluoruracilem a perorálním tamoxifenem.

Nižší dávky (60 -75 mg/m² u běžné léčby a 105 -120 mg/m² při léčbě vysokými dávkami) jsou doporučeny u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně po předchozí chemoterapii nebo radioterapii, věkem nebo neoplastickou infiltrací kostní dřeně. Celková dávka v cyklu může být rozdělena do 2 – 3 po sobě jdoucích dnů.

Následující dávky epirubicin-hydrochloridu se často používají v monoterapii a kombinované chemoterapii různých nádorů, jsou uvedeny v tabulce:

| Indikace karcinomu | Dávka epirubicin-hydrochloridu (mg/m ²)* | |
|------------------------------|--|---------------------|
| | Monoterapie | Kombinovaná terapie |
| Pokročilý ovariální karcinom | 60 – 90 | 50 -100 |
| Karcinom žaludku | 60 – 90 | 50 |
| Malobuněčný karcinom plic | 120 | 120 |
| Karcinom močového měchýře | 50 mg/50 ml nebo 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Profylaxe: | |

| | | |
|--|--|--|
| | 50 mg/50 ml týdně po dobu 4 týdnů, poté 1x měsíčně po dobu 11 měsíců | |
|--|--|--|

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

Kombinovaná léčba

Používá-li se epirubicin-hydrochlorid v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky, dávka by měla být podle toho snížena. Běžně používané dávky jsou uvedeny v tabulce výše.

Porucha funkce jater

Hlavní cestou vylučování epirubicinu je hepatobiliární systém. U pacientů s poruchou funkce jater se dávka snižuje podle hladin bilirubinu v séru nebo AST následujícím způsobem:

Středně těžká porucha funkce jater (bilirubin 1,4 – 3 mg/100 ml): vyžaduje se snížení dávky o 50 % a u těžké poruchy funkce jater (bilirubin > 3 mg/100 ml) je nezbytné snížit dávku o 75 %.

| AST*) | Snížení dávky |
|--|---------------|
| 2 – 5x nad horní hranici normálních hodnot | o 50 % |
| >5x nad horní hranici normálních hodnot | o 75 % |

*) Aspartátaminotransferáza v séru

Porucha funkce ledvin

Mírné postižení funkce ledvin zřejmě nevyžaduje snížení dávky, protože při takovém postižení se vyloučené množství epirubicinu nemění. Úprava dávky může být nutná u pacientů s hladinou kreatininu v séru nad 5 mg/dl.

Intravezikální podávání

Epirubicin-hydrochlorid může být podán i intravezikálně při léčbě superficiálního karcinomu močového měchýře a karcinomu in situ. Nemá se podávat intravezikálně pro léčbu invazivních nádorů, které pronikly stěnou močového měchýře, protože v těchto případech je vhodnější systémová terapie nebo chirurgický zákrok (viz bod 4.3). Epirubicin-hydrochlorid byl již úspěšně použit intravezikálně jako profylaktický přípravek po transuretrální resekci povrchových nádorů, aby se zamezilo recidivě onemocnění.

V léčbě povrchového karcinomu močového měchýře se doporučuje následující dávkovací režim (při použití následující tabulky pro ředění):

Instilace 50 mg/50 ml do močového měchýře jednou týdně po dobu osmi týdnů (ředit fyziologickým roztokem nebo sterilní destilovanou vodou). V případě lokální toxicity se doporučuje snížení dávky na 30 mg/50 ml.

Karcinomu in situ: až 80 mg/50 ml v závislosti na individuální snášenlivosti u daného pacienta.

Profylaxe: 1 aplikace 50 mg/50 ml 1x týdně po dobu 4 týdnů a pak stejná dávka 1x měsíčně po dobu 11 měsíců.

Tabulka ředění roztoků pro instilaci do močového měchýře

| Požadovaná dávka epirubicin-hydrochloridu | Objem 2 mg/ml injekce epirubicin-hydrochloridu | Objem rozpouštědla – sterilní voda pro injekci nebo sterilní 0,9% fyziologický roztok | Celkový objem pro instalaci 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 |

V močovém měchýři by měl roztok zůstat po dobu 1 - 2 hodin. Aby se zamezilo jeho nežádoucímu zředění močí, měl by být pacient poučen, aby 12 hodin před instilací nepil žádné tekutiny, v průběhu aplikace by se měl občas otočit a po ukončení instilace močový měchýř vyprázdnit.

