

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

FARMORUBICIN PFS
2 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 2 mg epirubicínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom

FARMORUBICIN PFS 10 mg/5 ml (2 mg/ml) injekčný roztok obsahuje 17,7 mg sodíka v jednej 5 ml injekčnej liekovke.

FARMORUBICIN PFS 50 mg/25 ml (2 mg/ml) injekčný roztok obsahuje 88,5 mg sodíka v jednej 25 ml injekčnej liekovke.

FARMORUBICIN PFS 200 mg/100 ml (2 mg/ml) injekčný roztok obsahuje 354 mg sodíka v jednej 100 ml injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Čistý číry červený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epirubicínium-chlorid je indikovaný na liečbu nasledujúcich nádorov:

- včasný karcinóm prsníka,
- metastatický/pokročilý karcinóm prsníka,
- ovariálny karcinóm,
- nemalobunkový karcinóm pľúc,
- malobunkový karcinóm pľúc,
- karcinóm žalúdka,
- karcinóm ezofágu,
- nádor z prechodných buniek močového mechúra,
- karcinómy hlavy a krku,
- primárny hepatocelulárny karcinóm,
- karcinóm pankreasu,
- karcinóm rekta,
- karcinóm prostaty refraktérny na hormonálnu liečbu,
- sarkómy mäkkých tkanív a kostí,

- non-Hodgkinove lymfómy,
- Hodgkinov lymfóm,
- akútna leukémia,
- mnohopočetný myelóm.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Epirubicínium-chlorid je cytotoxický liek, ktorý sa zvyčajne podáva pacientom s nádorovým ochorením intravenóznou injekciou.

Intravezikálne podanie je výhodné pri liečbe povrchových nádorov močového mechúra, ako aj profylaxii recidívy nádoru po transuretrálnej resekcii.

Epirubicínium-chlorid sa podáva tiež intraarteriálne pri pokusoch o vyvolanie výrazného lokálneho účinku pri zníženej celkovej toxicite. Vzhľadom na to, že táto technika je potenciálne nebezpečná a môže viesť k rozsiahlym nekrózám perfundovaného tkaniva, môžu intraarteriálne podanie vykonávať len lekári, ktorí sú v tejto technike plne školení.

Epirubicínium-chlorid nie je aktívny, ak sa podáva perorálne. Nesmie sa podávať intramuskulárne ani intratekálne.

A. Intravenózne podanie

Dávka sa zvyčajne vypočíta podľa celkovej plochy povrchu tela (mg/m^2). Celková dávka epirubicínium-chloridu podaného počas cyklu sa môže líšiť v závislosti od špecifického liečebného režimu (napr. podanie v monoterapii alebo v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi) a podľa terapeutických indikácií.

Pri intravenóznom podaní epirubicínium-chloridu je potrebná opatrnosť. Odporúča sa jeho podanie do hadičky s voľne tečúcou intravenóznou infúziou (roztok 0,9 % chloridu sodného alebo 5 % glukózy) počas 3 – 20 minút v závislosti od dávky a objemu infúzneho roztoku. Táto technika je určená na minimalizovanie rizika trombózy alebo perivenózne extravazácie a zaisťuje, že žila bude po aplikácii lieku riadne prepláchnutá. Priame intravenózne podanie sa neodporúča, vzhľadom na riziko extravazácie, ktoré sa môže objaviť napriek prítomnosti primeraného krvného návratu pri aspirácii. Poškodenie tkaniva pri extravazácii môže vyústiť až do tkanivovej nekrózy.

Obvyklé dávky

Ak sa epirubicínium-chlorid používa ako monoterapia, odporúčaná dávka u dospelých je 60 – 90 mg/m^2 plochy povrchu tela.

Celková dávka v priebehu cyklu sa môže podať ako jedna dávka alebo sa môže rozdeliť na viac dávok počas 2 – 3 za sebou idúcich dní. Ďalší liečebný cyklus sa v prípade normálneho zotavenia sa z toxicity vyvolanej liekom (predovšetkým myelosupresia a stomatitída) môže opakovať po 3 – 4 týždňoch.

Vysoké dávky

- Nádory pľúc

Epirubicínium-chlorid v monoterapii sa pri vysokodávkovej liečbe karcinómu pľúc môže podávať podľa nasledujúcich režimov:

- malobunkový karcinóm pľúc u doteraz neliečených pacientov: 120 mg/m^2 na deň 1, každé 3 – 4 týždne.
- nemalobunkový karcinóm pľúc (skvamózny veľkobunkový a adenokarcinóm) u doteraz neliečených pacientov: 135 mg/m^2 na deň 1 alebo 45 mg/m^2 deň 1, 2, 3, každé 3 – 4 týždne.

- Karcinóm prsníka

Ako efektívne a dobre tolerované dávky sa v liečbe karcinómu prsníka osvedčili dávky do 135 mg/m^2 v monoterapii a 120 mg/m^2 v kombinácii, každé 3 – 4 týždne.

V adjuvantnej liečbe včasného karcinómu prsníka u pacientok s pozitívnymi lymfatickými uzlinami sa odporúčaná dávka pohybuje v rozmedzí 100 – 120 mg/m² každé 3 – 4 týždne.

