

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epirubicin Accord 2 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje epirubicini hydrochloridum 2 mg.

Injekční lahvičky o objemu 5/10/25/50/100 ml obsahují epirubicini hydrochloridum 10/20/50/100/200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: obsahuje sodík 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý červený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epirubicin se používá při léčbě řady neoplastických onemocnění, což zahrnuje:

- Karcinom prsu
- Karcinom žaludku
- Karcinom vaječníku
- Karcinom plic u nepředléčených pacientů (malobuněčný karcinom plic, SCLC)

Při intravezikálním podání prokázal epirubicin přínos při léčbě

- Papilárního karcinomu močového měchýře z přechodných buněk
- Karcinomu močového měchýře *in situ*
- Profylaxe rekurence povrchového karcinomu močového měchýře po jeho transuretrální resekci

4.2 Dávkování a způsob podání

Epirubicin je určen pouze k intravenóznímu a intravezikálnímu podání.

Bezpečnost a účinnost epirubicinu u dětí nebyla stanovena.

Intravenózní podání

Doporučuje se podávat epirubicin prostřednictvím volně tekoucí infuze fyziologického roztoku po kontrole, že je jehla správně zavedena do žíly. Dbejte na to, aby se zabránilo extravazaci (viz bod 4.4). V případě extravazace okamžitě podávání ukončete.

Obvyklá dávka

Dávkovací režim pro obvyklé dávky

Je-li epirubicin podáván v monoterapii, je doporučená dávka pro dospělé pacienty 60-90 mg/m² plochy povrchu těla podávaná intravenózní injekcí po dobu 5-10 minut v intervalech 21 dní v závislosti na stavu krve a kostní dřeně.

Pokud se objeví známky toxicity, včetně závažné neutropenie/febrilní neutropenie a trombocytopenie (které mohou přetrvávat v den 21), může být zapotřebí úprava nebo odložení následující dávky.

Vysoká dávka

Dávkovací režim pro vysoké dávky

Karcinom plic

Epirubicin se používá v monoterapii k léčbě karcinomu plic ve vysokých dávkách dle následujících schémat:

- Malobuněčný karcinom plic (SCLC) u nepředléčených pacientů: 120 mg/m² v den 1, každé tři týdny.

Přípravek musí být podáván jako intravenózní bolus po dobu 5-10 minut nebo jako intravenózní infuze po dobu maximálně 30 minut.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě počátečního stadia karcinomu prsu s pozitivním nálezem v mízních uzlinách se doporučené dávky pohybují od 100 mg/m² do 120 mg/m² podávané každé 3-4 týdny.

Nižší dávky (60-75 mg/m² nebo 105-120 mg/m² ve vysokých dávkovacích režimech) se doporučují u pacientů se sníženou rezervou kostní dřeně v důsledku předchozí chemo- a/nebo radioterapie, ve vyšším věku nebo s neoplastikou kostní dřeně. Celkovou dávku pro cyklus lze rozdělit do 2-3 po sobě jdoucích dnů.

Následující dávky epirubicinu se běžně používají při monoterapii a kombinované chemoterapii pro různé typy nádorů:

Název karcinomu	Dávka epirubicinu (mg/m ²) ^a	
	Monoterapie	Kombinovaná terapie
Karcinom vaječníku	60–90	50–100 ^b
Karcinom žaludku	60–90	50
Malobuněčný karcinom plic	120	120 ^b
Karcinom močového měchýře	50 mg/50 ml nebo 80 mg/50 ml (karcinom <i>in situ</i>) Profylaxe: 50 mg/50 ml jednou týdně po 4 týdny, pak jednou měsíčně po dobu 11 měsíců	
Karcinom prsu		100-120 ^c

^a Dávky se většinou podávají v den 1 nebo den 1, 2 a 3 v intervalu 21 dní.

^b Při použití v kombinaci s jinými cytostatiky je třeba dávky adekvátně snížit.

^c U pacientů se sníženou funkcí kostní dřeně se doporučují nižší dávky (60-75 mg/m² nebo 105-120 mg/m² ve vysokých dávkovacích režimech).

Porucha funkce jater

Nejdůležitější cestou eliminace přípravku je hepatobiliární systém, u pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje snížit dávky epirubicinu, aby se zabránilo globální toxicitě.

