

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epirubicin Accord, 2 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL zawiera 2 mg epirubicyny chlorowodoru (*Epirubicini hydrochloridum*).
Każda fiolka o pojemności 5, 10, 25, 50 lub 100 mL zawiera odpowiednio 10, 20, 50, 100 lub 200 mg epirubicyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 3,54 mg/mL sodu (0,154 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.
Klarowny roztwór o barwie czerwonej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epirubicyna stosowana jest w leczeniu wielu stanów nowotworowych, w tym:

- rak piersi
- rak żołądka
- rak jajnika
- rak płuca u pacjentów uprzednio nieleczonych [drobnokomórkowy rak płuca (ang. *Small cell lung cancer*, SCLC)]

Korzystne działanie epirubicyny podawanej dopęcherzowo stwierdzono w leczeniu:

- brodawkczakowego raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego;
- raka *in situ* pęcherza moczowego;
- w profilaktyce nawrotów powierzchownego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epirubicyna przeznaczona jest wyłącznie do stosowania dożylnego lub dopęcherzowego.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epirubicyny u dzieci.

Podanie dożylne

Zaleca się podawanie epirubicyny chlorowodoru przez dren infuzyjny podczas bieżącej infuzji dożylną soli fizjologicznej, po upewnieniu się, że igła jest prawidłowo umieszczona w żyłę. Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do wynaczynienia (patrz punkt 4.4). W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Standardowe dawki

Schemat dawkowania dla dawek konwencjonalnych

Podczas stosowania epirubicyny chlorowodoru w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt leczniczy należy podawać dożylnie w ciągu od 5 do 10 minut; w zależności czynności szpiku kostnego i obrazu morfologicznego krwi pacjenta, dawkę należy powtarzać w odstępach 21-dniowych.

Jeśli wystąpią objawy toksyczności, w tym ciężka neutropenia i (lub) gorączka neutropeniczna oraz małopłytkowość (które mogą utrzymywać się do 21. dnia), może być wymagana modyfikacja dawki lub opóźnienie podania kolejnej dawki.

Duże dawki

Schemat dawkowania dla dużych dawek

Rak płuc

W monoterapii raka płuc, duże dawki epirubicyny powinny być podawane według następującego schematu:

- rak drobnokomórkowy płuc (poprzednio nieleczone): 120 mg/m² pc. w dniu 1., co 3 tygodnie.

Epirubicyna musi być podawana w dożylnym bolusie przez 5 do 10 minut lub we wlewie trwającym do 30 minut.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym pacjentek z wczesnym stadium raka piersi i zajętej węzłami chłonnyymi zalecane dawki wahają się od 100 mg/m² pc. do 120 mg/m² pc. podawane co 3-4 tygodnie.

U pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego spowodowanym wcześniejszą chemioterapią i (lub) radioterapią, podeszłym wiekiem lub nowotworowym naciekiem szpiku kostnego zaleca się podawanie mniejszych dawek (60-75 mg/m² pc. lub 105-120 mg/m² pc. w schematach dla dużych dawek). Całkowitą dawkę przewidzianą na cykl leczenia można podzielić na 2-3 kolejne dni.

Poniżej wymienione dawki epirubicyny chlorowodoru są zwykle stosowane w monoterapii i terapii skojarzonej różnych nowotworów:

Wskazanie	Dawka epirubicyny (mg/m ² pc.) ^a	
	Monoterapia	Terapia skojarzona
Rak jajnika	60-90	50-100 ^b
Rak żołądka	60-90	50
Rak drobnokomórkowy płuc (SCLC)	120	120 ^b
Rak pęcherza moczowego	50 mg/ 50 mL lub 80 mg/ 50 mL (rak <i>in situ</i>) Profilaktyka: 50 mg/ 50 mL co tydzień przez 4 tygodnie, następnie co miesiąc przez 11 miesięcy	
Rak piersi		100-120 ^c

^a Dawki zwykle podawane w dniu 1. lub dniu 1., 2. i 3. w odstępach 21-dniowych

^b W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi dawki należy odpowiednio zmniejszyć.

^c Mniejsze dawki (60-75 mg/m² pc. lub 105-120 mg/m² pc. w schematach dla dużych dawek) są zalecane u pacjentów z zaburzoną czynnością szpiku kostnego.

Zaburzenia czynności wątroby

Najważniejszą drogą eliminacji epirubicyny chlorowodoru jest wydalanie z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby sugeruje się zmniejszenie dawki epirubicyny w celu uniknięcia toksyczności ogólnoustrojowej.