Nižšie dávky

60 – 75 mg/m² pre obvyklé dávkovacie schémy alebo 105 – 120 mg/m² pre vysokodávkové schémy alebo dlhší interval medzi cyklami sa odporúča u pacientov, ktorí sa už liečili alebo je u nich prítomná neoplastická infiltrácia kostnej drene (pozri časť 4.4).

U starších pacientov sa použili obvyklé dávkovacie režimy.

Ak sa epirubicínium-chlorid používa s inými cytotoxickými liekmi s potenciálne sa prekrývajúcou toxicitou, treba odporúčanú dávku primerane znížiť.

Pri miernej a stredne závažnej poruche funkcie obličiek sa dávka nemusí znižovať, pretože touto cestou sa vylučuje len obmedzené množstvo epirubicínium-chloridu. Na základe obmedzenej dostupnosti údajov u pacientov s poruchou funkcie obličiek treba zvážiť nižšie dávkovanie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (hladina kreatinínu > 5 mg/dl, resp. > 442 μmol/l).

Epirubicínium-chlorid sa vylučuje hlavne cez hepatobiliárny systém, preto treba u pacientov s poruchou funkcie pečene dávku znížiť, aby nedošlo k zvýšeniu celkovej toxicity.

Sérový bilirubín	AST	Odporúčané zníženie dávky
1,2 – 3 mg/l	2 – 4-násobok hornej hranice referenč. rozpätia	50 %
> 3 mg/l	> 4-násobok hornej hranice referenč. rozpätia	75 %

B. Intravezikálne podanie

Pri instilácii epirubicínium-chloridu do močového mechúra treba použiť katéter. Zvyčajne sa má instilát v mechúri udržať počas 1 hodiny, potom sa má pacient vymočiť. Počas instilácie je potrebné, aby panva pacienta rotovala, čím sa zaistí čo najširší kontakt roztoku s mukózou mechúra. Aby sa predišlo nadmernému zriedeniu roztoku močom, pacienta treba informovať, aby 12 hodín pred instiláciou nepil žiadne tekutiny. Intravezikálne podanie nie je vhodné na liečbu invazívnych nádorov, ktoré penetrovali svalovinou močového mechúra.

Jednorazová instilácia: bezprostredne po transuretrálnej resekcii sa odporúča jednorazová instilácia 80 – 100 mg epirubicínium-chloridu.

Pri liečbe papilárneho karcinómu z prechodných buniek sa odporúča podať 50 mg (v 25 – 50 ml fyziologického roztoku) týždenne počas 8 týždňov. V prípade lokálnej toxicity (chemická cystitída) sa odporúča dávku znížiť na 30 mg.

V prípade karcinómov *in situ* sa podľa individuálnej tolerancie pacienta môže dávka zvýšiť až na 80 mg. Na profylaxiu rekurencie po transuretrálnej resekcii povrchového nádoru sa odporúča podávať 50 mg týždenne počas 4 týždňov, s následnými 11 instiláciami rovnakej dávky podávanými raz za mesiac.

C. Intraarteriálne podanie

Pacientom s hepatocelulárnym karcinómom sa môže podávať bolusová injekcia do hlavnej hepatickej artérie v dávke 60 – 90 mg/m² v 3-týždňových až 3-mesačných intervaloch alebo dávky 40 – 60 mg/m² v 4-týždňových cykloch.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na epirubicínium-chlorid, antracyklíny alebo antracéndióny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie.

Intravenózne použitie:

- pretrvávajúca myelosupresia,
- závažná porucha funkcie pečene,
- kardiomyopatia,
- nedávny infarkt myokardu,
- závažné arytmie,
- predchádzajúca liečba maximálnymi kumulatívnymi dávkami epirubicínium-chloridu a/alebo inými antracyklínmi alebo antracéndiónmi (pozri časť 4.4),
- pacienti s akútnymi systémovými infekciami,
- nestabilná angína pectoris.

Intravezikálne použitie:

- infekcie močových ciest,
- zápal močového mechúra,
- hematúria,
- invazívne tumory, ktoré prerastajú stenu močového mechúra,
- problémy s katetrizáciou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Epirubicínium-chlorid sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára so skúsenosťami s cytotoxickou liečbou.

Pred začiatkom liečby epirubicínium-chloridom sa pacient musí zotaviť z prejavov akútnej toxicity (napr. stomatitída, neutropénia, trombocytopénia a generalizované infekcie) spôsobených predchádzajúcou cytotoxickou liečbou.

Liečba vysokými dávkami epirubicínium-chloridu (napr. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ každé 3 – 4 týždne) vyvoláva nežiaduce účinky, ktoré sa vo všeobecnosti neodlišujú od nežiaducich účinkov pozorovaných pri obvyklých dávkach ($< 90 \text{ mg/m}^2$ každé 3 – 4 týždne), závažnosť neutropénie a stomatitídy/mukozitídy sa však môže zvýšiť. Liečba vysokými dávkami epirubicínium-chloridu si vyžaduje osobitnú pozornosť vzhľadom na možnosť vzniku klinických komplikácií vyvolaných závažnou myelosupresiou.

Funkcia srdca

Rizikom liečby antracyklínmi je kardiotoxicita, ktorá sa môže prejaviť včasnými (t. j. akútnymi) alebo neskorými (t. j. oneskorenými) udalosťami.