Obecně řečeno, pokud jsou hladiny bilirubinu v krvi mezi 1,4–3 mg/100 ml a retence bromsulfoftaleinu (BSF) je 9–15 %, doporučuje se polovina normální dávky přípravku.

Bilirubin v séru	AST*	Snížení dávky
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4krát nad normální limit	75%

*AST – aspartátaminotransferáza

Pokud jsou hladiny bilirubinu a retence BSF stále vyšší, doporučuje se čtvrtina normální dávky.

Porucha funkce ledvin

Zdá se, že středně těžká porucha funkce ledvin nevyžaduje snížení dávky s ohledem na limitované množství epirubicinu vylučovaného touto cestou. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (kreatinin v séru > 450 µmol/l) se mají zvážet nižší počáteční dávky.

Intravezikální podání

Při léčbě papilárního karcinomu z přechodných buněk se doporučuje týdenní instilace 50 mg (v 25-50 ml fyziologického roztoku nebo destilované sterilní vody), které se mají opakovat každých osm týdnů; v případě lokální toxicity (chemická cystitida) musí být jednorázová dávka snížena na 30 mg.

Při léčbě karcinomu *in situ* může být dávka zvýšena na 80 mg v závislosti na individuální snášenlivosti.

V profylaxi relapsů po transuretrální resekci povrchových tumorů se doporučují týdenní instilace 50 mg, které se mají opakovat každé čtyři týdny, následované měsíčními instilacemi stejné dávky po dobu až jednoho roku.

Způsob podání

Epirubicin není účinný perorální cestou a nesmí být podáván intramuskulárně nebo intratekálně.

TABULKA ŘEDĚNÍ ROZTOKŮ PRO INSTILACI DO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

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

Intravenózní podání

Doporučuje se provádět intravenózní podání po dobu 5-10 minut přes infuzní kanilu volně tekoucího fyziologického roztoku poté, co se ujistíte, že jehla je dokonale umístěna v žíle. Tato technika snižuje riziko extravazace přípravku a zajišťuje proplachování žíly na konci podání.

V případě extravazace epirubicinu během podávání existuje riziko tkáňových lézí, včetně nekrózy.

Žilní skleróza se může objevit, pokud se injekce aplikuje do malých cév nebo se opakuje do stejné žíly.

Intravezikální podání

Epirubicin pro instilaci přes katetr musí být ponechán *in situ* po dobu jedné hodiny. Pacient musí být poučen, aby 12 hodin před instilací nepil žádné tekutiny. Během instilace může být vhodné otáčet pánví pacienta, aby byl zajištěn širší kontakt roztoku se sliznicí močového měchýře.

4.3 Kontraindikace

Epirubicin je kontraindikován u:

- Pacientů s prokázanou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na jiné antracykliny nebo antracendiony
- Kojení

Intravenózní podání:

- Pacienti s přetrvávající myelosupresí
- Těžká porucha funkce jater
- Těžká srdeční insuficience
- Nedávný infarkt myokardu
- Závažné arytmie
- Předchozí léčba maximálními kumulativními dávkami epirubicinu a/nebo jiných antracyklinů a antracendionů (viz bod 4.4)
- Pacienti s akutní systémovou infekcí
- Nestabilní angina pectoris
- Kardiomyopatie

Intravezikální podání:

- Infekce močových cest
- Invazivní nádory močového měchýře
- Problémy s katetrizací
- Zánět močového měchýře
- Hematurie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Epirubicin-hydrochlorid musí být podáván pod dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s používáním cytotoxické léčby.

Před zahájením léčby epirubicin-hydrochloridem se pacienti musí zotavit z akutní toxicity vyvolané předchozí cytotoxickou léčbou (jako je stomatitida, neutropenie, trombocytopenie a generalizované infekce).

Zatímco léčba vysokými dávkami epirubicin-hydrochloridu (např. ≥ 90 mg/m² každé 3 až 4 týdny) způsobuje nežádoucí účinky, které jsou zpravidla podobné těm, které byly pozorovány při podávání standardních dávek (< 90 mg/m² každé 3 nebo 4 týdny), neutropenie a stomatitida/mukozitida mohou být závažnější. Léčba vysokými dávkami epirubicin-hydrochloridu vyžaduje zvláštní péči kvůli možným komplikacím v důsledku těžké myelosuprese.