Zasadniczo, gdy stężenie bilirubiny we krwi wynosi 1,4 - 3 mg/ 100 mL, a retencja bromosulfoftaleiny (BSF) wynosi 9-15%, zalecana jest połowa normalnej dawki leku.

Stężenie bilirubiny w surowicy	AspAT* (aminotransferaza asparaginianowa)	Zmniejszenie dawki o:
1,4-3 mg/ 100 mL		50%
> 3 mg/ 100 mL	> 4 razy większa od górnej granicy normy	75%

*AST – aminotransferaza asparaginianowa

Jeśli stężenie bilirubiny i retencja BSF są nadal zwiększone, zalecana jest jedna czwarta zwykłej dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość epirubicyny chlorowodoru wydalanego przez nerki, umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki. Należy rozważyć podawanie mniejszych dawek początkowych pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >450 mikromol/L).

Podanie dopęcherzowe

W leczeniu brodawkowatego raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego zaleca się cotygodniowe podawanie 50 mg (w 25-50 mL roztworu soli lub jałowej wody destylowanej), powtarzane co osiem tygodni; w przypadku miejscowej toksyczności (chemiczne zapalenie pęcherza moczowego) dawkę jednostkową należy zmniejszyć do 30 mg.

W leczeniu raka *in situ* dawkę można zwiększyć do 80 mg w zależności od indywidualnej tolerancji.

W profilaktyce nawrotów po przezcewkowej resekcji powierzchniowych guzów zaleca się cotygodniowe wlewki 50 mg, powtarzane co 4 tygodnie, a następnie comiesięczne wlewki tej samej dawki przez okres do jednego roku.

Sposób podawania

Epirubicyna nie jest aktywna po podaniu doustnym i nie wolno jej podawać domięśniowo ani dokanałowo.

TABELA ROZCIĘNCZEŃ ROZTWORÓW DO PODANIA DO PĘCHERZA MOCZOWEGO

Wymagana dawka epirubicyny chlorowodoru	Objętość roztworu do wstrzykiwań epirubicyny chlorowodoru 2 mg/mL	Objętość rozcieńczalnika – jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% jałowego roztworu soli do wstrzykiwań	Całkowita objętość roztworu do podania dopęcherzowego
30 mg	15 mL	35 mL	50 mL
50 mg	25 mL	25 mL	50 mL
80 mg	40 mL	10 mL	50 mL

Podanie dożylnie

Wskazane jest podawanie dożylnie przez 5-10 minut we wlewie roztworu soli fizjologicznej przez zestaw infuzyjny, po uprzednim upewnieniu się, że igła jest idealnie umieszczona w żyłę. Ta technika zmniejsza ryzyko wynaczynienia produktu leczniczego i zapewnia przepłukanie żyły pod koniec podawania.

W przypadku wynaczynienia epirubicyny podczas podawania istnieje ryzyko uszkodzenia tkanek, w tym martwicy.

Stwardnienie żył może wystąpić, gdy wstrzyknięcie jest podawane do małych naczyń lub jest powtarzane w tej samej żyłę.

Podanie dopęcherzowe

Epirubicyna podawana we wlewkach przez cewnik musi być utrzymywana *in situ* przez godzinę. Pacjenta należy poinstruować, aby nie pił żadnych płynów w ciągu 12 godzin poprzedzających podanie. Podczas podania produktu leczniczego może być wskazana rotacja miednicy pacjenta w celu zapewnienia lepszego kontaktu roztworu z błoną śluzową pęcherza moczowego.

4.3 Przeciwwskazania

Epirubicyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, oraz inne antracykliny lub antracenediony;
- w okresie karmienia piersią.

Podanie dożylne:

- u pacjentów z długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- ciężka niewydolność mięśnia sercowego;
- niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego;
- ciężka arytmia;
- wcześniejsze leczenie maksymalnymi, skumulowanymi dawkami epirubicyny i (lub) innych antracyklin lub antracenedionów (patrz punkt 4.4);
- pacjenci z ostrymi zakażeniami ogólnoustrojowymi;
- niestabilna dławica piersiowa;
- kardiomiopatia.

Podawanie dopęcherzowe:

- zakażenia dróg moczowych;
- nowotwory inwazyjne naciekające ścianę pęcherza moczowego;
- utrudnione cewnikowanie pęcherza;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- krwimocz.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Epirubicyny chlorowodorek należy podawać wyłącznie pod nadzorem wyspecjalizowanego lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Przed rozpoczęciem Leczenie epirubicyny chlorowodorkiem można rozpocząć po ustąpieniu objawów ostrej toksyczności (np. zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i zakażenia uogólnione) związanych z poprzednim leczeniem cytotoksycznym.