Včasné (t. j. akútne) udalosti

Včasná kardiotoxicita epirubicínium-chloridu sa prejavuje najmä sínusovou tachykardiou a/alebo abnormalitami v elektrokardiograme (EKG), napr. nešpecifické zmeny ST-T vlny. Hlásené boli aj tachyarytmie vrátane predčasných ventrikulárnych kontrakcií a ventrikulárnej tachykardie, bradykardia, atrioventrikulárny a ramienkový blok. Tieto prejavy bežne nie sú prediktorom následného rozvoja oneskorenej toxicity, zriedkavo majú klinický význam a vo všeobecnosti nie sú dôvodom pre prerušenie liečby epirubicínium-chloridom.

Neskoré (t. j. oneskorené) udalosti

Oneskorená kardiotoxicita sa zvyčajne vyvinie neskôr počas liečby epirubicíniom-chloridom alebo v priebehu 2 – 3 mesiacov po ukončení liečby. Hlásený bol však aj neskorší výskyt (niekoľko mesiacov po ukončení liečby). Oneskorená kardiomyopatia sa prejavuje znížením ejekčnej frakcie ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) a/alebo prejavmi a symptómami kongestívneho zlyhania srdca, napr. dyspnoe, pľúcny edém, dependentný edém, kardiomegália a hepatomegália, oligúria, ascites, pleurálny výpotok a galopový rytmus. Najzávažnejšou formou kardiomyopatie indukovanej antracyklínmi je život ohrozujúce kongestívne zlyhanie srdca, ktoré je toxicitou limitujúcou kumulatívnu dávku lieku.

Pri prekročení celkovej kumulatívnej dávky epirubicíniom-chloridu 900 mg/m^2 sa riziko rozvoja kongestívneho zlyhania srdca rapídne zvyšuje. Túto kumulatívnu dávku možno prekročiť len s maximálnou opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Aby sa minimalizovalo riziko vyvolania závažného poškodenia srdca, musí sa u pacientov pred liečbou epirubicíniom-chloridom vyšetriť funkcia srdca a má sa sledovať aj počas liečby. Riziko možno znížiť pravidelným sledovaním LVEF počas liečby s okamžitým prerušením liečby epirubicíniom-chloridom pri prvých prejavoch poruchy funkcie srdca. Vhodnou kvantitatívnou metódou na opakované vyšetrenie funkcie srdca (stanovenie LVEF) je rádionuklidová ventrikulografia (multi-gated radionuclide angiography, MUGA) alebo echokardiografia (ECHO). Pred začiatkom liečby, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre zvýšenú kardiotoxicitu, sa odporúča vyšetriť funkciu srdca pomocou EKG a zároveň MUGA alebo ECHO. Opakované vyšetrenia LVEF pomocou MUGA alebo ECHO sú potrebné najmä pri vyšších kumulatívnych dávkach antracyklínov. Technika vyšetrenia má byť počas celého sledovania pacienta rovnaká.

Vzhľadom na riziko kardiomyopatie možno kumulatívnu dávku epirubicíniom-chloridu 900 mg/m^2 prekročiť len s maximálnou opatrnosťou.

Rizikové faktory pre kardiotoxicitu sú: aktívne alebo latentné kardiovaskulárne ochorenie, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia v oblasti mediastína/perikardia, predchádzajúca liečba inými antracyklínmi/antracendiónmi a súbežné použitie iných liekov so schopnosťou potláčať kontraktilitu srdcového svalu alebo kardiotoxických liekov (napr. trastuzumab) (pozri časť 4.5) so zvýšeným rizikom u starších pacientov.

U pacientov liečených trastuzumabom samotným alebo v kombinácii s antracyklínmi ako epirubicíniom-chlorid sa pozorovalo zlyhanie srdca (II. – IV. trieda podľa NYHA). Môže byť stredne závažné až závažné a bolo spájané aj s úmrtím.

Trastuzumab a antracyklíny ako epirubicíniom-chlorid sa v súčasnosti nemajú používať v kombinácii okrem prípadov dostatočne kontrolovaného klinického skúšania, kde sa starostlivo sleduje funkcia srdca (pozri časť 4.5). U pacientov, ktorí sa už v minulosti liečili antracyklínmi, je počas liečby trastuzumabom taktiež prítomné riziko kardiotoxicity, aj keď je nižšie ako pri súbežnej liečbe trastuzumabom a antracyklínmi. Zvýšené riziko kardiotoxicity môže byť aj u pacientov, ktorí sa liečia antracyklínmi po liečbe trastuzumabom.

Hlásený biologický polčas trastuzumabu je variabilný. Liečivo môže pretrvávajúť v obehu po dobu 7 mesiacov. Preto sa majú lekári, ak je to možné, vyhýbať liečbe na báze antracyklínov po dobu 7 mesiacov od ukončenia liečby trastuzumabom. Ak to nie je možné, u pacienta sa má starostlivo monitorovať funkcia srdca.

Ak sa počas liečby trastuzumabom, ktorá nasledovala po liečbe epirubicíniom-chloridom, vyvinie symptomatické zlyhanie srdca, má sa liečiť štandardnými liekmi na tento účel.

Funkcia srdca sa musí sledovať obzvlášť prísne u pacientov liečených vysokými kumulatívnymi dávkami a u pacientov s rizikovými faktormi. Kardiotoxicita spôsobená epirubicíniom-chloridom sa však môže objaviť aj pri nižších kumulatívnych dávkach nezávisle od prítomnosti rizikových faktorov.