4.3. Kontraindikace

Epirubicin Teva je kontraindikován u těchto stavů:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- hypersenzitivita na jiné antracykliny nebo antracendiony
- kojení

Intravenózní podání

- přetrvávající myelosuprese
- výrazná myelosuprese vyvolaná předchozí léčbou cytotoxickými látkami nebo radioterapií
- předchozí léčba epirubiceinem a/nebo antracykliny (jako je doxorubicin nebo daunorubicin) a antracendiony (viz bod 4.4) až do jejich maximální kumulativní dávky
- anamnéza srdečního postižení včetně:
 - srdečního selhání třídy IV podle NYHA,
 - akutního infarktu myokardu a infarktu myokardu v anamnéze s následným srdečním selháním třídy III nebo IV podle NYHA,
 - akutního zánětlivého srdečního onemocnění,
 - arytmie se závažnými hemodynamickými následky
- nestabilní angina pectoris
- kardiomyopatie
- akutní systémové infekce
- závažná porucha funkce jater

Intravezikální podání

- infekce močových cest
- hematurie
- invazivní tumory, které penetrují stěnou močového měchýře
- problémy se zaváděním cévky
- zánět močového měchýře

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Obecné: Epirubicin Teva se má podávat pouze pod dohledem kvalifikovaného lékaře, který má zkušenosti s cytotoxickou léčbou. Především léčba vysokými dávkami epirubicinu vyžaduje dostupnost diagnostických a léčebných zařízení pro péči o pacienty s možnými komplikacemi v důsledku myelosuprese.

Před zahájením léčby epirubiceinem by se měl pacient zotavit z akutních toxických reakcí z předchozí cytotoxické léčby (jako je stomatitida, mukositida, neutropenie, trombocytopenie a generalizované infekce).

Léčba vysokými dávkami epirubicinu (např. ≥ 90 mg/m² každé 3 - 4 týdny) způsobuje nežádoucí účinky obecně podobné těm, které jsou pozorovány při standardních dávkách (< 90 mg/m² každé 3 - 4 týdny), ale závažnost neutropenie a stomatitidy/mukositidy může být

výraznější. Léčba vysokými dávkami epirubicinu vyžaduje zvláštní pozornost vzhledem k možným klinickým komplikacím, způsobeným vážnou myelosupresí.

Srdeční funkce: rizikem léčby antracykliny je kardiotoxicita, která se může manifestovat časnými (tj. akutními) nebo pozdními (tj. opožděnými) příhodami.

Časné (tj. akutní) příhody: Časná kardiotoxicita epirubicinu spočívá zejména v sinusové tachykardii a/nebo abnormalitách na EKG jako jsou nespecifické změny ST-T. Byly zaznamenány tachyarytmie včetně předčasných komorových stahů, komorové tachykardie a bradykardie, rovněž jako atrioventrikulární blokády a blokády Tawarova raménka. Tyto účinky obvykle nepředurčují další rozvoj opožděné kardiotoxicity, jsou zřídka klinicky významné a nejsou důvodem k úvaze o přerušení léčby epirubicinem.

Pozdní (tj. opožděné) příhody: Opožděná kardiotoxicita se většinou rozvíjí v pozdější fázi terapie epirubicinem nebo v průběhu 2 - 3 měsíců po ukončení léčby, byly však hlášeny i pozdější příhody (několik měsíců až let po ukončení léčby). Opožděná kardiomyopatie se manifestuje sníženou ejekční frakcí levé komory (LVEF) a/nebo příznaky a projevy městnavého srdečního selhání jako je dušnost, plicní edém, posturální edémy, kardiomegalie a hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální výpotek a cvalový rytmus. Život ohrožující městnavé srdeční selhání je nejzávažnější formou antracyklinem indukované kardiomyopatie a představuje limitující toxicitu kumulativní dávky. Srdeční selhání se může objevit za několik týdnů po vysazení léčby epirubicinem a nemusí reagovat na specifické léčebné způsoby.

Při stanovování maximální kumulativní dávky epirubicinu je nutné brát v úvahu jakoukoliv souběžnou léčbu potenciálně kardiotoxickými léčivými přípravky. Kumulativní dávka 900 mg/m² se při aplikaci při aplikaci obvyklých i vysokých dávek epirubicinu smí překročit pouze s maximální opatrností. Nad touto hodnotou se značně zvyšuje riziko ireverzibilního městnavého srdečního selhání (viz bod 5.1). Před a po každém terapeutickém cyklu se doporučuje vyšetření EKG. Změny na EKG, jako je zploštění nebo inverze vlny T, deprese úseku S-T nebo nástup arytmií jsou obvykle přechodné a reverzibilní a nemusí být nezbytně považovány za důvod pro přerušení léčby.

Před léčbou epirubicinem je nutné vyšetřit srdeční funkci a během léčby se musí pacienti sledovat, aby se minimalizovalo riziko vzniku těžké srdeční poruchy. Kardiomyopatie vyvolaná antracykliny souvisí s přetrvávajícím snížením voltáže QRS, prodloužením systolického intervalu (PEP/LVET) nad běžné limity a snížením ejekční frakce. Monitorování srdeční funkce u pacientů léčených epirubicinem je vysoce důležité a doporučuje se použití neinvazivní techniky. Změny na EKG mohou ukazovat na antracyklinem indukovanou kardiomyopatii, avšak EKG není citlivou a specifickou metodou pro sledování antracyklinové kardiotoxicity.

