

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epirubicin Teva 2 mg/ml
injekční nebo infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

1 ml injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje epirubicini hydrochloridum 2 mg.

- Jedna lahvička s 5 ml roztoku obsahuje epirubicini hydrochloridum 10 mg.
- Jedna lahvička s 10 ml roztoku obsahuje epirubicini hydrochloridum 20 mg.
- Jedna lahvička s 25 ml roztoku obsahuje epirubicini hydrochloridum 50 mg.
- Jedna lahvička s 75 ml roztoku obsahuje epirubicini hydrochloridum 150 mg.
- Jedna lahvička se 100 ml roztoku obsahuje epirubicini hydrochloridum 200 mg.

Pomocné látky:

1 ml injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje 3,5 mg sodíku.

- Jedna lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 17,7 mg sodíku.
- Jedna lahvička s 10 ml roztoku obsahuje 35,4 mg sodíku.
- Jedna lahvička s 25 ml roztoku obsahuje 88,5 mg sodíku.
- Jedna lahvička s 75 ml roztoku obsahuje 265,5 mg sodíku.
- Jedna lahvička se 100 ml roztoku obsahuje 354,1 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok

Čirý červený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epirubicin se používá k léčbě řady nádorových onemocnění, včetně:

- karcinomu prsu
- karcinomu žaludku

Při intravezikálním podání epirubicinu byl prokázán přínos v léčbě :

- papilárního karcinomu močového měchýře z přechodných buněk
- karcinomu močového měchýře in situ
- profylaxe recidiv povrchového karcinomu močového měchýře po jeho transuretrální resekci.

Při intravezikálním podání pozitivní poměr přínos/riziko může být nastaven pouze u pacientů u kterých je kontraindikována nebo nevhodná živá oslabená BCG vakcína.

Přípravek Epirubicin Teva 2 mg/ml může být použit v kombinovaných léčebných schématech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Epirubicin je určen pouze pro intravenózní nebo intravezikální podání.

Intravenózní podání

Červený roztok, který musí být čirý a průhledný, se doporučuje podávat kanylou do volně protékající intravenózní infuze s fyziologickým roztokem nebo 5 % glukózou po dobu až 30 minut (v závislosti na dávce a objemu infuze). Jehla musí být řádně zavedena do žíly. Tento postup snižuje riziko trombózy a extravazace, která může vést k závažné celulitidě a nekróze. Je nutné zabránit možné extravazaci (viz bod 4.4). V případě extravazace je třeba podání ihned zastavit. Injekce do malých žil nebo opakovaná injekce do stejné žíly může vést ke sklerotizaci žíly.

Obvyklé dávkování

V případě monoterapie epirubicinem je doporučená dávka u dospělých 60-90 mg/m² tělesného povrchu. Epirubicin se podává intravenózní injekcí během 3-5 minut. Dávka se opakuje v intervalu 21 dní.

V dávkovacím schématu je třeba brát v úvahu stav kostní dřeně pacienta.

Jestliže se objeví známky toxicity zahrnující závažnou neutropenii/febrilní neutropenii a trombocytopenii (které mohou přetrvávat 21. den), může být zapotřebí upravit dávku nebo následující dávku odložit.

Vysoká dávka

Při léčbě karcinomu prsu vysokými dávkami v monoterapii je nutné podávat epirubicin následovně:

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

Karcinom prsu

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

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

V monoterapii a kombinované chemoterapii různých nádorů se často používají následující dávky epirubicinu uvedené v tabulce:

Indikace karcinomu	Dávka epirubicinu (mg/m ²)*	
	Monoterapie	Kombinovaná terapie
Karcinom žaludku	60-90	50
Karcinom močového měchýře	50 mg/50 ml nebo 80 mg/50 ml (karcinom in situ) Profylaxe: 50 mg/50 ml týdně po dobu 4 týdnů, poté 1x měsíčně po dobu 11 měsíců	

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

Kombinovaná léčba

Používá-li se přípravek Epirubicin Teva 2 mg/ml v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky, dávka by měla být podle toho snížena. Běžně používané dávky jsou uvedeny v tabulce výše.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů je doporučeno snížit dávku.

