

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Epirubicin Accord 2 mg/ml
injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 2 mg epirubicínium-chloridu.

Každá injekčná liekovka s objemom 5/10/25/50/100 ml obsahuje 10/20/50/100/200 mg epirubicínium-chloridu.

Pomocná látka: obsahuje 3,54 mg/ml (0,154 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok
Číry červený roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epirubicín sa používa na liečbu viacerých neoplastických stavov vrátane:

- Karcinómu prsníka
- Nádorové ochorenia žalúdka
- Pokročilého karcinómu vaječníkov
- Malobunkového karcinómu pľúc

Po intravezikálnom podaní sa epirubicín preukázal prospešný v liečbe

- Papilárneho prechodného bunkového karcinómu mechúra
- Karcinómu-*in-situ* mechúra
- Profylaxia recidív povrchového karcinómu mechúra po transuretrálnej resekcii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Bezpečnosť a účinnosť epirubicínu nebola u detí stanovená.

Konvenčné použitie

Dávkovací režim pre zvyčajné dávky

Ak sa epirubicín používa ako samostatné antineoplastické liečivo, odporúčaná dávka u dospelých je 60 – 90 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podáva intravenóznou injekciou počas 5 až 10 minút v 21-dňových intervaloch v závislosti od stavov krvi a kostnej drene.

Ak sa objavia prejavy toxicity vrátane závažnej neutropénie/neutropenickej horúčky a trombocytopénie (môže pretrvávajúť v deň 21), bude sa možno vyžadovať úprava dávky alebo odloženie ďalšej dávky.

Vysoká dávka

Dávkovací režim pre vysoké dávky

Karcinóm pľúc

Epirubicín používaný samostatne vo vysokých dávkach na liečbu karcinómu pľúc sa musí podať podľa nasledujúcich režimov:

- Malobunkový karcinóm pľúc (*small cell lung cancer*, SCLC) nepredliečených pacientov: 120 mg/m² na deň 1, každé tri týždne.

Liek sa musí podávať intravenóznou bolusovou injekciou počas 5 – 10 minút alebo ako intravenóznou infúziou počas maximálne 30 minút.

Karcinóm prsníka

Pri podpornej liečbe pacientov s karcinómom prsníka v skorom štúdiu a s pozitívnymi lymfatickými uzlinami sa odporúčajú dávky pohybujú od 100 mg/m² do 120 mg/m² podávané každé 3 – 4 týždne.

Nižšie dávky (60 – 75 mg/m² alebo 105 – 120 mg/m² pre režimy s vysokými dávkami) sa odporúčajú u pacientov, ktorých funkcia kostnej drene bola poškodená predchádzajúcou chemoterapiou a/alebo rádioterapiou, starším vekom alebo neoplastickou infiltráciou kostnej drene. Celková dávka na jeden cyklus sa môže rozdeliť na 2 – 3 za sebou nasledujúce dni.

Nasledujúce dávky epirubicínu sa bežne používajú v monoterapii a v kombinovanej chemoterapii rôznych nádorov, ako je uvedené:

Indikácia karcinómu	Dávka epirubicínu (mg/m ²) ^a	
	Monoterapia	Kombinovaná liečba
Karcinóm vaječníkov	60 – 90	50 – 100 ^b
Karcinóm žalúdka	60 – 90	50
Malobunkový karcinóm pľúc (SCLC)	120	120 ^b
Karcinóm mechúra	50 mg/50 ml alebo 80 mg/50 ml (karcinóm <i>in situ</i>) Profylaxia: 50 mg/50 ml každý týždeň počas 4 týždňov, potom každý mesiac počas 11 mesiacov	
Karcinóm prsníka		100 – 120 ^c

^a Dávky sa zvyčajne podávajú na 1. deň alebo na 1., 2. a 3. deň v 21-dňových intervaloch.

^b Ak sa používa v kombinácii s inými antineoplastikami, dávky sa majú primerane znížiť.

^c U pacientov so zníženou funkciou kostnej drene sa odporúčajú nižšie dávky (60 – 75 mg/m² alebo 105 – 120 mg/m² pri režimoch s vysokými dávkami).

Karcinóm močového mechúra

Na liečbu povrchového karcinómu močového mechúra a karcinómu *in situ* sa môže epirubicín podávať intravezikálne. Nemá sa týmto spôsobom používať na liečbu invazívnych nádorov, ktoré prenikli do steny močového mechúra, kde je vhodnejšia systémová liečba alebo chirurgický výkon. Epirubicín bol tiež úspešne použitý intravezikálne ako profylaktický prípravok po transuretrálnej resekcii povrchových nádorov s cieľom zabrániť recidívam.

Pri liečbe neinvazívneho papilárneho karcinómu z prechodných buniek sa odporúčajú intravezikálne instilácie 50 mg (v 25 – 50 ml fyziologického roztoku alebo destilovanej sterilnej vody) raz týždenne počas ôsmich týždňov; v prípade lokálnej toxicity (chemická cystitída) sa musí jednorazová dávka znížiť na 30 mg.

Pri liečbe karcinómu *in situ* sa môže dávka zvýšiť na 80 mg v závislosti od individuálnej znášanlivosti.