Leczenie dużymi dawkami epirubicyny chlorowodorku (np. ≥ 90 mg/m² pc. co 3 lub 4 tygodnie) powoduje zazwyczaj wystąpienie działań niepożądanych podobnych do tych występujących po podaniu standardowych dawek (< 90 mg/m² pc. co 3 lub 4 tygodnie), jednakże nasilenie neutropenii i zapalenie błon śluzowych (w tym jamy ustnej) może być zwiększone. Leczenie dużymi dawkami epirubicyny chlorowodorku wymaga stałej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych powikłań związanych z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia czynności serca – leczenie antracyklinami wiąże się z ryzykiem wystąpienia kardiotoxyczności, której objawy mogą pojawić się w postaci wczesnych (tj. ostrych) lub późnych (tj. opóźnionych) działań niepożądanych.

Kardiotoksyczność wczesna (tj. ostra) – wczesna kardiotoxyczność powstająca na skutek stosowania epirubicyny chlorowodorku charakteryzuje się głównie częstoskurczem zatokowym i (lub) nieprawidłowościami w zapisie elektrokardiogramu (EKG), takimi jak niespecyficzne zmiany odcinka

ST-T. Zgłaszane również były: tachyarytmia, w tym przedwczesne skurcze komorowe, częstoskurcz komorowy i bradykardia, jak również blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa. Zmiany te zwykle nie rozwijają się w kardiotoxycznosc opóźnioną, rzadko są istotne klinicznie i nie muszą być wskazaniem do przerwania leczenia epirubicyny chlorowodorkiem.

Kardiotoksyczność późna (tj. opóźniona) – kardiotoxycznosc późna rozwija się na skutek długiego leczenia epirubicyny chlorowodorkiem lub w ciągu 2-3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ale obserwowano także wystąpienie późnych objawów kardiotoxycznosci nawet kilka miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia.

Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) i (lub) objawami zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure*, CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęk ortostatyczny, kardiomegalia i powiększenie wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Zagrożająca życiu CHF jest najbardziej ciężką postacią kardiomiopatii powstającą na skutek stosowania antracyklin i stanowi wskazanie do zmniejszenia dawki leku.

Ryzyko rozwoju CHF wzrasta gwałtownie wraz ze zwiększeniem całkowitej dawki skumulowanej epirubicyny chlorowodorku powyżej 900 mg/m² pc., w przypadku zastosowania dawki większej niż ta dawka skumulowana należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 5.1).

Zarówno przed rozpoczęciem leczenia epirubicyny chlorowodorkiem jak i w trakcie leczenia należy monitorować czynność serca pacjentów, aby zmniejszyć do minimum ryzyko ciężkiej niewydolności serca. Regularne monitorowanie LVEF w trakcie leczenia zmniejsza ryzyko ciężkiej niewydolności serca.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzenia czynności serca należy natychmiast przerwać podawanie epirubicyny chlorowodorku. Odpowiednie metody ilościowe stosowane do wielokrotnej oceny czynności serca (ocena LVEF) obejmują wielobramkową wentrykulografię radioizotopową (MUGA) lub echokardiografię (ECHO).

Wyjściowa ocena czynności serca za pomocą badania EKG i (lub) metod MUGA lub ECHO jest szczególnie zalecana wśród pacjentów z czynnikami ryzyka do wystąpienia kardiotoxycznosci. Ponowne zastosowanie metod MUGA lub ECHO do oceny LVEF powinno być wykonywane w szczególności przy stosowaniu skumulowanej dawki antracyklin. Techniki stosowane do oceny czynności serca powinny być spójne podczas całego procesu leczenia.

Biorąc pod uwagę ryzyko kardiomiopatii, skumulowane dawki 900 mg/m² pc. epirubicyny chlorowodorku można zwiększyć tylko przy zachowaniu szczególnej ostrożności.

Czynniki ryzyka kardiotoxycznosci obejmują aktywne lub uśpione choroby układu krążenia, wcześniejszą lub jednoczesną radioterapię w okolicy śródpiersia/osierdzia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionów, jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na kurczliwość serca lub leków o działaniu kardiotoxycznym (np. trastuzumab) (patrz punkt 4.5) ze zwiększonym ryzykiem u osób w wieku podeszłym.

Niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA [New York Heart Association]) obserwowano u pacjentów leczonych trastuzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z antracyklinami, takimi jak epirubicyny chlorowodorek. Może ona być umiarkowana lub ciężka i prowadzić do zgonu.