Srdeční funkce – Rizikem léčby antracykliny je kardiotoxicita, která se může projevit akutními opožděnými příhodami.

Akutní toxicita: Bezprostřední kardiotoxicita epirubicin-hydrochloridu se projevuje hlavně jako sinusová tachykardie a/nebo abnormality na EKG, jako jsou nespecifické změny ST-T. Rovněž byly hlášeny projevy jako tachyarytmie, včetně předčasných kontrakcí komor, komorové tachykardie, bradykardie, stejně jako blokáda Tawarova raménka a atrioventrikulární blokáda. Tyto účinky obvykle nepředpovídají následný projev pozdní kardiotoxicity, vzácně mají klinický význam a obecně nevyžadují přerušení léčby epirubicin-hydrochloridem.

Pozdní toxicita: Pozdní kardiotoxicita se obvykle projevuje v pokročilých fázích léčby nebo mezi druhým a třetím měsícem po ukončení léčby, ale byly hlášeny ještě opožděnější projevy (několik

měsíců nebo let po dokončení léčby). Pozdní kardiomyopatie se projevuje sníženou ejekční frakcí levé komory (LVEF) a/nebo známkami a příznaky městnavého srdečního selhání, jako je dušnost, plicní edém, edém závislý na poloze těla, kardiomegalie a hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální výpotek a cvalový (galop) rytmus. Potenciálně fatální srdeční selhání je nejtěžší formou antracykliny navozené kardiomyopatie a představuje kumulativní toxicitu léčivého přípravku limitující dávku.

Riziko vzniku městnavého srdečního selhání se rychle zvyšuje se zvýšením celkových kumulativních dávek epirubicin-hydrochloridu nad 900 mg/m²; tato kumulativní dávka smí být překročena pouze s extrémní opatrností (viz bod 5.1).

Srdeční funkce musí být vyhodnocena před zahájením léčby epirubicin-hydrochloridem a musí být monitorována během léčby, aby se minimalizovalo riziko závažného poškození srdce. Toto riziko lze snížit pravidelným sledováním ejekční frakce levé komory během léčby a okamžitým přerušením léčby, jakmile se objeví první známky poruchy srdeční funkce. Kvantitativní metody indikované k pravidelnému monitorování srdeční funkce (vyhodnocení ejekční frakce levé komory) jsou skeny MUGA (multi-gated radionuclide angiography) nebo echokardiografie (ECHO). Doporučuje se vstupní zhodnocení srdeční funkce pomocí EKG a buď MUGA, nebo echokardiografie, hlavně u pacientů s rizikovými faktory v důsledku zvýšené kardiotoxicity. Musí být provedeno druhé vyhodnocení ejekční frakce levé komory pomocí MUGA nebo echokardiografie, zvláště při vysokých kumulativních dávkách antracyklinů. Technika monitorování užitá k hodnocení funkcí musí být konstantní po celou dobu sledování pacienta.

S ohledem na riziko vzniku kardiomyopatie smí být kumulativní dávka epirubicin-hydrochloridu 900 mg/m² překročena pouze s extrémní opatrností.

Rizikové faktory pro srdeční toxicitu, se zvýšeným rizikem pro starší pacienty, zahrnují aktivní či kardiovaskulární onemocnění, předchozí či souběžnou radioterapii v perikardiální mediastinální oblasti, předchozí léčbu antracykliny nebo antracendiony, současné užívání dalších léčivých přípravků se schopností potlačovat kontraktilitu srdce nebo užívání kardiotoxických přípravků (např. trastuzumab) (viz bod 4.5).

Srdeční selhání (New York Heart Association, NYHA třídy II-IV) bylo pozorováno u pacientů léčených trastuzumabem v monoterapii nebo v kombinaci s antracykliny, jako je epirubicin. Srdeční selhání může být středně těžké až těžké a bylo spojeno s úmrtím.

Trastuzumab a antracykliny, jako je epirubicin, obvykle nesmí být používány v kombinaci s výjimkou dobře kontrolovaných klinických studií s monitorováním srdce. Dokonce i pacienti, kteří byli dříve léčeni antracykliny, jsou při léčbě trastuzumabem také vystaveni riziku kardiotoxicity, i když riziko je nižší než riziko pozorované při současném používání trastuzumabu a antracyklinů.