Děti

Bezpečnosti a účinnosti epirubicinu u dětí nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

Epirubicin se vylučuje převážně játry. U pacientů s poruchou funkce jater je nutné dávku snížit, jak uvedeno dále, s cílem zabránit zvýšení celkové toxicity:

Bilirubin v séru	AST (aspartát aminotransferáza)	Snížení dávky
1,4-3 mg/100 ml	2-4násobek horní hranice normálu	Snížení dávky o 50 %
> 3 mg/100 ml	> 4násobek normálu	Snížení dávky o 75 %

Porucha funkce ledvin

Mírné postižení renálních funkcí nevyžaduje snížení dávky, pokud uvážíme, že se touto cestou vylučuje pouze omezené množství epirubicinu. Snížení dávky se ovšem doporučuje u pacientů s těžkým postižením renálních funkcí (sérový kreatinin > 450 μ mol/l).

Intravezikální podávání

Návod k ředění přípravku před podáním lze rovněž nalézt v bodě 6.6.

Epirubicin může být podán intravezikálně při léčbě superficiálního karcinomu močového měchýře, karcinomu in situ a profylakticky k prevenci recidivy po transuretrální resekci. Nemá se podávat intravezikálně pro léčbu invazivních nádorů, které pronikly stěnou močového měchýře, protože v těchto případech je vhodnější systémová terapie nebo chirurgický zákrok.

Používají se různá dávkovací schémata. Doporučený dávkovací režim je následující:
Superficiální karcinom močového měchýře: Výplach močového měchýře dávkou 50 mg/50 ml (zředěnou fyziologickým roztokem nebo sterilní destilovanou vodou) jednou týdně po dobu osmi týdnů. V případě lokální toxicity (chemická cystitida) se doporučuje snížení dávky na 30 mg/50 ml.

Karcinom in situ: až 80 mg/50 ml (v závislosti na individuální snášenlivosti pacienta).
Profylaxe recidivy po transuretrální resekci: podání dávky 50 mg/50 ml 1x týdně po dobu 4 týdnů následované instilací stejnou dávkou 1x měsíčně po dobu 11 měsíců.

TABULKA ŘEDĚNÍ ROZTOKŮ PRO INSTILACI DO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Požadovaná dávka epirubicinu	Objem injekce epirubicinu 2 mg/ml	Objem rozpouštědla – sterilní voda na injekci nebo sterilní fyziologický roztok	Celkový objem pro instilaci do močového měchýře
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na epirubicin nebo na kteroukoliv další složku léčiva, jiné antracykliny nebo antracendiony.

Kojení

Intravenózní podání:

- trvalá myelosuprese;
- závažné jaterní poškození;
- významná myokardiální insuficience (včetně srdečního selhání třídy IV, akutního infarktu myokardu a infarktu myokardu v anamnéze s následným srdečním selháním třídy III nebo IV, akutního zánětlivého onemocnění srdce) ;
- nedávný infarkt myokardu;
- závažné arytmie;
- předchozí léčba epirubicinem a/nebo jinými antracykliny / antracendiony v maximální kumulativní dávce (viz bod 4.4) ;
- pacienti s akutními systémovými infekcemi;
- nestabilní angina pectoris;
- kardiomyopatie.

Intravezikální podání:

- infekce močových cest;
 - zánět močového měchýře;
 - hematurie.
 - invazivní tumory, které penetrují stěnou měchýře
 - katetrizační potíže
-
- velkém reziduálním objemu moče
 - kontrahovaném močovém měchýři.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné: léčbu epirubicinem má provádět pouze lékař se zkušenostmi s cytotoxickou léčbou.

Epirubicin nesmí být podáván podkožně nebo nitrosvalově.

Před zahájením léčby epirubicinem je třeba provést důkladné vstupní vyšetření různých laboratorních parametrů a srdečních funkcí.

Pokud je epirubicin podáván v kontinuální infuzi, je vhodné ho podávat centrálním žilním katetrem.

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

Léčba vysokými dávkami (např. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ každé 3-4 týdny) způsobuje nežádoucí účinky obecně / většinou podobné těm, které jsou pozorovány při standardních dávkách ($< 90 \text{ mg/m}^2$ každé 3-4 týdny), ale závažnost neutropenie a stomatitidy / mukositidy může být výraznější. Léčba vysokými dávkami vyžaduje zvláštní pozornost vzhledem k možným klinickým komplikacím, způsobeným vážnou myelosupresí.

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

Tyto příhody zahrnují přetrvávající snížení voltáže QRS, prodloužení systolického intervalu (PEP/LVET) nad běžné limity a snížení ejekční frakce levé komory. Včasná klinická diagnóza srdečního selhání vyvolaného cytostatiky je nezbytná pro úspěšnou léčbu digitalisem, diuretiky, periferními vazodilatancií, dietou s nízkým obsahem sodíku a dostatečným klidem na lůžku. Monitorování srdeční funkce u pacientů léčených epirubicinem je vysoce důležité a doporučuje se použití neinvazivní techniky.