U pacientů léčených trastuzumabem (samostatně nebo v kombinaci s antracykliny jako je epirubicin) bylo pozorováno srdeční selhání (New York Heart Association NYHA třída II-IV). Srdeční selhání může být středně závažné až závažné a bylo spojeno s úmrtím. Trastuzumab a antracykliny jako je epirubicin nemají být užívány současně s výjimkou použití v dobře kontrolovaných klinických studiích s monitorováním srdečních funkcí. Riziko kardiotoxicity je při užívání trastuzumabu také u pacientů, kteří užívali antracykliny v předchozím období. Toto riziko je ale menší než při současném použití trastuzumabu a antracyklinů.

Poločas trastuzumabu je variabilní, trastuzumab může přetrvávat v cirkulaci až 7 měsíců po ukončení léčby. Pacienti, kteří užívají antracykliny jako je epirubicin po ukončení léčby trastuzumabem, mohou mít zvýšené riziko kardiotoxicity. Pokud je to možné, lékař se má vyvarovat podávání antracyklinů až 7 měsíců po ukončení léčby trastuzumabem. Pokud jsou antracykliny jako epirubicin použity, je u pacientů potřeba pečlivě sledovat srdeční funkce.

Pokud u pacientů dojde během léčby trastuzumabem po léčbě epirubicinem k symptomatickému srdečnímu selhání, má být léčeno standardními postupy.

Riziko závažného srdečního postižení lze snížit pravidelným sledováním ejekční frakce levé komory (LVEF) během léčby a okamžitým vysazením epirubicinu při prvních známkách poruchy funkce. Preferovanou metodou pro opakovanou vyhodnocení srdeční funkce je vyšetření LVEF radionuklidovou angiografií (MUGA) nebo echokardiografií. Doporučuje se vstupní vyšetření srdeční funkce pomocí EKG a MUGA nebo echokardiografií, a to zejména u pacientů s rizikovými faktory zvýšené srdeční toxicity. Opakované vyšetření LVEF pomocí MUGA nebo echokardiografie se má provádět zejména při podávání vysokých, kumulativních dávek antracyklinu. Vyšetřovací technika má být stejná i při kontrolních vyšetřeních. U pacientů s rizikovými faktory, zejména před použitím antracyklinů nebo antracenedionů, musí být sledování srdečních funkcí obzvláště přísné.

Vzhledem k existujícímu riziku kardiomyopatie by měla být kumulativní dávka 900 mg/m² epirubicinu překročena jen s maximální obezřetností.

Rizikovými faktory pro kardiální toxicitu jsou aktivní nebo latentní kardiovaskulární onemocnění, předchozí nebo souběžná radioterapie mediastinální/perikardiální oblasti, předchozí terapie antracykliny nebo antracenediony a souběžné užívání léčivých přípravků schopných potlačovat kontraktilitu srdce nebo kardiotoxických léčivých přípravků (např. trastuzumab) (viz bod 4.5) přičemž zvýšené riziko je u starších lidí.

Monitorování srdečních funkcí musí být zvláště přísné u pacientů s vysokými kumulativními dávkami a u pacientů s rizikovými faktory. Nicméně kardiotoxicita epirubicinu se může objevit i u nižších kumulativních dávek (<900 mg/m²) bez ohledu na to, zda jsou či nejsou přítomny faktory zvyšující srdeční riziko. Je pravděpodobné, že toxicita epirubicinu a jiných antracyklinů nebo antracenedionů je aditivní. Při vzniku srdeční nedostatečnosti je třeba léčbu epirubicinem přerušit.

Po expozici epirubicinu *in utero* byly sporadicky hlášeny fetální a/nebo neonatální kardiotoxické případy, včetně úmrtí plodu (viz bod 4.6).

Reprodukční systém: Epirubicin může mít genotoxické účinky. Proto se mužům léčeným epirubicinem doporučuje používat účinnou antikoncepci a případně poradit se ohledně možnosti konzervace spermií před léčbou vzhledem k možnosti neplodnosti způsobené léčbou epirubicinem.

Ženy nemají během léčby epirubicinem otěhotnět. Muži i ženy mají během léčby epirubicinem používat účinnou antikoncepci. Pacientům, kteří si přejí mít děti po dokončení léčby se doporučuje genetické vyšetření, pokud je to vhodné a možnost takového vyšetření je k dispozici (viz bod 4.6).

Účinky v místě injekčního vpichu: Injekce do malé žíly nebo opakované injekce do stejné žíly mohou mít za následek vznik flebosklerózy. Dodržování pokynů pro podání může minimalizovat riziko rozvoje flebitidy / tromboflebitidy v místě vpichu (viz bod 4.2).