Po expozícii epirubicíniom-chloridu v maternici boli sporadicky hlásené fetálne/neonátálne kardiotoxické udalosti vrátane úmrtia plodu (pozri časť 4.6).

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

Hematologická toxicita

Tak ako iné cytotoxické látky, aj epirubicíniom-chlorid môže spôsobiť myelosupresiu. Pred začatím každého cyklu liečby epirubicíniom-chloridom a počas neho sa má sledovať hematologický profil vrátane diferenciálneho počtu leukocytov. Hematologická toxicita epirubicíniom-chloridu sa prejavuje najmä reverzibilnou leukopéniou a/alebo granulocytopéniou (neutropéniou), ktoré závisia od dávky a sú najčastejšou akútnou toxicitou limitujúcou dávku tohto lieku. Leukopénia a neutropénia sú vo všeobecnosti závažnejšie pri vysokodávkových režimoch, pričom vo väčšine prípadov sa najviac prehlbia medzi 10. a 14. dňom od podania lieku. Je to zvyčajne prechodné a počty leukocytov/neutrofilov sa vo väčšine prípadov vrátia do normálu do dňa 21. Môže sa vyskytnúť aj trombocytopénia a anémia. Klinické následky závažnej myelosupresie sú horúčka, infekcia, sepsa/septikémia, septický šok, hemorágia, tkanivová hypoxia alebo smrť.

Sekundárna leukémia

U pacientov liečených antracyklínmi vrátane epirubicíniom-chloridu bola hlásená sekundárna leukémia s preleukemickou fázou alebo bez nej. Sekundárna leukémia sa vyskytuje častejšie, ak sa antracyklíny podávajú v kombinácii s antineoplastikami poškodzujúcimi DNA, v kombinácii s rádioterapiou, u pacientov, ktorí sa už intenzívne liečili cytotoxickými liekmi alebo ak sa dávky antracyklínov zvyšovali. Tieto leukémie môžu mať 1 – 3-ročné obdobie latencie (pozri časť 5.1).

Gastrointestinálny trakt

Epirubicíniom-chlorid je emetogénny. Mukozitída/stomatitída sa zvyčajne objaví krátko po podaní lieku. Ak je závažná, môže počas niekoľkých dní progredovať do ulcerácií sliznice. Väčšina pacientov sa z tohto nežiaduceho účinku zotaví v 3. týždni liečby.

Funkcia pečene

Hlavnou cestou eliminácie epirubicíniom-chloridu je hepatobiliárny systém. Pred liečbou epirubicíniom-chloridom a počas nej sa musia vyšetriť hladiny celkového sérového bilirubínu a AST. U pacientov so zvýšenými hladinami bilirubínu alebo AST môže dôjsť k pomalšiemu klírensu lieku, čím sa zvýši jeho celková toxicita. U týchto pacientov sa odporúčajú nižšie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa epirubicíniom-chlorid nesmie podať (pozri časť 4.3).

Funkcia obličiek

Pred liečbou a počas nej treba vyšetrovať hladinu sérového kreatinínu. U pacientov s hladinou sérového kreatinínu > 5 mg/dl resp. > 442 µmol/l treba upraviť dávku epirubicíniom-chloridu (pozri časť 4.2).

Účinky v mieste podania injekcie

Podanie injekcie do malej cievy alebo opakované injekcie do rovnakej žily môžu spôsobiť flebosklerózu. Dodržiavanie odporúčaných postupov pri podávaní môže minimalizovať riziko flebitídy/tromboflebitídy v mieste podania (pozri časť 4.2).

Extravazácia

Extravazácia epirubicínium-chloridu počas intravenózneho podania môže spôsobiť lokálnu bolesť, závažné poškodenie tkaniva (tvorba pľuzgierov, závažná celulitída) a nekrózu. Ak sa počas intravenózneho podania epirubicínium-chloridu objavia prejavy alebo príznaky extravazácie, infúzia sa má okamžite zastaviť. Extravazácii, nežiaducemu účinku antracyklínov, možno predchádzať alebo ju zmierniť použitím špecifickej liečby, napr. dexrazoxánu (pozri príslušnú informáciu na použitie). Bolesť u pacienta možno zmierniť tak, že sa postihnutá oblasť ochladí a udržiava sa v chlade, použije sa kyselina hyalurónová a dimetylsulfoxid (DMSO). Počas nasledujúceho obdobia treba pacienta starostlivo sledovať, pretože po niekoľkých týždňoch od extravazácie sa môže objaviť nekróza. V takom prípade je potrebné konzultovať plastického chirurga ohľadom možnosti excízie.

Iné

Tak ako pri iných cytotoxických látkach, aj pri použití epirubicínium-chloridu sa zaznamenala koincidenčná tromboflebitída a trombembolický fenomén, vrátane pľúcnej embólie (v niektorých prípadoch smrteľnej).

Syndróm nádorového rozpadu

Epirubicínium-chlorid môže vyvolať hyperurikémiu v dôsledku extenzívneho katabolizmu purínov, ktorý sprevádza rýchlu lýzu neoplastických buniek vyvolanú liekom (syndróm nádorového rozpadu). Po iniciálnej liečbe sa má v krvi vyšetriť hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu. Potenciálne komplikácie syndrómu nádorového rozpadu možno minimalizovať hydratáciou, alkalizáciou moču a profylaktickým podaním alopurinolu s cieľom zabrániť hyperurikémii.