Na profylaxiu relapsov po transuretrálnej resekcii povrchových nádorov sa odporúča intravezikálna instilácia 50 mg raz týždenne počas štyroch týždňov, nasledovaná mesačnými instiláciami v rovnakej dávke počas jedenástich mesiacov.

Porucha funkcie pečene

Najdôležitejšou cestou eliminácie liečiva je hepatobiliárny systém, u pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča znížiť dávky epirubicínu na zabránenie celkovej toxicity.

Všeobecne povedané, ak sú hladiny bilirubínu v krvi medzi 1,4 – 3 mg/100 ml a retencia brómsulfoftaleínu (BSF) je 9 – 15 %, odporúča sa polovica normálnej dávky lieku.

Sérový bilirubín	AST*	Zníženie dávky
1,4 – 3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4-násobok hornej hladiny normálnej hodnoty	75 %

*AST – aspartátaminotransferáza

Ak sú hladiny bilirubínu a retencia BSF stále vyššie, odporúča sa štvrtina normálnej dávky.

Porucha funkcie obličiek

Nezdá sa, že by si stredne závažná porucha funkcie obličiek vyžadovala zníženie dávky vzhľadom na limitované množstvo epirubicínu, ktoré sa touto cestou vylučuje. Nižšie začiatkové dávky sa musia zvážiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (sérový kreatinín > 450 µmol/l).

Spôsob podávania

Epirubicínium-chlorid je určený len na intravenózne alebo intravezikálne použitie.

Intravenózne podanie

Epirubicínium-chlorid sa odporúča podať v hadičke voľne tečúcej intravenózne infúzie fyziologického roztoku po skontrolovaní riadneho umiestnenia injekčnej ihly v žile. Je potrebné postupovať opatrne, aby sa predišlo extravazácii (pozri časť 4.4). V prípade extravazácie sa podávanie musí ihneď prerušiť. Odporúča sa vykonávať intravenózne podanie počas 5 – 10 minút. Táto technika znižuje riziko extravazácie lieku a zabezpečí preplachovanie žily na konci podávania.

V prípade extravazácie epirubicínu počas podávania existuje riziko poškodenia tkanív vrátane nekrózy.

Skleróza žil sa môže vyskytnúť, ak sa injekcia aplikuje do malých ciev alebo opakovane do rovnakej žily.

Intravezikálne podanie

Pri instilácii katétrom sa musí epirubicín ponechať *in situ* jednu hodinu. Pacient musí byť poučený, aby 12 hodín pred instiláciou nepil žiadne tekutiny. Počas podania instilácie môže byť vhodné otáčať panvu pacienta, aby sa zabezpečil širší kontakt roztoku so sliznicou močového mechúra.

TABUĽKA RIEDENIA ROZTOKOV NA INSTILÁCIU MOČOVÉHO MECHÚRA

Požadovaná dávka epirubicínu	Objem injekcie epirubicínium-chloridu s koncentráciou 2 mg/ml	Objem zriedovadla, sterilná voda na injekciu alebo 0,9 % fyziologický roztok	Celkový objem instilácie močového mechúra
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

4.3 Kontraindikácie

Epirubicín je kontraindikovaný u:

- pacientov, u ktorých je potvrdená precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, iné antracyklíny alebo antracéndióny.
- Pri dojčení.

Intravenózne použitie:

- Pacienti s perzistentnou myelosupresiou
- Závažná porucha funkcie pečene
- Závažná myokardiálna nedostatočnosť
- Nedávny infarkt myokardu
- Závažné arytmie
- Predchádzajúca liečba maximálnymi kumulatívnymi dávkami epirubicínu a/alebo iných antracyklínov a antracéndiónov (pozri časť 4.4)
- Pacienti s akútnymi systémovými infekciami
- Nestabilná angina pectoris
- Kardiomyopatia

Intravezikálne použitie:

- Infekcie močových ciest.
- Invazívne tumory močového mechúra.
- Problémy s katetrizáciou.
- Zápal močového mechúra.
- Hematúria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Epirubicínium-chlorid sa musí podávať len pod dohľadom kvalifikovaných lekárov, ktorí majú skúsenosti s používaním cytotoxickej liečby.

Pred začiatkom liečby epirubicínium-chloridom sa musia pacienti zotaviť z akútnej toxicity (ako je stomatitída, neutropénia, trombocytopénia a celkové infekcie) z predchádzajúcej cytotoxickej liečby epirubicínium-chloridom.

Keďže liečba vysokými dávkami epirubicínium-chloridu (napr. ≥ 90 mg/m² každé 3 až 4 týždne) vyvoláva nežiaduce účinky, ktoré sú zvyčajne podobné tým, aké sa pozorovali pri štandardných dávkach (< 90 mg/m² každé 3 až 4 týždne), závažnosť neutropénie a stomatitídy/mukozitídy sa môže zvýšiť. Liečba vysokými dávkami epirubicínium-chloridu si vyžaduje osobitnú pozornosť kvôli možným klinickým komplikáciám v dôsledku závažnej myelosupresie.

Funkcia srdca - Rizikovým faktorom pri liečbe antracyklínmi je kardiotoxicita, ktorá sa môže prejaviť včasnými alebo oneskorenými príhodami.