Bylo hlášeno, že trastuzumab má variabilní poločas. Trastuzumab může zůstat v oběhu až sedm měsíců po přerušení léčby. Pacienti, kteří dostávají antracykliny, jako je epirubicin, mohou mít po přerušení léčby trastuzumabem zvýšené riziko kardiotoxicity. Kdykoli je to možné, musí se lékař vyhnout terapiím na bázi antracyklinů po dobu až sedmi měsíců po přerušení podávání trastuzumabu. Pokud se používají antracykliny jako epirubicin, musí být pečlivě sledována srdeční funkce pacienta.

Pokud se během léčby trastuzumabem po léčbě epirubicin-hydrochloridem vyvine symptomatické srdeční selhání, je nutné je léčit standardní léčebnou terapií.

Srdeční funkce musí být pečlivě sledována u pacientů užívajících vysoké kumulativní dávky a u pacientů s rizikovými faktory. Kardiotoxicita epirubicin-hydrochloridu se však může projevit při nižších kumulativních dávkách bez ohledu přítomnost či nepřítomnost rizikových faktorů pro srdeční toxicitu.

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

Krevní toxicita - Podobně jako u jiných cytotoxických látek může i epirubicin způsobit myelosupresi. Krevní profil, včetně diferenciálního počtu leukocytů, musí být vyhodnocen před a během každého léčebného cyklu epirubicinem. Toxicita krve se projevuje hlavně jako reverzibilní a na dávce závislá leukopenie a/nebo granulocytopenie (neutropenie), které představují nejčastější projevy akutní toxicity limitující dávku tohoto léčivého přípravku. Leukopenie a neutropenie jsou obvykle závažnější při vysokých léčebných dávkách, s nejnižší hodnotou ve většině případů mezi 10. a 14. dnem po podání přípravku. To je obecně přechodné a počet leukocytů/neutrofilů se vrátí k normálu do 21 dnů. Může se též objevit trombocytopenie a anémie. Klinické důsledky těžké myelosuprese jsou: horečka, infekce, sepse/septikemie, septický šok, krvácení, tkáňová hypoxie nebo úmrtí.

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

Gastrointestinální trakt – Epirubicin-hydrochlorid vyvolává zvracení. Mukozitida/stomatitida se obvykle vyskytuje bezprostředně po podání přípravku a je-li závažná, může během několika dní přejít v ulceraci sliznic. U většiny pacientů dojde k zotavení z těchto nežádoucích účinků během třetího týdne léčby.

Jaterní funkce – Hlavní cestou eliminace epirubicin-hydrochloridu je hepatobiliární systém. Před léčbou epirubicin-hydrochloridem a během ní musí být měřeny hladiny celkového bilirubinu v séru a AST. Pacienti s vysokým bilirubinem nebo AST mohou vykazovat nižší clearance přípravku se zvýšenou globální toxicitou. U těchto pacientů se doporučují nižší dávky (viz body 4.2 a 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí epirubicin-hydrochlorid používat (viz bod 4.3).

Renální funkce – Před léčbou a během ní musí být měřena hladina kreatininu v séru. U pacientů, kteří mají hladinu kreatininu v séru > 5 mg/dl, je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Účinky v místě vpichu – Injekce do malé cévy nebo opakované injekce do stejné žíly mohou způsobit flebosklerózu. Riziko flebitidy/tromboflebitidy v místě podání injekce lze minimalizovat dodržováním doporučených postupů podávání (viz bod 4.2).

Extravazace – Extravazace epirubicin-hydrochloridu během intravenózní injekce může způsobit místní bolest, závažná poranění tkáně (vznik vezikul, těžkou celulitidu) a nekrózu. Pokud se během intravenózní aplikace epirubicin-hydrochloridu objeví známky nebo příznaky extravazace, musí být infuze léčivého přípravku okamžitě přerušena. Nežádoucím účinkům vyplývajícím z extravazace antracyklinů lze předejít nebo je snížit okamžitým použitím specifické léčby, např. dexrazoxanem (viz informace o použití přípravku). Bolest pacienta lze zmírnit ochlazením příslušného místa a udržováním chladu za použití kyseliny hyaluronové a dimethylsulfoxidu (DMSO). Během následujícího období musí být pacient pečlivě sledován, protože několik týdnů po extravazaci může dojít k nekróze. O možnosti odstranění se poraďte s plastickým chirurgem.