Trastuzumab i antracykliny, takie jak epirubicyna, nie powinny być obecnie stosowane w połączeniu, z wyjątkiem dobrze kontrolowanych badań klinicznych z monitorowaniem czynności serca. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali antracykliny są również narażeni na ryzyko kardiotoxycznosci podczas leczenia trastuzumabem, chociaż ryzyko to jest mniejsze niż w przypadku jednoczesnego stosowania trastuzumabu i antracyklin.

Zgłaszany okres półtrwania trastuzumabu jest zmienny. Trastuzumab może utrzymywać się w krwiobiegu do siedmiu miesięcy. Dlatego, jeśli to możliwe, lekarze powinni unikać leczenia opartego na podawaniu antracyklin przez okres do siedmiu miesięcy po zakończeniu podawania trastuzumabu. Jeśli nie jest to możliwe należy ściśle monitorować czynność serca pacjenta.

W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca podczas leczenia trastuzumabem po leczeniu epirubicyny chlorowodorkiem, należy zastosować terapię standardowymi lekami przeznaczonymi do tego celu.

Czynność serca u pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka kardiotoksyczności musi być ściśle monitorowana. Bez względu na występowanie czynników ryzyka podawanie mniejszych dawek skumulowanych epirubicyny chlorowodorku także może wpływać na wystąpienie kardiotoksyczności. Istnieje prawdopodobieństwo addytywnej toksyczności epirubicyny i innych antracyklin lub antracenodionów.

Toksyczność hematologiczna – tak jak inne leki cytotoksyczne, epirubicyny chlorowodorek może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego. Pełna morfologia krwi, w tym rozmaz dotyczący białych krwinek powinien być oceniany przed i podczas każdego cyklu leczenia epirubicyny chlorowodorkiem. Zależne od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) są dominującymi objawami toksyczności hematologicznej epirubicyny chlorowodorku oraz najczęstszym ograniczającym dawkę ostrym działaniem toksycznym produktu leczniczego. Objawy leukopenii i neutropenii są zazwyczaj cięższe w przypadku stosowania dużych dawek epirubicyny chlorowodorku osiągając maksymalne nasilenie między 10 a 14 dniem po podaniu produktu leczniczego. W większości przypadków liczba krwinek białych/neutrofilii wraca do wartości prawidłowych 21 dnia po podaniu produktu leczniczego. Może również wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Klinicznymi następstwami ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego mogą być: gorączka, zakażenia, sepsa/posocznica, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka – wtórną białaczkę występującą z lub bez stanu przedbiałaczkowego obserwowano u pacjentów leczonych antracyklinami w tym epirubicyny chlorowodorkiem. Wtórna białaczka występuje częściej przy stosowaniu skojarzonego leczenia epirubicyną z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, w połączeniu z radioterapią, u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami cytotoksycznymi lub gdy dawka antracyklin zostanie zwiększona. Okres latencji białaczki może wynosić 1-3 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego – epirubicyny chlorowodorek jest substancją wywołującą wymioty. W krótkim czasie po podaniu produktu leczniczego pojawia się zapalenie błony śluzowej/zapalenie jamy ustnej, które w ciężkich postaciach może doprowadzić w przeciągu kilku dni do owrzodzenia błony śluzowej. U większości pacjentów objawy tego działania niepożądanego ustępują w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Czynność wątroby – główną drogą eliminacji epirubicyny chlorowodorku jest układ wątrobowo-żółciowy. Należy monitorować stężenie bilirubiny i aktywność AspAT w surowicy krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia epirubicyny chlorowodorkiem. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub zwiększoną aktywnością AspAT w surowicy może występować zmniejszony klirens produktu leczniczego z jednoczesnym nasileniem działania toksycznego. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie mniejszych dawek produktu leczniczego (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni być leczeni epirubicyny chlorowodorkiem (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek – przed rozpoczęciem terapii, jak i w trakcie jej trwania należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy krwi. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 5 mg/dL należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – w miejscu podania może pojawić się stwardnienie ścian naczyń żylnych na skutek wstrzyknięcia produktu leczniczego do małego naczynia krwionośnego lub na skutek wielokrotnego podawania do tej samej żyły. Przestrzegając zasad dawkowania produktu leczniczego można zminimalizować ryzyko zapalenia żył/zakrzepowego zapalenia żył występującego w miejscu podania (patrz punkt 4.2).