Akútna toxicita. Včasná kardiotoxicita epirubicínium-chloridu zahŕňa hlavne sínusovú tachykardiu a/alebo abnormality v elektrokardiograme (EKG), ako sú nešpecifické zmeny ST-segmentu a T-vlny. Pozorovali sa tiež tachyarytmie zahŕňajúce predčasné ventrikulárne kontrakcie, ventrikulárnu tachykardiu a bradykardiu ako aj átrioventrikulárnu a ramienkovú blokádu. Tieto príhody zvyčajne nie sú predzvesťou následného vývoja oneskorenej kardiotoxicity, zriedkavo sú klinicky významné a zvyčajne nie sú dôvodom pre úvahu o prerušení liečby epirubicínom.

Oneskorená toxicita. Oneskorená kardiotoxicita sa vyvíja zvyčajne neskôr, v priebehu liečby epirubicínom alebo v priebehu 2 až 3 mesiacoch po ukončení liečby, boli však zaznamenané aj neskoršie príhody (niekoľko mesiacov až rokov po ukončení liečby). Oneskorená kardiomyopatia sa prejavuje znížením ejekčnej frakcie ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) a/alebo prejavmi a príznakmi kongestívneho zlyhávania srdca (*congestive heart failure*, CHF), ako je dyspnoe, edém

plúc, hypostatický edém, kardiomegália a hepatomegália, oligúria, ascites, pleurálna efúzia a nepravidelný rytmus. Život ohrozujúce CHF je najzávažnejšou formou kardiomyopatie indukovanej antracyklínom a predstavuje toxicitu lieku, ktorá limituje kumulatívnu dávku.

Riziko vzniku kongestívneho zlyhávania srdca sa rapídne zvyšuje so zvyšujúcimi sa celkovými kumulatívnymi dávkami epirubicínium-chloridu v rozsahu 900 mg/m²; táto kumulatívna dávka sa smie prekročiť len s extrémnou opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Pred začatím liečby epirubicínium-chloridom sa musí vyhodnotiť funkcia srdca. Monitorovanie srdca pacientov liečených epirubicínom je veľmi dôležité na minimalizáciu rizika závažného poškodenia srdca. Funkciu srdca sa odporúča hodnotiť neinvazívnymi technikami. Zmeny na elektrokardiograme (EKG) môžu svedčiť o kardiomyopatii vyvolanej antracyklínmi, no EKG nie je citlivá ani špecifická metóda na sledovanie kardiotoxicity súvisiacej s antracyklínmi. Riziko závažného poškodenia srdca možno znížiť pravidelným sledovaním ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) v priebehu liečby s okamžitým prerušením podávania epirubicínu pri prvých prejavoch poruchy funkcie srdca. Uprednostňovanou metódou na opakované hodnotenie funkcie srdca je hodnotenie miery LVEF pomocou viacnásobnej rádionuklidovej angiografie (*multi-gated radionuclide angiography*, MUGA) alebo echokardiografie (ECHO). Odporúča sa základné hodnotenie činnosti srdca pomocou EKG a vyšetrenie MUGA alebo ECHO, najmä u pacientov s rizikovými faktormi zvýšenej srdcovej toxicity. Má sa vykonať opakované stanovenie LVEF pomocou MUGA alebo ECHO, najmä pri vyšších kumulatívnych dávkach antracyklínov. Technika použitá na hodnotenie má byť rovnaká počas celého obdobia sledovania. U pacientov s rizikovými faktormi, najmä s predchádzajúcim užívaním antracyklínov alebo antracendiónov, musí byť sledovanie funkcie srdca osobitne prísne.

Vzhľadom na riziko vzniku kardiomyopatie sa má kumulatívna dávka 900 mg/m² epirubicínium-chloridu prekročiť len pri extrémnej opatrnosti.

Rizikové faktory kardiotoxicity zahŕňujú aktívne alebo latentné kardiovaskulárne ochorenie, predchádzajúcu rádioterapiu alebo súbežnú rádioterapiu v oblasti perikardia mediastína, predchádzajúcu liečbu inými antracyklínmi alebo antracendiónmi, súbežné užívanie iných liekov, ktoré majú schopnosť potláčať kontraktilitu srdca, alebo kardiotoxické lieky (napr. trastuzumab) (pozri časť 4.5). Riziko kardiotoxicity sa zvyšuje aj u starších osôb.

U pacientov liečených samotným trastuzumabom alebo v kombinácii s antracyklínmi, ako je epirubicín, bolo pozorované zlyhanie srdca (triedy II – IV podľa Newyorskej srdcovej asociácie – New York Heart Association [NYHA]). Môže byť stredne závažné až závažné a bolo spojené s úmrtím.

Trastuzumab a antracyklíny, ako je epirubicín, sa nesmú používať v kombinovanej liečbe okrem prísne kontrolovaných podmienok počas klinického skúšania vyžadujúcich sledovanie činnosti srdca. Pacienti, ktorí predtým dostávali antracyklíny, sú pri liečbe trastuzumabom tiež ohrození kardiotoxicitou, aj keď riziko je nižšie ako pri súbežnom užívaní trastuzumabu a antracyklínov.