Extravazace: Extravazální podání epirubicinu v průběhu intravenózní aplikace může způsobit lokální bolest, těžké postižení tkáně (tvorba puchýřů, těžká celulitida) a nekrózu. V případě, že se objeví příznaky a známky extravazace v průběhu intravenózního podávání epirubicinu, infuze léčivého přípravku musí být okamžitě ukončena. Nežádoucím účinkům extravazace po podání antracyklinů lze zabránit nebo je zmírnit bezprostředním použitím specifické léčby např. dexrazoxan (prosím řiďte se pokyny v příbalové informaci). Pacientovi uleví od bolesti chlazení postižené oblasti, použití hyaluronové kyseliny nebo DMSO. Pacient by měl být následně pečlivě sledován, protože se může objevit nekróza po několika týdnech po extravazálním podání. V případě nutnosti je třeba konzultace s plastickým chirurgem s ohledem na možnou excizi.

Hematologická toxicita: Stejně jako ostatní cytotoxické látky může i epirubicin způsobit útlum kostní dřeně. Při léčbě epirubicinem se má před zahájením a v průběhu každého terapeutického cyklu pečlivě sledovat počet erytrocytů, leukocytů, neutrofilů a destiček. Hematologická toxicita epirubicinu se manifestuje především jako reverzibilní leukopenie a/nebo granulocytopenie (neutropenie) a je nejčastější akutní toxicitou limitující podání tohoto léčivého přípravku. Leukopenie a neutropenie jsou obecně závažnější při režimech s vysokými dávkami, dosahují nejvýznamnějšího minima mezi 10. a 14. dnem po podání léčivého přípravku. Ve většině případů jsou přechodné s návratem počtu leukocytů/neutrofilů k normálním hodnotám k 21. dni. Mohou se vyskytnout také trombocytopenie (<100 000 destiček/mm³) a anemie. Těžká myelosuprese se klinicky projevuje horečkou, sepsí/septikemií, septickým šokem, hemoragií, tkáňovou hypoxií nebo úmrtím.

Sekundární leukemie: Sekundární leukémie, s preleukemickou fází nebo bez ní byla zaznamenána u pacientů léčených antracykliny včetně epirubicinu. Její výskyt je častější při současném podávání s antineoplastickými látkami poškozujícími DNA, v kombinaci s radioterapií, nebo pokud byli již dříve pacienti intenzivně léčeni cytotoxickými léčivými přípravky nebo pokud byly dávky antracyklinu zvyšovány. Tyto leukemie mohou mít latentní periodu 1 až 3 roky (viz bod 5.1).

Syndrom nádorového rozpadu: Stejně jako u jiných cytotoxických přípravků může epirubicin vyvolat hyperurikemii v důsledku nadměrného katabolismu purinů, který doprovází rychlou léky navozenou lýzu neoplastických buněk (syndrom nádorového rozpadu). Proto je třeba po zahájení léčby vyšetřovat hladinu kyseliny močové, draslíku, fosforečnanu vápenatého a kreatininu v krvi, aby bylo možné tento fenomén zjistit a řádně léčit. Hyperurikemii mohou zabránit hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem, a tím se mohou minimalizovat potenciální komplikace syndromu nádorového rozpadu.

Imunosupresivní účinky/zvýšená vnímavost vůči infekcím: Podání živých či oslabených vakcín pacientům imunokompromitovaným podáním chemoterapeutických látek včetně epirubicinu může mít za následek vážné či fatální infekce (viz bod 4.5). U pacientů léčených epirubicinem je třeba se vyvarovat podání živých vakcín. Mají být podány usmrcené nebo inaktivované vakcíny; ačkoliv odpověď na ně může být snížena.

Gastrointestinální: Epirubicin vyvolává zvracení. Mukositida/stomatitida se obecně dostaví brzy po podání léčivého přípravku a pokud má těžký průběh, může během několika dní vyústit ve slizniční ulcerace. Většina pacientů se zotaví z tohoto nežádoucího účinku do třetího týdne léčby.

Funkce jater: Epirubicin se vylučuje zejména játry. Před začátkem, a pokud je to možné i v průběhu terapie epirubicinem by se mělo provést vyšetření funkce jater (AST, ALT, alkalická fosfatáza, celkový bilirubin v séru). U pacientů se sníženou funkcí jater může být pomalejší clearance léčivého přípravku se zvýšením jeho celkové toxicity. U těchto pacientů se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater by se neměl epirubicin podávat (viz bod 4.3).

Funkce ledvin: Před léčbou epirubicinem a během ní je třeba pravidelně kontrolovat hladiny kreatininu v séru. U pacientů se zvýšenou hladinou kreatininu v séru (>5 mg/dl) se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2).

Jiné: Stejně jako u jiných cytotoxických látek byly při podávání epirubicinu hlášeny případy tromboflebitidy a tromboembolie včetně plicní embolie (v některých případech fatální).