Wynacznienie – wynacznienie epirubicyny chlorowodoru podczas iniekcji dożylnych może spowodować ból, ciężkie uszkodzenie tkanek (pęcherze, ciężkie zapalenie tkanki łącznej), martwicę tkanek. Jeżeli wystąpią objawy wynacznienia podczas podawania dożylnego epirubicyny chlorowodoru podawanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać. Działaniom niepożądanym związanym z wynacznieniem antracyklin można zapobiec lub zmniejszyć je poprzez natychmiastowe zastosowanie swoistego leczenia, np. deksrazoksan (należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi stosowania). Ból można złagodzić przez schłodzenie danego obszaru oraz zastosowanie kwasu hialuronowego i sulfotlenku dimetylu (DMSO). Martwica może wystąpić po kilku tygodniach od wynacznienia dlatego pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarza. W przypadku wystąpienia martwicy należy się skonsultować z chirurgiem plastycznym w celu usunięcia martwej tkanki.

Inne zaburzenia – tak jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, w przypadku stosowania epirubicyny chlorowodoru opisywano występowanie zakrzepowego zapalenia żył i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowość płucną (w niektórych przypadkach prowadzącą do zgonu).

Zespół rozpadu guza – epirubicyny chlorowodorek może powodować hiperurykemię ze względu na znaczny katabolizm puryn, który towarzyszy szybkiemu polekowemu rozpadowi komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza). Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować stężenia kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. Potencjalne powikłania zespołu rozpadu guza można minimalizować poprzez nawadnianie pacjenta, alkalizację moczu oraz profilaktykę hiperurykemi podając allopurinol.

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na zakażenia – podawanie żywych lub żywych atenuowanych (o osłabionej zjadliwości) szczepionek pacjentom z obniżoną przez chemioterapeutyki (w tym epirubicyny chlorowodorek) odpornością może spowodować wystąpienie ostrych lub prowadzących do zgonu zakażeń (patrz punkt 4.5).

Należy unikać podawania żywych szczepionek pacjentom otrzymującym epirubicynę. Można podawać szczepionki z martwymi drobnoustrojami lub inaktywowanymi, jednak odpowiedź organizmu na takie szczepionki może być zmniejszona.

Zaburzenia układu rozrodczego – epirubicyny chlorowodorek może mieć działanie genotoksyczne. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety, leczeni epirubicyny chlorowodorkiem, powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie terapii. Pacjenci planujący posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia powinni zasięgnąć porady genetyka.

Podanie dopęcherzowe – epirubicyny chlorowodorek może powodować objawy chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (trudności w oddawaniu moczu, wielomocz, moczenie nocne, bolesne oddawanie moczu, krwiomocz, dyskomfort pęcherza moczowego, martwicę ściany pęcherza) oraz obkurczenie pęcherza moczowego. Szczególnej uwagi wymagają problemy z cewnikowaniem pacjenta (np. niedrożność cewki moczowej na skutek występowania dużego guza wewnątrz pęcherza moczowego).

Podanie dotętnicze – dotętnicze podanie epirubicyny chlorowodoru (przezcewnikowa embolizacja tętnicy w miejscowej lub obszarowej terapii pierwotnego lub przerzutowego nowotworu wątroby) może powodować (oprócz toksyczności ogólnej jakościowo podobnej do obserwowanej po podaniu dożylnym epirubicyny chlorowodoru) miejscowe lub obszarowe zaburzenia obejmujące wrzody żołądka i dwunastnicy (prawdopodobnie na skutek refluksu produktu leczniczego do tętnicy żołądkowej) oraz zwężenie dróg żółciowych występujące z powodu polekowego pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Ta droga podania może doprowadzić do rozległej martwicy tkanek, które uległy perfuzji.

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mL, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Epirubicyny chlorowodorek jest głównie stosowany w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi. W związku z tym mogą wystąpić objawy toksyczności addytywnej, zwłaszcza toksycznego działania na szpik kostny oraz układ pokarmowy (patrz punkt 4.4).

Stosowanie epirubicyny chlorowodoru w chemioterapii w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym, jak również podczas jednoczesnego stosowania kardioaktywnych leków (np. blokery kanału wapniowego) wymaga monitorowania czynności serca w trakcie leczenia.

Epirubicyny chlorowodorek jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Zmiany w funkcjonowaniu wątroby wywołane przez jednoczesne stosowanie innych terapii mogą wpływać na metabolizm epirubicyny, jej farmakokinetykę, skuteczność terapii i (lub) toksyczność (patrz punkt 4.4).