Bolo hlásené, že trastuzumab má variabilný polčas. Trastuzumab môže zostať v obehu až sedem mesiacov po prerušení liečby. Pacienti, ktorí dostávajú antracyklíny, ako je epirubicín, môžu mať po prerušení liečby trastuzumabom zvýšené riziko kardiotoxicity. Vždy, ak je to možné, lekár sa musí vyhnúť terapiám na báze antracyklínov počas až siedmich mesiacov po prerušení alebo ukončení podávania trastuzumabu. Ak sa používajú antracyklíny, ako je epirubicín, musí sa starostlivo sledovať funkcia srdca pacienta.

Ak sa počas liečby trastuzumabom nasledovanej liečbou epirubicínium-chloridom objavia príznaky zlyhávania srdca, musia sa liečiť štandardnou medicínskou terapiou.

Pozorné sledovanie činnosti srdca sa musí vykonávať u pacientov, ktorí dostávajú vysoké kumulatívne dávky a u pacientov s rizikovými faktormi. Kardiotoxicita spôsobená epirubicínium-chloridom sa však môže vyskytnúť aj pri nízkych kumulatívnych dávkach alebo pri neprítomnosti kardiálnych rizikových faktorov.

Po expozícii epirubicínu *in utero* boli ojedinele hlásené kardiotoxické príhody u plodu/novorodenca vrátane úmrtia plodu (pozri časť 4.6).

Je pravdepodobné, že toxicita epirubicínium-chloridu a iných antracyklínov alebo antracéndiónov je aditívna.

Hematologická toxicita – Tak ako iné cytotoxické látky aj epirubicín môže spôsobovať myelosupresiu. Pred a počas každého liečebného cyklu s epirubicínom sa má vyhodnotiť hematologický profil, zahrňujúci diferenciálny počet leukocytov (WBC). Od dávky závislá, reverzibilná leukopénia a/alebo granulocytopénia (neutropénia) predstavujú najčastejšie prejavy akútnej toxicity limitujúce dávku tohto lieku. Leukopénia a neutropénia sú zvyčajne závažnejšie pri vysokých terapeutických dávkach, s najnižšou hodnotou vo väčšine prípadov medzi 10. a 14. dňom po podaní lieku; je to obvykle prechodný stav s návratom leukocytov/neutrofilov na normálne hodnoty väčšinou v priebehu 21 dní. Môže sa objaviť trombocytopénia aj anémia. Klinické následky závažnej formy myelosupresie zahrňujú horúčku, infekcie, sepsu/septikémiu, septický šok, hemorágiu, hypoxiu tkanív alebo smrť.

Sekundárna leukémia – U pacientov liečených antracyklínmi (vrátane epirubicínu) boli hlásené prípady sekundárnej leukémie s preleukemickou fázou alebo bez nej. Sekundárna leukémia sa častejšie vyskytuje pri podávaní takýchto liekov v kombinácii s antineoplastickými látkami poškodzujúcimi DNA, v kombinácii s rádioterapiou, ak sa pacienti predtým liečili cytotoxickými látkami alebo ak sa zvýšili dávky antracyklínov. Tieto formy leukémie môžu mať jedno až trojročné obdobie latencie (pozri časť 5.1).

Gastrointestinálny trakt – Epirubicínium-chlorid je emetogénny. Mukozitída/stomatitída sa zvyčajne objavuje krátko po podaní lieku a v prípade závažnej formy môže počas niekoľkých dní vyústiť do vredov sliznice. U väčšiny pacientov sa tieto nežiaduce udalosti vrátia do pôvodného stavu po treťom týždni liečby.

Funkcia pečene – Hlavnou cestou eliminácie epirubicínium-chloridu je hepatobiliárny systém. Pred začatím liečby epirubicínom aj počas liečby sa má hodnotiť funkcia pečene (SGOT, SGT, AST, alkalická fosfatáza, bilirubín) (pozri časť 4.2). U pacientov so zvýšeným bilirubínom alebo AST môže dôjsť k spomaleniu klírensu liečiva so zvýšením celkovej toxicity. U týchto pacientov sa odporúčajú nižšie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa epirubicínium-chlorid nesmie podať (pozri časť 4.3).

Funkcia obličiek – Pred a počas liečby sa má stanoviť hladina kreatinínu v sére. U pacientov s hladinami kreatinínu v sére > 5 mg/dl je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Účinky v mieste podania injekcie – Podanie injekcie do malej cievy alebo opakované injekčné podávanie do tej istej cievy môže viesť k fleboskleróze. Dodržiavaním odporúčaných spôsobov aplikácie sa môže minimalizovať riziko flebitídy/tromboflebitídy v mieste podania injekcie (pozri časť 4.2).

Extravazácia – Extravazácia epirubicínium-chloridu počas intravenózneho podania môže spôsobiť lokálnu bolesť, závažné poškodenia tkaniva (tvorba pľuzgierov, závažná celulitída) a nekrózu. Ak sa počas intravenózneho podávania epirubicínium-chloridu objavia prejavy alebo príznaky extravazácie, musí sa infúzia lieku okamžite prerušiť. Vzniku nežiaduceho účinku extravazácie antracyklínov možno predísť alebo ho zmierniť okamžitým začatím špeciálnej liečby, napr. dexrazoxanom (prečítajte si príslušné informácie o lieku). Bolesť sa u pacienta môže zmierniť ochladením postihnutého miesta a jeho ďalším ochladzovaním pomocou kyseliny hyalurónovej a DMSO (dimetylsulfoxid). Počas nasledujúceho obdobia je nutné pacienta pozorne sledovať, pretože sa po niekoľkých týždňoch môže objaviť nekróza. Možnosť excízie treba konzultovať s plastickým chirurgom.