Imunosupresívny účinok/zvýšená náchylnosť na infekcie

Podanie živých alebo živých atenuovaných vakcín pacientom imunokompromitovaným chemoterapiou vrátane epirubicínium-chloridu môže viesť k závažným alebo smrteľným infekciám (pozri časť 4.5). U pacientov liečených epirubicínium-chloridom sa treba vyhnúť vakcinácii živými vakcínami. Neživé, resp. inaktivované vakcíny sa môžu podať, ale odpoveď na tieto vakcíny môže byť znížená.

Reprodukčný systém

Epirubicínium-chlorid môže pôsobiť genotoxicky. Ženy aj muži liečení epirubicínium-chloridom majú používať vhodnú antikoncepciu počas liečby a v období po ukončení liečby (pozri časť 4.6). Pacientom, ktorí plánujú mať deti po ukončení liečby, sa odporúča genetické poradenstvo, ak je to vhodné a dostupné.

Ďalšie upozornenia a opatrenia pre iné cesty podania

Intravezikálne podanie

Podanie epirubicínium-chloridu môže vyvolať príznaky chemickej cystitídy (napr. dyzúria, polyúria, noktúria, strangúria, hematúria, diskomfort v oblasti močového mechúra, nekróza steny močového mechúra) a konstrikciu močového mechúra. Osobitnú pozornosť treba venovať problémom pri katetrizácii (napr. obštrukcia uretry pri masívnych intravezikálnych nádoroch).

Intraarteriálne podanie

Intraarteriálne podanie epirubicínium-chloridu (transkatetrálna arteriálna embolizácia pri lokálnej alebo regionálnej liečbe primárnych hepatocelulárnych karcinómov alebo pečenej metastáz) môže spôsobiť (popri systémovej toxicite kvalitatívne podobnej ako pri intravenóznom podaní epirubicínium-chloridu) lokalizované alebo regionálne účinky, ktoré zahŕňajú gastroduodenálne ulcerácie (spôsobené pravdepodobne refluxom lieku do gastrickej artérie) a zúženie žlčovýchodov v dôsledku sklerotizujúcej cholangitídy vyvolanej liekom. Táto cesta podania môže viesť k rozsiahlej nekróze perfundovaného tkaniva.

Pomocná látka so známym účinkom:

FARMORUBICIN PFS 10 mg/5 ml (2 mg/ml) injekčný roztok obsahuje 17,7 mg sodíka v jednej 5 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

FARMORUBICIN PFS 50 mg/25 ml (2 mg/ml) injekčný roztok obsahuje 88,5 mg sodíka v jednej 25 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

FARMORUBICIN PFS 200 mg/100 ml (2 mg/ml) injekčný roztok obsahuje 354 mg sodíka v jednej 100 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 17,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek sa môže ďalej použiť na podávanie s roztokmi obsahujúcimi sodík (pozri časť 4.2), a to sa má brať do úvahy vo vzťahu k celkovému obsahu sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa budú podávať pacientovi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Epirubicínium-chlorid sa väčšinou používa v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi. Môže sa objaviť aditívna toxicita, týka sa predovšetkým kostnej drene (hematologická) a gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.4). Ak sa epirubicínium-chlorid použije v kombinácii s chemoterapiou alebo inými potenciálne kardiotoxickými liekmi, alebo ak sa súbežne používajú iné kardioaktívne zlúčeniny (napr. blokátory kalciového kanála), musí sa počas celej liečby sledovať funkcia srdca.

Epirubicínium-chlorid sa vo veľkej miere metabolizuje pečeňou. Zmeny funkcie pečene vyvolané inou súbežnou liečbou môžu ovplyvniť metabolizmus, farmakokinetiku, terapeutickú účinnosť a/alebo toxicitu epirubicínium-chloridu (pozri časť 4.4).

Antracyklíny vrátane epirubicínium-chloridu sa nemajú podávať v kombinácii s inými kardiotoxickými liekmi, pokiaľ sa u pacienta starostlivo nesleduje funkcia srdca. Pacienti, ktorí sa liečia antracyklínmi po ukončení liečby inými kardiotoxickými liekmi, najmä liekmi s dlhým polčasom ako trastuzumab, môžu mať zvýšené riziko kardiotoxicity (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených epirubicínium-chloridom sa treba vyhnúť vakcinácii živými vakcínami. Neživé, resp. inaktivované vakcíny sa môžu podať, ale odpoveď na takúto vakcínu môže byť znížená.

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

Ak sa paklitaxel podá pred epirubicínium-chloridom, môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií nezmeneného epirubicínium-chloridu a jeho metabolitov (metabolity nie sú toxické ani aktívne). Súbežné podanie paklitaxelu alebo docetaxelu neovplyvnilo farmakokinetiku epirubicínium-chloridu, ak sa epirubicínium-chlorid podal pred taxánom. Táto kombinácia sa môže použiť, ak sa podávanie týchto

dvoch liečiv časovo rozloží. Interval medzi infúziou epirubicínium-chloridu a paklitaxelu má byť aspoň 24 hodín.

Dexverapamil môže pozmeniť farmakokinetiku epirubicínium-chloridu s možnosťou zosilnenia myelosupresie.

V jednej štúdií sa zistilo, že docetaxel môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu metabolitov epirubicínium-chloridu, ak sa podá hneď po epirubicínium-chloride.