Epirubicin může způsobit červené zbarvení moče po dobu jednoho až dvou dní po podání.

Další varování a opatření pro ostatní způsoby podávání

Intravezikální podání: Podání epirubicinu může způsobit symptomy chemické cystitidy (jako je dysurie, polyurie, nykturie, strangurie, hematurie, pocit dyskomfortu močového měchýře, nekrózu stěny měchýře) a zúžení močového měchýře. Je nutno věnovat zvláštní pozornost komplikacím při cévkování (např. uretrální obstrukce způsobená rozsáhlými intravezikálními tumory).

Intraarteriální podání: Intraarteriální podání epirubicinu (transkatetrová arteriální embolizace v rámci lokální či regionální terapie primárního hepatocelulárního karcinomu nebo jaterních metastáz) může způsobit (kromě systémové toxicity kvalitativně podobné toxicitě při intravenózním podání epirubicinu) lokalizované nebo regionální příhody včetně gastroduodenálních vředů (pravděpodobně v důsledku refluxu léčivého přípravku do gastrické artérie) a zúžení žlučových cest v důsledku sklerotizující cholangitidy vyvolané podáním léčivého přípravku. Tato cesta podání může také vést k rozsáhlé nekróze perfundované tkáně.

Pomocná látka

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 18 mg sodíku v jedné 5ml lahvičce, což odpovídá 0,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 mg sodíku v jedné 10ml lahvičce, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 89 mg sodíku v jedné 25ml lahvičce, což odpovídá 4,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 177 mg sodíku v jedné 50ml lahvičce, což odpovídá 8,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 354 mg sodíku v jedné 100ml lahvičce, což odpovídá 17,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Epirubicin se používá zejména v kombinaci s jinými cytotoxickými látkami. Aditivní toxicita může vzniknout zejména v důsledku působení na kostní dřev či hematologické a gastrointestinální toxicity (viz bod 4.4). Podávání epirubicinu jako součásti kombinované chemoterapie s dalšími potenciálně kardiotoxickými léčivými přípravky (např. 5-fluoruracilem, cyklofosfamidem, cisplatinou, taxany) nebo spolu s radioterapií případně před radioterapií na mediastinální oblast a současné užívání jiných látek s kardiovaskulárním účinkem (například blokátorů kalciového kanálu) vyžaduje důkladné sledování srdeční funkce během léčby.

Epirubicin je ve značné míře metabolizován v játrech. Změny v jaterních funkcích indukované současným podáváním jiných léčivých přípravků mohou mít vliv na metabolismus, farmakokinetiku nebo účinnost epirubicinu a/nebo na jeho toxicitu. (viz bod 4.4).

Antracykliny včetně epirubicinu se nemají podávat v kombinaci s dalšími kardiotoxickými léčivými přípravky, pokud srdeční funkce není pečlivě monitorována. Pacienti, kterým jsou podávány antracykliny po ukončení léčby jinými kardiotoxickými látkami, zvláště takovými, které mají dlouhý biologický poločas jako je trastuzumab, mohou být také vystaveni zvýšenému riziku rozvoje kardiotoxicity. Biologický poločas trastuzumabu je variabilní a může přetrvávat v oběhu až po dobu 7 měsíců. Proto by lékaři neměli, pokud je to možné, zahájit terapii

antracykliny po dobu 7 měsíců po ukončení terapie trastuzumabem. Jestliže jsou antracykliny podány před tímto časovým intervalem, doporučuje se důkladné monitorování srdeční funkce.

Pacienti léčení epirubicinem nesmí být očkováni živou vakcínou. Usmrcené či inaktivované vakcíny mohou být aplikovány, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být snižena.

Dexverapamil může změnit farmakokinetiku epirubicinu a pravděpodobně zvýšit jeho tlumivé účinky na kostní dřeň.

V jedné studii bylo zjištěno, že docetaxel může zvýšit plazmatickou koncentraci metabolitů epirubicinu, pokud se podá bezprostředně po epirubicinu.

Současné podání interferonu α_2b může způsobit snížení terminálního eliminačního poločasu a celkové clearance epirubicinu.

Pokud se paklitaxel podá před epirubicinem, může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací nezměněného epirubicinu a jeho metabolitů (např. epirubicinolu), které však nejsou toxické ani aktivní. Společné podání paklitaxelu nebo docetaxelu neovlivnilo farmakokinetiku epirubicinu, pokud byl epirubicin podán před taxanem. V jedné studii bylo prokázáno, že epirubicin snižuje clearance paklitaxelu.

Tuto kombinaci lze použít při střídavém podání obou látek. Infuze epirubicinu a paklitaxelu by měla být podána v intervalu alespoň 24 hodin mezi jednotlivými látkami.