Iné – Ako pri iných cytotoxických látkach, aj pri používaní epirubicínium-chloridu bola zaznamenaná tromboflebitída a trombembolické príhody vrátane pľúcnej embólie (v niektorých prípadoch fatálnej).

Syndróm z rozpadu nádoru – Epirubicínium-chlorid môže spôsobiť hyperurikémiu v dôsledku rozsiahleho katabolizmu purínu, ktorá sa spája s rýchlou lýzou neoplastických buniek vyvolanej liekom (syndróm z rozpadu nádoru). Po úvodnej liečbe sa majú stanoviť hladiny kyseliny močovej, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu v krvi. Prípadné komplikácie syndrómu z rozpadu nádoru možno minimalizovať hydratáciou, alkalizáciou moču a profylaxiou hyperurikémie alopurinolom.

Imunosupresívne účinky/zvýšená náchylnosť na infekcie – Podávanie živých alebo živých atenuovaných vakcín u pacientov s oslabeným imunitným systémom v dôsledku chemoterapeutických látok vrátane epirubicínium-chloridu môže viesť k závažnej alebo fatálnej forme infekcií (pozri časť 4.5).

U pacientov dostávajúcich epirubicínium-chlorid sa má predísť vakcinácii živými vakcínami. Môžu sa podať usmrtené alebo inaktivované vakcíny; účinnosť takýchto vakcín sa však môže znížiť.

Reprodukčný systém: Epirubicínium-chlorid môže pôsobiť genotoxicky. Pacienti mužského a ženského pohlavia, ktorí sa liečia epirubicínium-chloridom, musia používať vhodné metódy antikoncepcie počas liečby epirubicínom a počas určitého obdobia po ukončení liečby (pozri časť 4.6). Ak je to vhodné a možné, pacientom, ktorí si želajú mať po ukončení liečby deti, sa má odporučiť poradenstvo v oblasti genetiky.

Intravezikálne použitie – Podanie epirubicínium-chloridu môže spôsobovať príznaky chemickej cystitídy (ako je dysúria, polyúria, noktúria, strangúria, hematúria, nepríjemné pocity pri močení, nekróza steny močového mechúra) a konstriktciu močového mechúra. Osobitná pozornosť sa vyžaduje pri problémoch spojených s katetizáciou (uretrálna obštrukcia v dôsledku masívnych intravezikálnych nádorov).

Intraarteriálna cesta – Intraarteriálne podanie epirubicínium-chloridu (transkatetrálna arteriálna embolizácia za účelom lokalizovanej alebo regionálnej liečby primárneho hepatocelulárneho karcinómu alebo metastáz v pečeni) môže spôsobovať (okrem systémovej toxicity kvalitatívne podobnej tej, ktorá sa pozorovala po intravenóznom podaní epirubicínium-chloridu) lokalizované alebo regionálne príhody, ktoré zahŕňujú gastroduodenálne vredy (pravdepodobne v dôsledku refluxu liekov do artérie žalúdka) a zúženie žlčovýchodov v dôsledku sklerotizujúcej cholangitídy vyvolanej liekom. Tento spôsob podávania môže viesť k rozsiahlej nekróze perfundovaného tkaniva.

Upozornenie týkajúce sa pomocnej látky

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Epirubicínium-chlorid sa môže používať aj v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi. Kumulatívna toxicita sa môže prejavovať účinkami na kostnú dreň/krv alebo gastrointestinálny systém (pozri časť 4.4). Použitie epirubicínium-chloridu v kombinovanej liečbe s inými potenciálne kardiotoxickými liekmi ako aj súbežné užívanie iných liečiv s účinkom na srdce (napr. blokátory vápnikových kanálov), si počas liečby vyžaduje sledovanie činnosti srdca.

Epirubicínium-chlorid sa v značnej miere metabolizuje v pečeni. Zmeny v metabolizme pečene spôsobené súbežnými liečbami môžu ovplyvniť metabolizmus epirubicínium-chloridu, jeho farmakokinetiku, terapeutickú účinnosť a/alebo toxicitu (pozri časť 4.4.).

Antracyklíny vrátane epirubicínu sa nesmú súbežne podávať v kombinácii s inými kardiotoxickými liečivami, pokiaľ nie je činnosť srdca u pacienta pozorne sledovaná. Pacienti dostávajúci antracyklíny po prerušení alebo ukončení liečby inými kardiotoxickými liečivami, najmä s dlhým polčasom, ako je trastuzumab, môžu byť tiež vystavení zvýšenému riziku nástupu kardiotoxicity. Trastuzumab má

variabilný polčas a môže zostať v obehovom systéme až sedem mesiacov. Ak je to možné, musia sa lekári vyhnúť liečbe na báze antracyklínov počas až siedmich mesiacov po ukončení liečby trastuzumabom. Ak sa antracyklíny použijú pred týmto obdobím, musí sa funkcia srdca starostlivo sledovať.

U pacientov dostávajúcich epirubicínium-chlorid sa musí predísť vakcinácii živými vakcínami. Môžu sa podať usmrtené alebo inaktivované vakcíny; účinnosť takýchto vakcín sa však môže znížiť.