Chinín môže urýchliť iniciálnu distribúciu epirubicínium-chloridu z krvi do tkanív a môže ovplyvniť prienik epirubicínium-chloridu do erytrocytov.

Súbežné podávanie interferónu alfa-2b môže spôsobiť redukciu terminálneho polčasu eliminácie aj celkového klírensu epirubicínium-chloridu.

Možnosť výraznej poruchy hematopoézy treba mať na pamäti u pacientov, ktorí sa liečili/liečia liekmi ovplyvňujúcimi kostnú dreň (napr. cytostatiká, sulfónamid, chloramfenikol, difenylhydantoín, deriváty amidopyrínu, antiretrovírusové lieky).

U pacientov liečených kombinovanou liečbou antracyklínmi a dexrazoxánom môže nastať zosilnenie myelosupresie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití epirubicínium-chloridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Epirubicínium-chlorid sa môže počas gravidity použiť iba ak možný prínos liečby preváži možné riziko pre plod.

Vyhňte sa používaniu epirubicínium-chloridu počas 1. trimestra. Dostupné údaje od ľudí nedokázali prítomnosť ani neprítomnosť závažných vrodených defektov a potratov v súvislosti s používaním epirubicínium-chloridu počas 2. a 3. trimestra.

Po expozícii epirubicínium-chloridu v 2. a/alebo 3. trimestri boli sporadicky hlásené fetálna a/alebo neonatálna prechodná ventrikulárna hypokinézia, prechodné zvýšenie srdcových enzýmov a úmrtie plodu s podozrením, že boli spôsobené antracyklínom indukovanou kardiotoxicitou (pozri časť 4.4). Monitorujte kardiotoxicitu plodu a/alebo novorodenca a vykonajte testovanie v súlade s komunitnými štandardmi poskytovania zdravotnej starostlivosti.

Dojčenie

Nie je známe, či sa epirubicínium-chlorid vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na to, že mnoho liekov vrátane iných antracyklínov sa vylučuje do materského mlieka a vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce účinky epirubicínium-chloridu u dojčených detí majú byť dojčiace matky poučené, aby nedojčili počas liečby epirubicínium-chloridom a najmenej 7 dní po poslednej dávke.

Fertilita

Epirubicínium-chlorid môže vyvolať chromozomálne poškodenie ľudských spermií.

Epirubicínium-chlorid môže spôsobiť amenoreu alebo predčasnú menopauzu u premenopauzálnych žien.

Na základe štúdií na zvieratách môže dôjsť k ireverzibilnému zhoršeniu mužskej a ženskej fertility (pozri časť 5.3). Mužom a ženám sa pred liečbou dôrazne odporúča, aby vyhľadali poradenstvo týkajúce sa zachovania plodnosti.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby sa vyhli otehotneniu počas liečby a používali účinné antikoncepčné metódy počas liečby a najmenej 6,5 mesiaca po poslednej dávke.

Muži podstupujúci liečbu epirubicíniom-chloridom majú byť poučení, aby používali účinné antikoncepčné metódy počas liečby a najmenej 3,5 mesiaca po poslednej dávke.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinok epirubicíniom-chloridu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa systematicky nehodnotil.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby epirubicíniom-chloridom boli pozorované a hlásené nežiaduce účinky s nasledovnými frekvenciami: 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 ($\leq 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

U viac ako 10 % liečených pacientov možno očakávať rozvoj nežiaducich účinkov. Najčastejšie nežiaduce účinky sú myelosupresia, gastrointestinálne nežiaduce účinky, anorexia, alopecia, infekcia.

Trieda orgánových systémov	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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie 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	Anémia, Leukopénia, Neutropénia, Trombocytopénia, Granulocytopénia, Febrilná neutropénia					
Poruchy imunitného systému				Anafylaktická reakcia*, Hypersenzi-		

				tivita§		
Poruchy metabolismu a výživy		Znížená chuť do jedla, Dehydratácia*		Hyperurikémia*		
Poruchy nervového systému			Pocit pálenia§	Závrat		
Poruchy oka	Keratitída					
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ventrikulárna tachykardia, Átrioventrikulárna blokáda, Ramienková blokáda, Bradykardia, Kongestívne zlyhávanie srdca ^a		Kardiotoxická ^{ll}		
Poruchy ciev	Nával tepla, Flebitída*	Hemoragia,* Ščervenanie*	Embólia, Arteriálna embólia ,* Tromboflebitída*			Šok* Fleboskleróza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Pulmonárna embólia*			Hypoxia ^o
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, Vracanie, Stomatitída, Mukozitída Hnačka	Ezofagitída, Gastrointestinálna bolesť,* Gastrointestinálna erózia,* Gastrointestinálna ulcerácia*	Gastrointestinálne krvácanie*			Abdominálny diskomfort, Bukálna pigmentácia, Erózia ústnej sliznice, bolesť úst, orálny diskomfort, krvácanie v ústnej dutine
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia, Toxicita kože	Vyrážka/Pruritus, Pigmentácia nechťov,* Kožné zmeny, Hyperpigmentácia kože *	Urtikária* Erytém*			Fotosenzitívna reakcia*