Ostatní – Stejně jako u dalších cytotoxických látek byla při použití epirubicin-hydrochloridu hlášena tromboflebitida a tromboembolické příhody včetně plicní embolie (v některých případech fatální).

Syndrom nádorového rozpadu – Epirubicin-hydrochlorid může způsobit hyperurikemii v důsledku rozsáhlého katabolismu purinů, spojeného s rychlým rozpadem nádorových buněk vyvolaných léčivým přípravkem (syndrom nádorového rozpadu). Po zahájení léčby je nutné změřit hladiny kyseliny močové v krvi, draslíku, fosforečnanu vápenatého a kreatininu. Hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem kvůli prevenci kyseliny močové v krvi může minimalizovat potenciální komplikace syndromu nádorového rozpadu.

Imunosupresivní účinky/zvýšená citlivost vůči infekcím – Podávání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům imunosuprimovaným chemoterapeutiky, včetně epirubicin-hydrochloridu, může způsobit závažné nebo fatální infekce (viz bod 4.5).

U pacientů léčených epirubicin-hydrochloridem je nutné se vyvarovat očkování živou vakcínou. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny mohou být podány, ale odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

Reprodukční systém – Epirubicin-hydrochlorid může způsobit genotoxicitu. Muži a ženy léčení epirubicin-hydrochloridem musí používat vhodné metody antikoncepce. Pacienti, kteří po skončení léčby chtějí mít děti, musí požádat o genetické poradenství, je-li vhodné a dostupné.

Intravezikální podání – Podávání epirubicin-hydrochloridu může způsobit symptomy chemické cystitidy (jako je dysurie, polyurie, nikturie, strangurie, diskomfort močového měchýře, nekróza stěny močového měchýře) a konstrikci močového měchýře. Zvláštní pozornost je třeba věnovat problémům s katetrizací (např. ureterální obstrukce způsobená velkými intravezikálními nádory).

Intraarteriální cesta – Intraarteriální podání epirubicin-hydrochloridu (transkatetrová arteriální embolizace k lokalizované nebo regionální léčbě primárního hepatocelulárního karcinomu nebo jaterních metastáz) může vyvolat (navíc k systémové toxicitě kvalitativně podobné té, která byla pozorována po intravenózním podání epirubicin-hydrochloridu) lokalizované nebo regionální nežádoucí účinky, které zahrnují gastroduodenální vředy (pravděpodobně v důsledku refluxu léků do gastrické arterie), a zúžení žlučovodu v důsledku sklerotizující cholangitidy vyvolané přípravkem. Tato cesta podání může vést k rozšířené nekróze perfundované tkáně.

Pomocné látky

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Epirubicin-hydrochlorid lze také použít v kombinaci s jinými protinádorovými chemoterapeutiky. Kumulativní toxicita se může projevit účinky na kostní dřeň/krev a gastrointestinální systém (viz bod 4.4). Použití epirubicin-hydrochloridu v chemoterapii s dalšími potenciálně kardiotoxickými látkami, stejně jako konkomitantní použití s kardioaktivními sloučeninami (např. blokátory kalciového kanálu), vyžaduje sledování srdeční funkce v průběhu celé léčby.

Epirubicin-hydrochlorid je extenzivně metabolizován v játrech. Změny v jaterním metabolismu vyvolané souběžnými terapiemi mohou ovlivnit metabolismus epirubicin-hydrochloridu, jeho farmakokinetiku, terapeutickou účinnost a/nebo toxicitu (viz bod 4.4).

Antracykliny včetně epirubicinu se nesmí podávat v kombinaci s dalšími kardiotoxickými látkami, pokud není srdeční funkce pacienta pečlivě sledována. Pacienti užívající antracykliny po přerušení léčby jinými kardiotoxickými látkami, zejména těmi s dlouhým poločasem, jako je trastuzumab, mohou být také vystaveni zvýšenému riziku nástupu kardiotoxicity. Trastuzumab má variabilní poločas a může zůstat v oběhovém systému až sedm měsíců. Je-li to možné, musí se lékař vyhnout léčbě na bázi antracyklinů po dobu až sedmi měsíců po ukončení léčby trastuzumabem. Pokud jsou antracykliny použity před tímto obdobím, musí být srdeční funkce pečlivě sledována.