Antracyklin, w tym epirubicyny chlorowodoru, nie wolno podawać w skojarzeniu z innymi kardiotoksycznymi lekami chyba, że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana. Pacjenci otrzymujący antracykliny po zakończeniu leczenia z innymi kardiotoksycznymi lekami, zwłaszcza tymi z długim okresem półtrwania takimi jak trastuzumab, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu jest zmienny. Trastuzumab może utrzymywać się w krwiobiegu do 7 miesięcy od podania. Dlatego, jeśli to możliwe, należy unikać leczenia antracyklinami do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia trastuzumabem. Jeśli antracykliny są stosowane przed upłynięciem tego okresu, należy ściśle monitorować czynność serca pacjenta.

Należy unikać szczepienia żywą szczepionką pacjentów otrzymujących epirubicyny chlorowodorek. Pacjentom mogą być podawane szczepionki z zabitymi drobnoustrojami lub inaktywowane, jednak odpowiedź na nie może być zmniejszona.

Cymetydyna zwiększa pole pod krzywą zależności stężenia epirubicyny od czasu (AUC) o 50% i podawanie tego leku należy przerwać podczas leczenia epirubicyny chlorowodorkiem.

Paklitaksel podawany przed epirubicyny chlorowodorkiem może powodować zwiększenie stężenia niezmienionego epirubicyny chlorowodoru w osoczu oraz jego metabolitów, przy czym metabolity te są nieaktywne oraz nie wykazują działania toksycznego. Jednoczesne podawanie paklitakselu lub docetakselu nie wpływało na farmakokinetykę epirubicyny chlorowodoru tylko, gdy epirubicyny chlorowodorek był podawany przed taksanami.

Skojarzenie epirubicyny z paklitakselem może być stosowane w przypadku zachowania odstępu czasowego w infuzji obu leków. Pomiędzy infuzją epirubicyny chlorowodoru i paklitakselu należy zachować 24-godziną przerwę.

Deksverapamil może wpływać na farmakokinetykę epirubicyny chlorowodoru i ewentualnie zwiększać jego działanie hamujące czynność szpiku kostnego.

W jednym z badań wykazano, że docetaksel podawany natychmiast po epirubicyny chlorowodoru może zwiększać stężenie jego metabolitów.

Chinina może przyspieszać początkową dystrybucję epirubicyny z krwi do tkanek oraz wpływać na przechodzenie epirubicyny do czerwonych krwinek.

Jednoczesne podanie interferonu α -2b może powodować zarówno zmniejszenie końcowego okresu półtrwania jak i całkowitego klirensu epirubicyny chlorowodoru.

Należy brać pod uwagę możliwość znacznego zaburzenia hematopoezy w przypadku (wcześniejszego) stosowania leków wpływających na czynność szpiku (tj. cytostatyków, sulfonamidu, chloramfenikolu, difenylohydantoiny, pochodnych amidopirydyny, leków przeciwko retrowirusom).

Zwiększenie mielosupresji może wystąpić u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną z użyciem antracykliny i deksrazoksanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

(Patrz punkt 5.3).

Płodność

Epirubicyny chlorowodorek może powodować uszkodzenie chromosomów w plemnikach ludzkich. Mężczyźni leczeni epirubicyny chlorowodorkiem muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Jeśli jest to zasadne i możliwe, mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat możliwości pobrania przed leczeniem nasienia do przechowania z uwagi na możliwą bezpłodność z powodu leczenia epirubicyną.

Epirubicyny chlorowodorek może spowodować zanik miesiączki lub przedwczesną menopauzę u kobiet przed menopauzą.