Cimetidín zvyšuje AUC epirubicínium-chloridu o 50 %, a počas liečby epirubicínium-chloridom sa má vysadiť.

Paklitaxel podaný pred epirubicínium-chloridom môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie nezmeneného epirubicínium-chloridu a jeho metabolitov, pričom tieto nie sú ani toxické ani účinné. Súbežné podávanie paklitaxelu alebo docetaxelu neovplyvňuje farmakokinetiku epirubicínium-chloridu, ak sa epirubicínium-chlorid podával pred taxánmi.

Táto kombinácia sa môže používať, ak sa podávanie rozloží medzi dve liečivá. Infúzia epirubicínium-chloridu a paklitaxelu sa má vykonať s minimálne 24-hodinovým odstupom medzi podaním oboch liečiv.

Dexverapamil môže meniť farmakokinetiku epirubicínium-chloridu a prípadne zvyšovať jeho tlmivé účinky na kostnú dreň.

V jednej štúdii sa zistilo, že docetaxel môže zvyšovať plazmatické koncentrácie metabolitov epirubicínium-chloridu, ak sa podáva hneď po epirubicínium-chloride.

Chinín môže urýchľovať úvodnú distribúciu epirubicínium-chloridu z krvi do tkanív a môže vplývať na rozklad epirubicínium-chloridu červenými krvinkami.

Súbežné podávanie interferónu $\alpha 2b$ môže spôsobiť zníženie konečného polčasu eliminácie aj celkový klírens epirubicínium-chloridu.

Je potrebné mať na zreteli možnosť značnej poruchy hematopoézy pri (pred-)liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú kostnú dreň (t.j. cytostatiká, sulfónamidy, chloramfenikol, difenylhydantoín, deriváty amidopyridínu, antiretrovirálne látky).

U pacientov liečených kombinovanou liečbou antracyklínmi a dexrazoxanom môže dôjsť k zvýšeniu myelosupresie.

Epirubicín môže vyvolať hyperurikémiu v dôsledku rýchleho rozpadu nádorových buniek. Ak sa epirubicín používa súbežne s inými liekmi, ktoré spomaľujú vylučovanie kyseliny močovej (napr. sulfónamidy, niektoré diuretiká), môže sa hyperurikémia zosilniť.

Epirubicín je chemicky inkompatibilný s heparínom; pri zmiešaní oboch zložiek môže dôjsť k precipitácii a strate účinnosti oboch látok (pozri časť 6.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť, aby počas liečby neotehotneli, a musia používať účinné metódy antikoncepcie počas liečby a počas minimálne 7 mesiacov po poslednej dávke.

Muži podstupujúci liečbu epirubicínium-chloridom musia počas liečby a minimálne 4 mesiace po poslednej dávke používať účinné metódy antikoncepcie.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití epirubicínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Epirubicín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu epirubicínom.

Vyhňte sa používaniu epirubicínu počas prvého trimestra. Dostupné údaje u ľudí nepreukazujú prítomnosť alebo neprítomnosť závažných vrodených chýb a potratov v súvislosti s používaním epirubicínu počas druhého a tretieho trimestra.

Po expozícii epirubicínu *in utero* počas druhého a/alebo tretieho trimestra boli hlásené ojedinelé prípady prechodnej fetálnej a/alebo neonatálnej ventrikulárnej hypokinézy, prechodného zvýšenia srdcových enzýmov a úmrtí plodu v dôsledku podozrenia na kardiotoxicitu vyvolanú antracyklínmi (pozri časť 4.4). Monitorujte plod a/alebo novorodenca z hľadiska kardiotoxicity a vykonávajte vyšetrenia v súlade s lokálnymi štandardnými terapeutickými postupmi.

Fertilita

Epirubicínium-chlorid môže spôsobiť poškodenie chromozómov v ľudských spermiách. Muži, ktorí podstupujú liečbu epirubicínium-chloridom, majú byť upozornení na možnosť konzervácie spermií, pretože liečba môže spôsobiť nevratnú neplodnosť.

Epirubicínium-chlorid môže spôsobiť amenoreu alebo predčasnú menopauzu u žien vo veku pred menopauzou.

Dojčenie

Nie je známe, či sa epirubicínium-chlorid vylučuje do ľudského mlieka. Pretože mnoho liekov vrátane iných antracyklínov sa vylučuje do materského mlieka a kvôli možným závažným nežiaducim reakciám u dojčených detí na epirubicínium-chlorid, nemajú matky počas liečby epirubicínom a minimálne 7 dní po poslednej dávke dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli hlásené zvláštne nežiaduce účinky súvisiace s účinkami na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby epirubicínom sa pozorovali a hlásili nasledovné nežiaduce účinky s nasledovnou frekvenciou:

veľmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$, Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$, neznáme (z dostupných údajov).