Poruchy obličiek a močových ciest	Chromatú-ria*†	Polakiúria [§]				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea			Azoospermia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Celkový pocit nepohody, Pyrexia*	Erytém po podaní infúzie, Zimnica*	Asténia			Nekróza mäkkého tkaniva ^ε , bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Abnormálne hladiny transamináz	Zníženie ejekčnej frakcie				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Chemická cystitída* §					"Recall fenomén" *Δ
^ω Dôsledok myelosupresie napr. abnormality na EKG, arytmie, kardiomyopatia ^a Dyspnoe; edém, hepatomegália, ascites, pulmonárny edém, pleurálne efúzie, galopový rytmus sú spomínané v rámci tohto ADR. [*] Nežiaduce reakcie získané po uvedení lieku na trh [†] Červené zafarbenie moču 1 až 2 dni po podaní ^ε Po náhodom paravenóznom podaní injekcie [§] Po intravezikálnom podaní ^Δ Hypersenzitívna reakcia na ožarovanie kože (radiácia - <i>recall</i> fenomén) ADR = nežiaduca reakcia na liek; EKG = elektrokardiogram						

Intravezikálne podanie:

Po intravezikálnej instilácii sa absorbuje iba malé množstvo liečiva, preto sú závažné systémové nežiaduce účinky a alergické reakcie zriedkavé. Bežne hlásené sú lokálne reakcie, ako pocit pálenia a časté močenie (polakizúria). Občas sa zaznamenala bakteriálna alebo chemická cystitída (pozri časť 4.4). Tieto nežiaduce účinky sú vo väčšine prípadov reverzibilné.

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 môže viesť k závažnej myelosupresii (najmä leukopénia a trombocytopenia), gastrointestinálnym toxickým účinkom (hlavne mukozitída) a akútnym kardiálnym komplikáciám. Latentné zlyhanie srdca sa v súvislosti s antracyklínmi pozorovalo niekoľko mesiacov až

rokov po ukončení liečby (pozri časť 4.4). Pacienti musia byť starostlivo sledovaní. Ak sa vyskytnú príznaky zlyhania srdca, pacienta treba liečiť podľa štandardných liečebných postupov.

Liečba: Symptomatická. Epirubicínium-chlorid sa nedá odstrániť dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, cytotoxické antibiotiká a podobné liečivá, ATC kód: L01DB03.

Epirubicínium-chlorid patrí do skupiny antracyklínových cytostatík. Hoci je známe, že antracyklíny môžu interferovať s množstvom biochemických a biologických funkcií v eukaryotických bunkách, presný mechanizmus cytotoxického a/alebo antiproliferatívneho pôsobenia epirubicínium-chloridu nebol úplne objasnený.

Na molekulárnej úrovni tvorí epirubicínium-chlorid komplex s DNA interkaláciou jeho plošného prstenca medzi páry báz nukleotidov s následnou inhibíciou syntézy nukleových kyselín (DNA a RNA) a proteínov. Táto interkalácia môže spustiť rozštiepenie DNA topoizomerázou II, výsledkom čoho je jeho cytocídna aktivita. Epirubicínium-chlorid inhibuje DNA helikázovú aktivitu, bráni enzymatickej separácii dvojvláknovej DNA a interferuje s replikáciou a transkripciou. Epirubicínium-chlorid tiež zasahuje do oxidačno/redukčných reakcií s tvorbou cytotoxických voľných radikálov. Antiproliferatívna a cytotoxická aktivita epirubicínium-chloridu môže byť vyvolaná ktorýmkoľvek z týchto mechanizmov uvedených vyššie, príp. ďalšími inými mechanizmami. Epirubicínium-chlorid ukázal svoju účinnosť voči širokému spektru experimentálnych tumorov vrátane leukémií (L 1210 a P388), sarkómov (SA 180 solídna a ascitická forma), melanómu (B16), karcinómu prsníka, Lewisovho karcinómu pľúc a karcinómu hrubého čreva (38). Tiež preukázal svoju účinnosť proti ľudským tumorom transplantovaným atymickým myšiam (melanóm, karcinóm pľúc, prsníka, prostaty a ovária).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika epirubicínium-chloridu je lineárna pri dávkach v rozmedzí 60 – 150 mg/m² a plazmatický klírens nie je ovplyvnený trvaním infúzie alebo dávkovacou schémou.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa epirubicínium-chlorid rýchlo a vo veľkej miere distribuuje do tkanív. Napriek jeho veľkému distribučnému objemu epirubicínium-chlorid nepreniká v detekovateľnom množstve hemato-encefalickou bariérou. Väzba epirubicínium-chloridu na plazmatické proteíny, najmä albumín, je 77 % a nie je ovplyvnená koncentráciou lieku. Epirubicínium-chlorid sa koncentruje v erytrocytoch, koncentrácia v celej krvi je približne dvojnásobne vyššia ako v plazme.

Biotransformácia

Epirubicínium-chlorid sa metabolizuje vo významnej miere, predovšetkým pečeňou, ale aj inými orgánmi a bunkami, vrátane erytrocytov. Hlavné identifikované metabolity sú epirubicinol (13-OH-epirubicín), ktorý má určitý stupeň protinádorovej aktivity (*in vitro* je jeho cytotoxická aktivita 1/10 z aktivity epirubicínium-chloridu), a glukuronidy epirubicínu a epirubicinolu. Plazmatická hladina hlavného metabolitu epirubicinolu je nižšia ako nezmeneného lieku a je nepravdepodobné, že *in vivo* dosiahne koncentráciu dostatočnú pre cytotoxicitu. Pri ostatných metabolitoch nebola hlásená žiadna významná aktivita, alebo toxicita.