U pacientů užívajících epirubicin-hydrochlorid je nutné se vyvarovat očkování živou vakcínou. Mohou být podávány usmrcené nebo inaktivované vakcíny; odpověď na takové vakcíny však může být snížena.

Cimetidin zvyšuje AUC epirubicin-hydrochloridu o 50 % a užívání tohoto léčivého přípravku musí být během léčby epirubicin-hydrochloridem přerušeno.

Ukázalo se, že paklitaxel zvyšuje plazmatické koncentrace nezměněného epirubicin-hydrochloridu a jeho metabolitů, podává-li se před epirubicin-hydrochloridem, přičemž metabolity však nebyly toxické ani účinné. Souběžné podávání paklitaxelu nebo docetaxelu neovlivnilo farmakokinetiku epirubicin-hydrochloridu, pokud byl epirubicin-hydrochlorid podán před taxanem.

Tuto kombinaci lze použít při střídavém podávání obou látek. Infuze epirubicin-hydrochloridu a paklitaxelu má být podána alespoň s 24hodinovým intervalem mezi oběma látkami.

Dexverapamil může změnit farmakokinetiku epirubicin-hydrochloridu a případně zvýšit jeho tlumivé účinky na kostní dřeň.

Jedna studie zjistila, že docetaxel může zvýšit plazmatické koncentrace metabolitů epirubicin-hydrochloridu, pokud je podán bezprostředně po epirubicin-hydrochloridu.

Chinin může urychlit počáteční distribuci epirubicin-hydrochloridu z krve do tkání a může ovlivňovat dělení erytrocytů při užívání epirubicin-hydrochloridu.

Souběžné podávání interferonu α_2b může způsobit snížení konečného poločasu a celkové i částečné clearance epirubicin-hydrochloridu.

Při (předcházející) léčbě přípravky, které ovlivňují kostní dřeň (tj. cytostatika, sulfonamidy, chloramfenikol, difenylhydantoin, deriváty amidopyrinu, antiretrovirotika), je nutné pamatovat na možnost výrazného narušení hematopoézy.

Pacienti, kteří dostávají terapii v kombinaci s antracykliny a dexrazoxanem, mohou trpět zvýšenou myelosupresí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

(viz bod 5.3)

Fertilita

Epirubicin-hydrochlorid může způsobit chromozomální poškození spermatozoí u člověka. Muži léčení epirubicin-hydrochloridem musí během léčby a alespoň 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou metodu antikoncepce. Kde je to vhodné a dostupné, je třeba požádat o konzultaci o možnosti uchování spermatu, protože léčba může způsobit nevratnou neplodnost.

Epirubicin-hydrochlorid může způsobit amenoreu nebo předčasnou menopauzu u premenopauzálních žen.

Těhotenství

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby se vyhnuly otěhotnění během léčby a během léčby a po dobu nejméně 7 měsíců po poslední dávce musí používat účinné metody antikoncepce.

Experimentální údaje u zvířat naznačují, že epirubicin-hydrochlorid může při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu.

Pokud je epirubicin-hydrochlorid používán během těhotenství, nebo pokud pacientka během léčby tímto přípravkem otěhotní, musí být informována o možném riziku pro plod.

Neexistují žádné studie na těhotných ženách. Epirubicin-hydrochlorid smí být použit během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos pro matku převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se epirubicin-hydrochlorid vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se mnoho léků, včetně jiných antracyklinů, vylučuje do lidského mateřského mléka a vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům epirubicin-hydrochloridu na kojené děti, musí matky před podáním tohoto přípravku ukončit kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly hlášeny žádné konkrétní nežádoucí účinky související s účinkem na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby epirubicinem s následujícími frekvencemi:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

U více než 10 % léčených pacientů se mohou vyvinout nežádoucí účinky. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou myelosuprese, gastrointestinální poruchy, anorexie, alopecie a infekce.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Infekce, konjunktivitida		Sepse*, pneumonitida*			Septický šok, celulitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Akutní myeloidní leukemie, akutní lymfoblastická leukemie			
Poruchy krve a lymfatického systému	Myelosuprese (anemie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie, trombocytopenie, febrilní neutropenie					
Poruchy imunitního systému				Hypersensitivita [§] , anafylaktická reakce*		
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu,		Hyperurikemie*		