Chinin může zrychlit počáteční distribuci epirubicinu z krve do tkání a může mít vliv na dělení červených krvinek při podávání epirubicinu.

Cimetidin v dávce 400 mg 2x denně podávaný před epirubicinem 100 mg/m² každé 3 týdny vedl k 50% zvýšení AUC epirubicinu a 41% zvýšení AUC epirubicinolu (p pro epirubicinol < 0,05). AUC 7-deoxydoxorubicinolu aglykonu a průtoku krve v játrech nebyly sniženy, takže tyto výsledky nelze vysvětlit sníženou aktivitou cytochromu P-450. Při léčbě epirubicinem je třeba vysadit podávání cimetidinu.

Je třeba mít na paměti možnost výrazné poruchy hematopoézy při léčbě látkami ovlivňujícími kostní dřeň (a to i před podáním epirubicinu), (tj. cytostatické látky, sulfonamid, chloramfenikol, difenylhydantoin, deriváty amidopyridinu, antiretrovirové látky).

U pacientů podstupujících kombinovanou léčbu antracykliny a dexrazoxanem může dojít ke zvýšení myelosuprese.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici je omezené množství údajů o použití epirubicinu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Epirubicin Teva se nesmí používat během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží možná rizika pro plod.

Je třeba se vyhnout použití epirubicinu během 1. trimestru. Dostupné údaje u člověka neprokazují přítomnost nebo nepřítomnost závažných vrozených vad a potratů souvisejících s užíváním epirubicinu během 2. a 3. trimestru.

Sporadicky byly hlášeny fetální a/nebo neonatální tranzitorní ventrikulární hypokineze, tranzitorní 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). Monitorujte plod a/nebo novorozence kvůli kardiotoxicitě a proveďte testování v souladu se standardní péčí.

Kojení

Není známo, zda se epirubicin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků včetně ostatních antracyklinů se vylučuje do lidského mléka, a protože existuje možnost rozvoje závažných nežádoucích účinků epirubicinu u kojených dětí, je třeba kojícím ženám doporučit, aby během léčby epirubicinem a alespoň 7 dní po poslední dávce nekojily.

Fertilita

Epirubicin může indukovat poškození chromozomů lidských spermií. Muži léčení epirubicinem se mají poradit o možnosti konzervace spermií kvůli možné ireverzibilní neplodnosti vyvolané léčbou epirubicinem. Muži i ženy léčení epirubicinem musí být informováni o potenciálním riziku nežádoucích účinků na reprodukci. Epirubicin může u premenopauzálních žen způsobovat amenoreu nebo předčasnou menopauzu.

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby se během léčby vyvarovaly otěhotnění a aby během léčby a alespoň 7 měsíců po poslední dávce používaly účinné metody antikoncepce.

Muži podstupující léčbu epirubicinem musí být poučeni, aby během léčby a po dobu nejméně 4 měsíce po poslední dávce používali účinné metody antikoncepce.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek epirubicinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyl systematicky hodnocen. Epirubicin může vyvolávat epizody nauzey a zvracení, které mohou dočasně zhoršit schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Při léčbě epirubicinem byly sledovány a hlášeny následující nežádoucí účinky s uvedenou frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Lze předpokládat, že u více než 10 % léčených pacientů se rozvinou nežádoucí účinky. Nejčastější nežádoucí účinky jsou myelosuprese, gastrointestinální nežádoucí účinky, anorexie, alopecie a infekce.

| Třídy orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinky |
|--|------------------|---|
| Infekce a infestace | Velmi časté | Infekce, konjunktivitida |
| | Méně časté | Sepse*, pneumonie* |
| | Není známo | Septický šok, flegmóna (celulitida) |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Méně časté | Akutní lymfatická leukemie, akutní myeloidní leukemie. |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté | Myelosuprese (leukopenie, granulocytopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie a febrilní neutropenie) |
| | | |
| Poruchy imunitního systému | | |
| | Vzácné | Hypersenzitivita (po intravezikálním podání) (viz bod 4.4), anafylaxe* (anafylaktická / anafylaktoidní reakce se šokem nebo bez něho včetně kožní vyrážky, pruritu, horečky a zimnice). |