U viac ako 10 % liečených pacientov sa môžu vyvinúť nežiaduce účinky. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú myelosupresia, gastrointestinálne poruchy, anorexia, alopecia a infekcie.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcia a nákazy	Infekcia, konjunktivitída		Sepsa,* pneumónia*			Septický šok, celulitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Akútna myeloidná leukémia, akútna lymfocytická leukémia			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Myelosupresia (anémia, leukopénia, neutropénia, granulocytopé					

	nia, trombocytopénia febrilná neutropénia)					
Poruchy imunitného systému				Hypersenziti vita [§] , anafylaktická reakcia*		
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla, dehydratácia*		Hyperuriké mia*		
Poruchy nervového systému		Pocit pálenia [§]		Závrat		
Poruchy oka	Keratitída					
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ventrikulárna tachykardia, atrioventrikulárna blokáda, ramienková blokáda, bradykardia, kongestívne zlyhanie srdca [^]		Kardiotoxici ta II		
Poruchy ciev	Návaly horúčavy flebitída*	Krvácanie,* sčervenenie*	Embolizmus, arteriálna embólia,* tromboflebitída*			Šok*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Pulmonálny embolizmus*			Hypoxia**
Poruchy gastrointestinálne ho traktu	Nauzea, vracanie, stomatitída, mukozitída, hnačka	Gastrointestinálna bolesť,* gastrointestinálna erózia,* ezofagitída, gastrointestinálne vredy*	Gastrointestiná lne krvácanie*			Brušný diskomfort, erózia sliznice ústnej dutiny, ulcerácia v ústach, bolesť v ústach, pocit pálenia slizníc, krvácanie z úst, bukálna pigmentácia*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia, kožná toxicita	Vyrážka/svrbenie, pigmentácia nehtov,* ochorenia kože, hyperpigmentácia pokožky*	Urtikária* Erytém*			Fotosenzitívna reakcia*
Poruchy obličiek a močových ciest	Chromatúria*†	Polakizúria [§]				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea				Azoospermia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Malátnosť, horúčka*	Erytém v mieste podania, zimnica*	Asténia			Fleboskleróza, bolesť, nekróza mäkkých tkanív ^e
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zmeny hladiny transamináz	Zníženie ejekčnej frakcie				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Chemická cystitída*§					Recall fenomén*Δ

* Nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh.

** Vyvolané myelosupresiou.

† Červené sfarbenie moču počas 1 až 2 dňoch po podaní lieku.

ε Po náhodnom paravenóznom podaní injekcie.

§ Po intravezikálnom podaní.

|| napr. zmeny EKG, arytmie, kardiomyopatia

Δ Hypersenzitivita na ožiarení pokožku (radiation-recall reaction).

^ (dýchavičnosť, edém, hepatomegália, ascites, edém pľúc, pleurálny výpotok, cvalový rytmus)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Akútne predávkovanie epirubicíniom-chloridom vedie k myelosupresii (najmä leukémii a trombocytopénii), toxickým účinkom na gastrointestinálny trakt (najmä mukozitída) a akútnym srdcovým komplikáciami. Pri podávaní antracyklínov bolo pozorované oneskorené srdcové zlyhávanie, ktoré sa prejavilo niekoľko mesiacov až rokov po ukončení liečby (pozri časť 4.4). Pacienti musia byť starostlivo sledovaní. Ak sa objavia prejavy srdcového zlyhávania, pacienti sa musia liečiť v súlade so štandardnými postupmi.

Liečba:

Symptomatická. Epirubicín sa nedá odstrániť dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytotoxické antibiotiká – antracyklíny
ATC kód: L01DB03.

Mechanizmus účinku epirubicíniom-chloridu je spojený s jeho schopnosťou viazať sa na DNA. Štúdie s bunkovými kultúrami ukázali rýchlu penetráciu do buniek, lokalizáciu v jadre a inhibíciu syntézy nukleovej kyseliny a mitózy. Bola dokázaná aktivita epirubicíniom-chloridu na široké spektrum experimentálnych nádorov, vrátane L1210 a P388 leukémií, sarkómov SA180 (solídne a ascitické formy), B16 melanómu, karcinómu prsníka, Lewisovho pľúcneho karcinómu a karcinómu hrubého čreva 38 a tiež ľudským nádorom transplantovaným do myši bez ochlpenia a týmusu (melanón, karcinómy prsníka, pľúc, prostaty a vaječníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov s normálnou funkciou pečene a obličiek vykazujú plazmatické hladiny po intravenóznom podaní injekcie v dávke 60 – 150 mg/m² lieku tri-exponenciálnu klesajúcu krivku s veľmi rýchlou prvou fázou a pomalou terminálnou fázou s priemerným polčasom približne 40 hodín. Tieto dávky sú v hraniciach farmakokinetickej linearit v rámci plazmatického klírensu a metabolickej dráhy. Najvýznamnejšie identifikované metabolity sú epirubicinol (13-OH epirubicín) a glukuronidy epirubicíniom-chloridu a epirubicinolu.

Epirubicíniom-chlorid sa od doxorubicínu líši 4'-O-glukuronidáciou a môže byť príčinou rýchlejšej eliminácie epirubicíniom-chloridu a jeho zníženej toxicity. Plazmatické hladiny hlavného metabolitu, 13-OH derivátu (epirubicinolu) sú trvalo nižšie a prakticky paralelné s hladinami nezmeneného liečiva. Epirubicíniom-chlorid sa vylučuje hlavne cez pečeň; vysoké hladiny plazmatického klírensu (0,9 l/min) naznačujú, že táto pomalá eliminácia je spôsobená rozsiahlou distribúciou do tkanív. Exkrécia močom predstavuje približne 9 – 10% podanej dávky v rámci 48 hodín.