		dehydratace*				
Poruchy nervového systému		Pocit pálení§		Závrať		
Poruchy oka	Keratitida					
Srdeční poruchy		Ventrikulární tachykardie, atrioventrikulární blokáda, blokáda Tawarova raménka, bradykardie, kongestivní srdeční selhání		Kardiotoxicita		
Cévní poruchy	Návaly horka, flebitida*	Krvácení*, zrudnutí*	Embolie, arteriální embolie*, tromboflebitida*			Šok*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní embolie*			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, stomatitida, zánět sliznice, průjem	Gastrointestinální bolest*, gastrointestinální eroze*, ezofagitida, gastrointestinální vřed*	Gastrointestinální hemoragie*			Břišní diskomfort, eroze sliznice dutiny ústní, ulcerace v ústech, bolest v ústech, pocit pálení sliznic, krvácení z úst, bukové pigmentace*

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, kožní toxicita	Vyrážka /pruritus, pigmentace nehtů*, porucha kůže, hyperpigmentace kůže*	Urtikarie*, erytém*			Fotosenzitivní reakce*
Poruchy ledvin a močových cest	Chromaturie* +	Polakisurie§				
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea			Azoospermie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Malátnost, horečka*	Erytém v místě podání, zimnice*	Astenie			Fleboskleróza, bolest, nekróza měkkých tkání
Vyšetření	Abnormální hladiny aminotransferáz	Snížená ejekční frakce				
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Chemická cystitida *§					Recall fenomén*=
* NÚ identifikován po uvedení na trh. + červené zbarvení moči po dobu 1 až 2 dnů po podání § po intravezikální aplikaci = přecitlivělost ozářené kůže (reakce vyvolaná po radiaci)						

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Akutní předávkování epirubicin-hydrochloridem může způsobit těžkou myelosupresi (především leukopenii, trombocytopenii), toxické gastrointestinální účinky (především mukozitidu) a akutní srdeční komplikace. Při podání antracyklinů bylo pozorováno zpožděné srdeční selhání, které se projevilo několik měsíců až let po ukončení léčby (viz bod 4.4). Pacienty je nutné pečlivě sledovat. Pokud se objeví známky srdečního selhání, musí být pacienti léčeni podle zavedených pravidel.

Léčba:

Symptomatická. Epirubicin nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytotoxická antibiotika – antracykliny.
ATC kód: L01D B03.

Mechanismus účinku epirubicin-hydrochloridu souvisí s jeho schopností vázat se na DNA. Studie buněčných kultur ukázaly rychlou buněčnou penetraci, lokalizaci v jádru a inhibici syntézy nukleových kyselin a mitózy. Prokázalo se, že epirubicin-hydrochlorid je aktivní u širokého spektra experimentálních tumorů, včetně leukemií L1210 a P388, sarkomů SA180 (solidní a ascitické formy), melanomu B16, karcinomu prsu, Lewisova karcinomu plic a rakoviny tračníku (38) a také lidských tumorů transplantovaných athymickým nahým myším (melanom, karcinomy prsu, plic, prostaty a vaječníků).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s normální funkcí jater a ledvin sledují plazmatické hladiny epirubicin-hydrochloridu po intravenózním podání v dávce 60-150 mg/m² tri-exponenciálně klesající vzorec s velmi rychlou první fází a pomalou koncovou fází s průměrným poločasem přibližně 40 hodin.

Tyto dávky jsou v mezích farmakokinetické linearit, pokud jde o hodnoty plazmatické clearance, i co se týče metabolické cesty.

Hlavními metabolity, které byly identifikovány, jsou epirubicinol (13-OH epirubicin) a glukuronidy epirubicin-hydrochloridu a epirubicinolu.

Epirubicin-hydrochlorid odlišuje od doxorubicinu 4'-O-glukuronidace, která může vysvětlovat rychlejší eliminaci epirubicin-hydrochloridu a jeho sníženou toxicitu. Plazmatické hladiny hlavního metabolitu 13-OH derivátu (epirubicinol) jsou v souladu s tím nižší a téměř se shodují s hladinami nezměněného léku.

Epirubicin-hydrochlorid se eliminuje především játry; vysoké hladiny plazmatické clearance (0,9 l/min) ukazují, že tato pomalá eliminace je způsobena rozsáhlou distribucí v tkáních.