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby podczas leczenia unikały zajścia w ciążę i stosowały skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Dane z doświadczeń prowadzonych na zwierzętach wskazują, że epirubicyny chlorowodorek podany kobiecie w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Jeśli epirubicyny chlorowodorek jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas jego przyjmowania, powinna zostać szczegółowo poinformowana o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży. Epirubicyny chlorowodorku nie wolno stosować u kobiet w ciąży, chyba że korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy epirubicyny chlorowodorek przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele produktów leczniczych, w tym inne antracykliny, przenika do mleka ludzkiego oraz ze względu na możliwość wywołania przez epirubicyny chlorowodorek ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak doniesień o szczególnych działaniach niepożądanych związanych ze zdolnością prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia epirubicyną obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z podaną częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie, zapalenie spojówek		posocznica*, zapalenie płuc*			wstrząs septyczny, zapalenie tkanki łącznej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zahamowanie czynności szpiku kostnego (niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna)					
Zaburzenia układu immunologicznego				nadwrażliwość [§] , reakcja anafilaktyczna*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu, odwodnienie*		hiperurykemia*		
Zaburzenia żołądka i jelit		uczucie pieczenia [§]		zawroty głowy		
Zaburzenia oka	zapalenie rogówki					
Zaburzenia serca		częstoskurcz komorowy, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, bradykardia, zastoinowa niewydolność serca		kardio-toksyczność ^{ll}		
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca, zapalenie żył*	krwawienie*, nagłe zaczerwienienie twarzy*	zator, zator tętnicy*, zakrzepowe zapalenie żył*			wstrząs*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			zatorowość płucna*			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, biegunka	bóle żołądkowo-jelitowe* nadżerka w przewodzie pokarmowym* zapalenie przełyku owrzodzenie żołądka i dwunastnicy*	krwotok z przewodu pokarmowego*			dyskomfort w jamie brzusznej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, ból w jamie ustnej, uczucie pieczenia błon śluzowych, krwotok z jamy ustnej, pigmentacja błony śluzowej od strony policzków*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyseń, miejscowe działanie toksyczne na skórę	wysypka, świąd, przebarwienie paznokci*, zmiany skórne, hiperpigmentacja skóry*	pokrzywka*, rumień*			nadwrażliwość na światło*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zmiana zabarwienia moczu *†	częstomocz§				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	brak miesiączki			azoospermia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie, gorączka*	rumień w miejscu podania, dreszcze*	astenia			stwardnienie żył, ból, martwica tkanek miękkich
Badania diagnostyczne	zmiany aktywności aminotransferaz	zmniejszenie frakcji wyrzutowej				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	chemiczne zapalenie pęcherza*§					nawrót objawów popromiennych* Δ

* Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu epirubicyny do obrotu.

† Czerwone zabarwienie moczu przez 1 do 2 dni po podaniu.

§ Po podaniu dopęcherzowym.

Δ Nadwrażliwość skóry poddanej wcześniej napromienianiu (nawrót objawów popromiennych).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

AL. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie epirubicyny chlorowodoru powoduje ciężkie zaburzenia czynności szpiku kostnego (głównie leukopenia i trombocytopenia), toksyczne zaburzenia przewodu pokarmowego (głównie zapalenie błony śluzowej) i ostre powikłania kardiologiczne. W trakcie podawania antracyklin obserwowano występowanie utajonej niewydolności serca w przebiegu kilku miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjenci powinni być uważnie monitorowani. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca pacjenci powinni być leczeni zgodnie z konwencjonalnymi wytycznymi.

Leczenie:

Objawowe. Epirubicyny nie można usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antracykliny i substancje pochodne. Kod ATC: L01D B03.

Mechanizm działania epirubicyny chlorowodoru jest związany z jego zdolnością wiązania się z DNA. Badania hodowli komórkowych wykazały, że epirubicyna szybko przenika do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę. Udowodniono działanie epirubicyny chlorowodoru w szerokim spektrum nowotworów eksperymentalnych, w tym w białaczkach L1210 i P388, mięsaku SA180 (postacie lita i puchlinowa), w czerniaku B16, w raku piersi, w raku płuc Lewisa i w guzach okrężnicy (38). Wykazano także jej działanie na ludzkie guzy przeszczepione bezwłosym myszom bez grasicy (czerniak, rak piersi, płuc, prostaty i jajnika).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek po podaniu dożylnym dawki wynoszącej 60-150 mg/m² pc. następuje trójfazowa eliminacja leku z osocza, bardzo szybka w fazie początkowej i wolna w fazie końcowej. Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin. Dawki te mieszczą się w zakresie farmakokinetyki liniowej, zarówno odnośnie wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego. Głównymi metabolitami, które zostały zidentyfikowane są epirubicynol (13-OH epirubicyna) oraz glukuronidy epirubicyny chlorowodoru i epirubicynolu.

Proces 4'-O-glukuronidacji odróżnia epirubicyny chlorowodorek od doksorubicyny i może odpowiadać za szybszą eliminację epirubicyny chlorowodoru i jego zmniejszoną toksyczność. Stężenia w osoczu głównego metabolitu leku - 13-OH pochodnej (epirubicynol) są zawsze mniejsze niż leku i wykazują przebieg prawie równoległy.

Epirubicyny chlorowodorek jest wydalany głównie przez wątrobę; wysokie wartości klirensu osocza (0,9 l/min) wskazują, że powolne wydalanie leku jest spowodowane dystrybucją leku do tkanek w dużym stopniu.