Exkrécia žľočou predstavuje hlavnú metabolickú dráhu. Približne 40 % podanej dávky sa získalo zo žľče počas 72 hodín. Liečivo neprechádza hematoencefalickou bariérou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom podávaní dávok boli cieľovými orgánmi potkanov, králikov a psov hematopoetický systém, gastrointestinálny trakt, obličky, pečeň a reprodukčné orgány.

Epirubicínium-chlorid bol tiež kardiotoxický u týchto skúmaných druhov.

Tak ako iné antracyklíny, bol u potkanov genotoxický a karcinogénny.

Epirubicínium-chlorid bol embryotoxický u potkanov. Malformácie sa nepozorovali u potkanov alebo králikov, ale tak ako iné antracyklíny a cytotoxické látky, musí byť epirubicínium-chlorid považovaný za potenciálne teratogénny.

Štúdia lokálnej znášanlivosti u potkanov a myší preukázala, že extravazácia epirubicínium-chloridu spôsobuje nekrózu tkaniva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Je potrebné vylúčiť kontakt epirubicínium-chloridu s akýmkoľvek roztokom s alkalickým pH, pretože môže spôsobiť hydrolyzu liečiva.

Epirubicínium-chlorid sa nemá miešať s heparínom vzhľadom na chemickú inkompatibilitu, ktorá môže viesť pri určitom pomere liečiv k zrážaniu.

Epirubicínium-chlorid sa môže používať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi, ale neodporúča sa miešať ho s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku zabaleného v pôvodnom obale na predaj:
2 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení balenia:

Injekčné liekovky sú len na jednorazové použitie a akákoľvek nepoužitá časť musí byť po použití zlikvidovaná. Z mikrobiologického hľadiska musí byť liek použitý okamžite po prvom preniknutí cez gumovú zátku. Ak sa nepoužije okamžite, podmienky a čas na uchovávanie sú zodpovednosťou používateľa.

Čas použiteľnosti po zriedení injekčného roztoku:

Epirubicínium-chlorid 2 mg/ml injekčný roztok sa môže za aseptických podmienok ďalej riediť roztokom 5 % glukózy alebo 0,9 % chloridu sodného a podať vo forme intravenózneho infúzie. Z mikrobiologického hľadiska musí byť liek použitý okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas uchovávania počas použitia a podmienky uchovávania sú zodpovednosťou používateľa a zvyčajne nie sú

dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, okrem prípadov, keď sa riedenie vykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávanie po zriedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky s objemom 5 a 10 ml: Injekčná liekovka z tubulárneho skla typu I s 20 mm chlorobutylovou RTS gumovou zátkou a s bielym hliníkovým vyklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s objemom 25 ml: Injekčná liekovka z tubulárneho skla typu I s 20 mm chlorobutylovou RTS gumovou zátkou a s bielym/modrým hliníkovým vyklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s objemom 50 ml: Injekčná liekovka z tubulárneho skla typu I s 20 mm chlorobutylovou gumovou zátkou a s modrým hliníkovým vyklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s objemom 100 ml: Injekčná liekovka z tubulárneho skla typu I s 20 mm chlorobutylovou RTS gumovou zátkou a s bielym/modrým hliníkovým vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Epirubicínium-chlorid 2 mg/ml injekčný roztok možno ďalej riediť roztokom 5 % glukózy alebo 0,9 % chloridu sodného a podať vo forme intravenózneho infúzie. Informácie o stabilite infúzných roztokov sú uvedené v časti 6.3.

Injekčný alebo infúzny roztok neobsahuje žiadne konzervačné látky a akákoľvek nepoužitá časť injekčnej liekovky musí byť po použití zlikvidovaná v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na bezpečné zaobchádzanie s antineoplastikami a ich likvidáciu:

1. Ak sa má pripraviť infúzny roztok, má tento úkon vykonať zaškolený personál za aseptických podmienok.
2. Príprava infúzneho roztoku sa má vykonať v určenej aseptickojej miestnosti.
3. Musia sa použiť primerané ochranné jednorazové rukavice, okuliare, plášť a maska na tvár.
4. Na zabránenie náhodnému kontaktu s očami je potrebné vykonať bezpečnostné opatrenia. V prípade, že sa liek dostane do styku s očami, opláchnite ich vodou a/alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného. Potom vyhľadajte lekársku pomoc.
5. V prípade kontaktu s pokožkou postihnuté miesto dôkladne umyte mydlom a vodou alebo roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Kožu však neoškrabávajúte pomocou kefy. Po odstránení rukavíc si vždy umyte ruky.
6. Miesto, kde sa liek rozlial alebo vytiekol musí byť umyté, pokiaľ možno namočené do roztoku chlórnanu sodného (1 % dostupný chlór), a potom umyté vodou. Všetok čistiaci materiál sa musí zlikvidovať tak, ako je uvedené nižšie.
7. S cytotoxickými látkami nesmú manipulovať tehotné ženy.
8. Pri likvidácii predmetov (striekačky, ihly atď.) použitých na rekonštitúciu a/alebo riedenie cytotoxických liekov sa musí postupovať opatrne a musia sa urobiť príslušné bezpečnostné opatrenia. Všetky nepoužívané lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0377/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. júna 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2025