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

Vylučování žlučí představuje hlavní cestu eliminace, kdy se ve žluči izoluje během 72 hodin asi 40 % podané dávky. Léčivá látka neprochází hematoencefalickou bariérou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlavní cílové orgány u potkanů, králíků a psů po opakovaném podávání zahrnovaly hemolymfopoetický systém, gastrointestinální trakt, ledviny, játra a reprodukční orgány.

Epirubicin-hydrochlorid byl také kardiotoxický u testovaných druhů.

Byl genotoxický, a jako ostatní antracykliny, kancerogenní u potkanů.

Epirubicin-hydrochlorid byl embryotoxický u potkanů. U potkanů nebo králíků nebyly pozorovány žádné malformace, ale stejně jako jiné antracykliny a cytotoxické léčivé látky musí být i epirubicin-hydrochlorid považován za potenciálně teratogenní.

Studie lokální snášenlivosti u potkanů a myší ukázala, že extravazace epirubicin-hydrochloridu 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 se vyvarovat kontaktu epirubicin-hydrochloridu s jakýmkoliv roztokem alkalického pH, protože to povede k hydrolýze léku.

Epirubicin-hydrochlorid se nesmí mísit s heparinem z důvodu chemické nekompatibility, která může vést k precipitaci, pokud jsou přípravky v určitých poměrech.

Epirubicin-hydrochlorid lze použít v kombinaci s jinými protinádorovými látkami, ale nedoporučuje se, aby se mísil s jinými léky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti před otevřením:

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření:

Injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití a jakýkoliv nepoužitý obsah musí být zlikvidován. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po prvním propíchnutí pryžové zátky. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti po naředění:

Epirubicin Accord lze dále ředit v aseptických podmínkách 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného a podat jako intravenózní infuzi. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně tato doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Chraňte před mrazem.

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

Uchovávání po naředění, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml a 10ml lahvičky: Injekční lahvička z trubicového skla třídy I s 20mm chlorbutylovou RTS pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem s bílým krytem.

25ml lahvička: Injekční lahvička z trubicového skla třídy I s 20mm chlorbutylovou RTS pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem s krytem barvy bílé/královské modři.

50ml lahvička: Injekční lahvička z čirého tvarovaného skla třídy I s 20mm chlorbutylovou RTS pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem s krytem barvy královské modři.

100ml lahvička: Injekční lahvička z čirého tvarovaného skla třídy I s 20mm chlorbutylovou RTS pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem s krytem barvy bílé/královské modři.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Epirubicin Accord lze dále ředit 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného a podat jako intravenózní infuzi. Informace o stabilitě infuzních roztoků naleznete v bodě 6.3.

Injekční nebo infuzní roztok neobsahuje žádné konzervační látky a veškerý nespotřebovaný přípravek se musí neprodleně zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

Pokyny pro bezpečné zacházení s cytostatiky a jejich likvidaci:

1. Jestliže se má připravit infuzní roztok, musí to provést školený personál v aseptických podmínkách.
2. Příprava infuzního roztoku se má provádět ve vyhrazeném aseptickém prostoru.
3. Personál musí používat odpovídající ochranné jednorázové rukavice, ochranné brýle, plášť a obličejovou masku.
4. Je třeba učinit taková bezpečnostní opatření, aby se zabránilo náhodnému kontaktu léčivého přípravku s očima. V případě kontaktu s očima je vypláchněte velkým množstvím vody a/nebo 0,9% roztokem chloridu sodného. Pak vyhledejte lékařskou pomoc.
5. V případě kontaktu s kůží důkladně omyjte postiženou oblast mýdlem a vodou nebo roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Nedřete však kůži kartáčem. Po sundání rukavic si vždy umyjte ruce.
6. V případě rozlití nebo úniku kapaliny je třeba ošetřit potřísněný povrch zředěným roztokem chlornanu sodného (1% chlóru), nejlépe namáčením a pak vodou. Všechny čisticí materiály mají být zlikvidovány dále uvedeným postupem.
7. S cytotoxickými látkami nesmí manipulovat těhotné ženy.
8. Při likvidaci předmětů (stříkačky, jehly, atd.) použitých k rekonstituci a/nebo ředění cytotoxických léčivých přípravků je nutno dbát odpovídající opatrnosti a učinit odpovídající bezpečnostní opatření. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/588/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 7. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 2. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 7. 2023