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Poruchy metabolismu a výživy | Časté | Snížená chuť k jídlu, dehydratace* |
| | Vzácné | Hyperurikemie* |
| Poruchy nervového systému | Časté | Pocit pálení (po intravesikálním podání) (viz bod 4.4) |
| | Vzácné | Závratě |
| | Není známo | Bolest hlavy |
| Poruchy oka | Velmi časté | Keratitida |
| Srdeční poruchy | Časté | Kongestivní srdeční selhání (dyspnoe, edém, zvětšení jater, ascites, plicní edém, pleurální výpotek, galop), komorová tachykardie, bradykardie, AV blokáda, blokáda Tawarova raménka) |
| | Vzácné | Kardiotoxicita (změny EKG, tachykardie arytmie, kardiomyopatie) |
| Cévní poruchy | Velmi časté | Návaly horka, flebitida* |
| | Časté | Krvácení*, zrudnutí* |
| | Méně časté | Embolie*, arteriální embolie*, tromboflebitida* |
| | Není známo | Šok* |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Méně časté | Plicní embolie* |
| | Není známo | Hypoxie (indukovaná myelosupresí) |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Nauzea, zvracení, průjem, mukositida, stomatitida |
| | Časté | Gastrointestinální bolest*, gastrointestinální eroze*, gastrointestinální vřed*, ezofagitida |
| | Méně časté | Gastrointestinální hemoragie* |
| | Není známo | Břišní diskomfort, bolest v ústech, pocit pálení sliznic, eroze sliznice dutiny ústní, ulcerace v ústech, krvácení z úst, bukální pigmentace* |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Velmi časté | Alopecie, kožní toxicita |
| | Časté | Vyrážka/pruritus, pigmentace nehtů*, poruchy kůže, hyperpigmentace kůže* |
| | Méně časté Není známo | Kopřivka*, erytém* |
| | Není známo | Fotosenzitivita* |
| Poruchy ledvin a močových cest | Velmi časté | Chromaturie (červené zbarvení moči 1 - 2 dny po podání) |
| | Časté | Polakisurie (po intravesikálním podání) (viz bod 4.4) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Velmi časté | Amenorea |
| | Vzácné | Azoospermie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | Malátnost, horečka* |
| | Časté | Erytém v místě podání, zimnice* |
| | Méně časté | Astenie |
| | Není známo | Fleboskleróza, bolest, nekróza měkkých tkání (po náhodné paravenózní injekci) |
| Vyšetření | Velmi časté | Abnormální hladiny aminotransferáz |

| | | |
|---|-------------|---|
| | Časté | Snížená ejakční frakce |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Velmi časté | Chemická cystitida (po intravesikálním podání) (viz bod 4.4). |
| | Není známo | Radiační recall reakce* (hypersenzitivita dříve ozářené kůže) |

* NÚ identifikován po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9. Předávkování

Akutní předávkování epirubicinem má za následek těžkou myelosupresi (zejména leukopenii a trombocytopenii) do 10 až 14 dnů, gastrointestinální toxické účinky (zejména mukosiditu) a akutní srdeční komplikace. Při léčbě antracykliny bylo pozorováno pozdní srdeční selhání projevující se v období od několika měsíců až do několika let po ukončení léčby (viz bod 4.4). Pacienty je třeba pečlivě sledovat a pokud se objeví známky srdečního selhání, je nutno je léčit vhodným způsobem.

Léčba:

Symptomatická. Léčba se zaměřuje na podporu pacienta v tomto období a využívá opatření, jako jsou antibiotika, transfuze krve a ošetřování reverzní bariéry. Epirubicin není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antracykliny a příbuzné látky. ATC skupina: L01DB03

Mechanismus účinku epirubicinu souvisí s jeho schopností se vázat na DNA. Studie na buněčných kulturách prokazují rychlý průnik do buňky, umístění v jádře a inhibici syntézy nukleových kyselin a mitózy. Epirubicin prokázal aktivitu proti širokému spektru experimentálních nádorů včetně leukémií L1210 a P388, sarkomu SA180 (solidní a ascitická forma), melanomu B16, 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.

U nemocných s normální funkcí jater a ledvin plazmatická hladina epirubicinu po intravenózním podání 60 až 150 mg/m² probíhá v tříexponenciálním sestupném modelu velmi rychlou první fází a pomalou konečnou fází s průměrným poločasem 40 hodin. Dávky epirubicinu jsou v pásmu farmakokinetické linearity jak z hlediska hodnot plazmatické

clearance, tak i metabolické dráhy. V rozmezí 60 – 120 mg/m² je farmakokinetiku výrazně lineární a dávka 150 mg/m² představuje hranici pro linearitu dávky. Hlavní identifikované metabolity jsou epirubicinol (13-OH epirubicin) a glukuronidy epirubicinu a epirubicinolu.

Ve farmakokinetické studii u pacientů s karcinomem močového měchýře in situ byly plazmatické hladiny epirubicinu po jeho intravezikálním podání typicky nízké (<10 ng/ml). Významná systémová resorpce se proto nepředpokládá. U pacientů se slizničními lézemi v močovém měchýři (např. nádor, cystitida, operace) lze předpokládat zvýšenou míru resorpce.

Epirubicin od doxorubicinu odlišuje 4'-O-glukuronidace a může se podílet na rychlejší eliminaci epirubicinu a na jeho snížené toxicitě. Plazmatické hladiny hlavního metabolitu, 13-OH derivátu (epirubicinolu) jsou trvale nižší a prakticky ve shodě s nezměněným léčivým přípravkem.