Około 9-10% podawanej dawki jest wydalana z moczem w ciągu 48 godzin. Wydzielanie do żółci uważane jest za główną drogę eliminacji leku, w ciągu 72 godzin w żółci wykrywa się około 40% podanej dawki. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu epirubicyny chlorowodoru, narządami docelowymi u szczurów, królików i psów były: układ krwiotwórczy, przewód pokarmowy, nerki, wątroba i narządy rozrodcze.

Epirubicyny chlorowodorek wykazywał także właściwości kardiotoksyczne u badanych gatunków.

Okazał się również genotoksyczny i, podobnie jak inne antracykliny, rakotwórczy u szczurów. Epirubicyny chlorowodorek wykazywał działanie embriotoksyczne u szczurów. Nie stwierdzono wad rozwojowych u szczurów i królików, jednak tak jak w przypadku innych antracyklin i leków cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę potencjalne działanie teratogenne epirubicyny chlorowodoru.

Badanie tolerancji miejscowej u szczurów i myszy wykazało, że wynacznienie chlorowodoru epirubicyny powoduje martwicę tkanek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać kontaktu epirubicyny chlorowodoru z jakimkolwiek roztworem o odczynie zasadowym, ponieważ spowoduje to hydrolizę leku.

Epirubicyny chlorowodorek nie powinien być mieszany z heparyną z powodu niezgodności chemicznej, która może prowadzić do powstawania osadu, gdy leki te znajdują się w określonych proporcjach.

Epirubicyny chlorowodorek można stosować w połączeniu z innymi środkami przeciwnowotworowymi, ale nie zaleca się mieszania go z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu w opakowaniu przygotowanym do sprzedaży:
2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika
Fiolki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia, a wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego należy usunąć po zastosowaniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po pierwszym przekłuciu gumowego korka. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, osoba podająca lek ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu leczniczego.

Okres ważności po rozcieńczeniu roztworu do wstrzykiwań
Produkt leczniczy Epirubicin Accord, 2 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji można rozcieńczać w warunkach aseptycznych przy użyciu 5% glukozy lub 0,9% chlorku sodu i podawać we

wlewie dożylnym. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka o pojemności 5 mL ze szkła typu I z 20 mm korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w kolorze białym.

1 fiolka o pojemności 10 mL ze szkła typu I z 20 mm korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w kolorze białym.

1 fiolka o pojemności 25 mL ze szkła typu I z 20 mm korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w kolorze białym lub granatowym.

1 fiolka o pojemności 50 mL ze szkła typu I z 20 mm korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w kolorze granatowym.

1 fiolka o pojemności 100 mL ze szkła typu I z 20 mm korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w kolorze białym lub granatowym.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Epirubicyny chlorowodorek do wstrzykiwań 2 mg/mL może być następnie rozcieńczony w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu i podany we wlewie dożylnym. Warunki dotyczące stabilności roztworu do wlewu, patrz punkt 6.3.

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji nie zawiera konserwantów, a wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego należy usunąć natychmiast w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Informacje dotyczące bezpiecznego użytkowania oraz usuwania leków przeciwnowotworowych

1. Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzone w warunkach pełnej aseptyki przez wyszkolony personel.
2. Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzone w przeznaczonym do tego aseptycznym obszarze.
3. Personel powinien nosić odpowiednie rękawice jednorazowego użytku, okulary ochronne, fartuch i maskę.
4. Należy zastosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami. W razie kontaktu leku z oczami, należy je przepłukać dużą ilością wody i (lub) 0,9% roztworem chlorku sodu. Następnie należy zasięgnąć porady medycznej u lekarza.
5. W razie kontaktu leku ze skórą, skażone miejsce należy starannie przemyć wodą z mydłem lub roztworem dwuwęglanu sodu. Jednak, nie należy trzeć skóry szczotką. Po zdjęciu rękawic należy zawsze umyć ręce.
6. Wyciek lub rozlanie leku należy usunąć najlepiej przez nasiąkanie, stosując rozcieńczony roztwór podchlorynu sodu (1% dostępnego chlorynu), a następnie wodę. Wszystkie użyte do czyszczenia środki należy usunąć zgodnie z poniższą instrukcją.
7. Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać leków cytotoksycznych i posługiwać się nimi.

8. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności przy usuwaniu materiałów (strzykawki, igły, itp.) stosowanych przy przygotowywaniu i (lub) rozcieńczaniu cytotoksycznych produktów leczniczych. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17072

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.03.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.07.2023