Eliminácia

Epirubicínium-chlorid a jeho hlavné metabolity sa vylučujú najmä prostredníctvom stolice a v menšom rozsahu močom. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a pečene vykazuje plazmatická hladina epirubicínium-chloridu po intravenóznom podaní 60 – 150 mg/m² trojstupňový exponenciálny pokles s veľmi rýchlou prvou fázou a s pomalou terminálnou fázou charakterizovanou priemerným polčasom približne 40 hodín. Tieto dávky sú v hraniciach farmakokinetickej linearít, čo sa týka plazmatického klírensu aj metabolického profilu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Epirubicínium-chlorid je mutagénny, klastogénny a karcinogénny u zvierat. LD₅₀ epirubicínium-chloridu bola 29,3 mg/kg u myší, 14,2 mg/kg u potkanov a okolo 2,0 mg/kg u psov. Štúdie zamerané na toxicitu pri opakovanom podávaní lieku (na králikoch a psoch) a na kardiotoxicitu (na potkanoch a králikoch) ukázali, že epirubicínium-chlorid je charakterizovaný nižším stupňom toxicity ako doxorubicín.

Hlavnými cieľovými orgánmi toxicity po podaní epirubicínu zvieratám boli hemolymfopoetický systém, gastrointestinálny trakt, srdce, obličky, pečeň a reprodukčné orgány. V štúdiách na zvieratách bol epirubicín toxický pre samčie a samičie reprodukčné orgány. U samčiek potkanov podanie epirubicínu spôsobilo zmenšenie veľkosti/hmotnosti semenníkov a/alebo nadsemenníkov a redukovalo spermatogézu. U samičiek epirubicín spôsobil výrazné zmeny vo vaječníkoch a maternici u potkanov a atrofiu maternice u potkanov a psov. Epirubicín bol embryotoxický a teratogénny, keď sa podával počas obdobia organogenézy u gravidných potkanov, pričom sa pozorovala zvýšená incidencia viscerálnych abnormalít. U králikov sa však nepozorovali žiadne malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
kyselina chlorovodíková
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Odporúča sa zamedziť dlhšie trvajúceho kontaktu epirubicínium-chloridu s roztokom s alkalickým pH, nakoľko spôsobuje hydrolyzu lieku. Epirubicínium-chlorid sa nemá miešať s heparínom pre chemickú inkompatibilitu, ktorá v určitých pomeroch liekov môže viesť k vyzrážaniu. Epirubicínium-chlorid sa môže používať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi, ale neodporúča sa miešať ho inými liekmi v rovnakej striekačke.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

Zriedený roztok:

24 hodín (ak sa uchováva pri teplote do 25 °C) alebo 48 hodín (ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Polypropylénová liekovka:

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom až do času použitia lieku.

Zriedený roztok uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 24 hodín a pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke) maximálne 48 hodín.

Nepoužitá časť roztoku sa musí zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- polypropylénová liekovka s gumenou zátkou a ALU viečkom.

Veľkosť balenia:

- polypropylénová liekovka: 1 liekovka x 10 mg/5 ml
1 liekovka x 50 mg/25 ml
1 liekovka x 200 mg/100 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava roztoku

FARMORUBICIN PFS obsahuje injekčný roztok, ktorý je pripravený na podanie.

Pri intravezikálnom podaní sa vypočítaná dávka musí rozpustiť v 50 ml rozpúšťadla. Po pridaní rozpúšťadla sa musí roztok miešať do úplného rozpustenia. Pripravený roztok je chemicky stabilný 24 hodín pri izbovej teplote a 48 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C). Musí sa chrániť pred svetlom.

Ochranné opatrenia

Vzhľadom na toxickú povahu tejto substancie sa vyžadujú nasledovné ochranné opatrenia:

- Personál má byť vyškolený v technike riedenia a manipulácie.
- Tehotné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s epirubicíniom-chloridom má používať ochranný odev: ochranné okuliare, plášte, jednorazové rukavice a rúška.
- Musí sa vyhradiť priestor na riedenie (prednostne pod digestorom s laminárnym prúdením vzduchu). Pracovný priestor sa musí chrániť jednorazovým, odspodu plastovaným absorpčným papierom.
- Všetky prostriedky použité na riedenie, podávanie alebo čistenie vrátane skla, sa musia umiestniť do vriec s vysokorizikovým odpadom, ktoré sú určené na likvidáciu pri vysokej teplote.
- Ak dôjde k vyliatiu alebo vytečeniu lieku, treba ho zneutralizovať zriedeným roztokom chlórnanu sodného (1 % dostupného chlóru), potom tekutinu odsať a použiť vodu.
- Všetky materiály použité na čistenie sa musia zlikvidovať tak, ako je uvedené vyššie.
- V prípade kontaktu lieku s kožou dôkladne umyte postihnuté miesto mydlom a vodou alebo roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Nepoužívajte kefu, aby nedošlo k odreninám kože.
- V prípade kontaktu lieku s očami treba dvihnúť viečko postihnutého oka a vyplachovať ho výdatným množstvom vody aspoň 15 minút. Potom vyhľadajte lekára.
- Po stiahnutí rukavíc si vždy umyte ruky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0356/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. októbra 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. apríla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023