Epirubicin je metabolizován hlavně játry. Vysoké hodnoty plazmatické clearance (0,9 l/min) ukazují, že tato pomalá eliminace je dána výraznou tkáňovou distribucí. Vylučování močí se podílí přibližně 9 – 10 % na podané dávce za 48 hodin.

Epirubicin se vylučuje hlavně žlučí. Do 72 hodin se asi 40 % podané dávky objeví ve žluči. Léčivý přípravek neprochází hematoencefalickou bariérou.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po opakovaných dávkách epirubicinu byly hlavní cílové orgány u potkanů, králíků a psů hematolymfopoetický systém, gastrointestinální trakt, ledviny, játra a reprodukční orgány. Epirubicin byl kardiotoxický u potkanů, králíků a psů.

U epirubicinu, stejně jako jiných antracyklinů, byla zjištěna mutagenita, genotoxicita, embryotoxicita a karcinogenita u potkanů.

Žádné malformace se nezjistily u potkanů ani králíků; avšak epirubicin jako jiné antracykliny a cytotoxické léčivé přípravky musí být považován za potenciálně teratogenní.

Studie na lokální snášenlivost u myši a potkanů prokazují, že extravazální proniknutí léčivého přípravku způsobuje nekrózu tkáně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Je třeba zabránit kontaktu přípravku se zásaditými roztoky (včetně roztoků obsahujících hydrogenuhličitan), protože to může vést k hydrolyze léčivého přípravku. Používat se smí pouze rozpouštědla uvedená v bodu 6.6.

Injekce ani rozpuštěný roztok se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky. Byla hlášena fyzikální inkompatibilita s heparinem.

Epirubicin se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku v balení určeném pro prodej
3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření obalu

Lahvičky jsou určeny k jednorázovému použití a nepoužitý obsah musí být po použití zlikvidován. Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě po prvním proniknutí pryžovou zátkou. Jestliže se přípravek nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti po naředění injekčního roztoku

Přípravek se má po naředění použít okamžitě po prvním proniknutí pryžovou zátkou. Jestliže se přípravek nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 - 8°C)

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

Uchovávejte lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Skleněná lahvička (třídy I), s bromobutylovou pryžovou zátkou a kovovým (hliníkovým) krytem a polypropylenovým diskem. Lahvička s přípravkem bude balena s ochranným plastickým obalem nebo bez něho.

Velikosti balení

Lahvička 1 x 5 ml (10 mg/5 ml)
Lahvička 1 x 10 ml (20 mg/10 ml)
Lahvička 1 x 25 ml (50 mg/25 ml)
Lahvička 1 x 50 ml (100 mg/50 ml)
Lahvička 1 x 100 ml (200 mg/100 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci a pro zacházení s ním

Intravenózní podání

Doporučuje se podávat Epirubicin Teva kanylou volně protékající intravenózní infuzí s fyziologickým roztokem (viz bod 4.2).

Intravezikální podání

Epirubicin Teva se před podáním rozředí ve sterilní vodě na injekci nebo sterilním 0,9% fyziologickým roztokem (viz bod 4.2).

Injekční roztok neobsahuje konzervační prostředek a jakýkoli nepoužitý přípravek v lahvičce musí být ihned zlikvidován.

Návod k bezpečnému zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a k jejich likvidaci

1. Přípravu infuzního roztoku musí provádět vyškolený personál za aseptických podmínek.
2. Příprava infuzního roztoku se musí provádět v určeném aseptickém prostoru.
3. Personál musí nosit ochranné rukavice na jedno použití, ochranné brýle, plášť s dlouhými rukávy a ochrannou roušku.

4. Je nutné učinit bezpečnostní opatření k zabránění náhodného kontaktu léčivého přípravku s očima. V případě kontaktu s očima se oči vypláchnou velkým množstvím vody a/nebo 0,9% fyziologického roztoku. Poté musí být postižená osoba vyšetřena lékařem.
5. Jestliže dojde ke kontaktu s pokožkou, je třeba postižené místo okamžitě a důkladně omýt mýdlem vodou nebo roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Pokožka se však nesmí dřít kartáčkem. Po sejmutí ochranných rukavic si vždy umyjte ruce.
6. Potřísněná nebo politá místa na pokožce se ošetří zředěným roztokem chlornanu sodného (obsahující 1% chlór), přednostně namočením a poté vodou. Všechny materiál použité k čištění musí být zlikvidován postupem uvedeným níže.
7. S cytotoxickým přípravkem nesmí pracovat těhotné ženy.
8. Je nutné věnovat příslušnou péči a zachovávat bezpečnostní opatření při likvidaci materiálu (stříkačky, jehly apod.), který se použil k rekonstituci a/nebo ředění cytotoxických léčivých přípravků. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/108/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 3. 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 16. 5. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 11. 2025