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

Pozdní (tj. opožděné) příhody. Opožděná kardiotoxicita se většinou rozvíjí v pozdější fázi terapie epirubicinem nebo v průběhu 2-3 měsíců po ukončení léčby, byly však hlášeny i pozdější příhody (několik měsíců až let po ukončení léčby). Opožděná kardiomyopatie se manifestuje redukcí ejekční frakce levé komory (LVEF) a/nebo znaky a symptomy městnavého srdečního selhání jako je dyspnoe, plicní edém, posturální edémy, kardiomegalie a hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální efuze a gallop rytmus. Život ohrožující městnavé srdeční selhání je nejzávažnější formou antracyklinem indukované kardiomyopatie a představuje limitující toxicitu kumulativní dávky.

Riziko rozvoje městnavého srdečního selhání stoupá výrazně s celkovou kumulativní dávkou epirubicinu přesahující 900 mg/m^2 nebo u pacientů s nižšími kumulativními dávkami, kterým byla ozařována oblast mediastina; tato kumulativní dávka by měla být překročena pouze s krajní opatrností (viz bod 5.1).

Srdeční funkce by měly být vyhodnoceny před započítím léčby a pečlivě sledovány během celé léčby (prostřednictvím EKG, echokardiograficky nebo radiodiagnostickým měřením ejekční frakce (radionuklidová angiografie), aby se minimalizovalo riziko vzniku těžkého kardiálního poškození. Riziko může být sníženo pravidelným monitorováním ejekční frakce levé komory (LVEF) v průběhu léčby s okamžitým přerušением podávání epirubicinu při prvním projevu postižené funkce. Vhodnou kvantitativní metodou pro opakované hodnocení srdeční funkce (vyhodnocení LVEF) je multisynchronizovaná radionuklidová angiografie (MUGA) nebo echokardiografie (ECHO). Vstupní vyšetření srdeční funkce pomocí EKG a buďto MUGA skenem nebo pomocí ECHO je doporučeno zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro zvýšenou kardiotoxicitu. Prováděno by mělo být opakované zhodnocení LVEF pomocí vyšetření MUGA nebo ECHO, a to zvláště při vyšších kumulativních dávkách antracyklinu. Použité způsoby vyšetření by měly být po celou dobu sledování konzistentní.

Vzhledem k existujícímu riziku kardiomyopatie by měla být kumulativní dávka 900 mg/m^2 epirubicinu překročena jen s maximální obezřetností. Při stanovování maximální kumulativní dávky epirubicinu je nutné brát v úvahu jakoukoliv souběžnou léčbu potenciálně kardiotoxickými léky. Kumulativní dávka $900\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$ se při aplikaci obvyklých i

vysokých dávek epirubicinu smí překročit pouze s maximální opatrností. Nad touto hodnotou se značně zvyšuje riziko nevratného městnavého srdečního selhání.

Rizikovými faktory pro kardiální toxicitu jsou aktivní nebo latentní kardiovaskulární onemocnění, předchozí nebo souběžná radioterapie mediastinální / perikardiální oblasti, předchozí terapie antracykliny nebo antracendiony a souběžné užívání léků schopných potlačovat kontraktilitu srdce nebo kardiotoxických léků (např. trastuzumab) (viz bod 4.5).

Monitorování srdečních funkcí musí být zvláště přísné u pacientů s vysokými kumulativními dávkami a u pacientů s rizikovými faktory. Vyšší riziko kardiotoxicity je rovněž u starších pacientů, dětí a pacientů s chorobami srdce v anamnéze.

Nicméně kardiotoxicita epirubicinu se může objevit i u nižších kumulativních dávek bez ohledu na to, zda jsou či nejsou přítomny faktory zvyšující srdeční riziko.

Je pravděpodobné, že toxicita epirubicinu a jiných antracyklinů / antracenedionů je aditivní.

Hematologická toxicita. Stejně jako ostatní cytotoxické látky může i epirubicin způsobit myelosupresi. Před zahájením a v průběhu každého terapeutického cyklu by měl být vyhodnocen hematologický profil včetně diferenciálního bílého obrazu (WBC). Predominantní manifestací hematologické toxicity epirubicinu je reverzibilní leukopenie a/nebo granulocytopenie (neutropenie) a je nejčastější akutní toxicitou limitující podání tohoto léku. Leukopenie a neutropenie jsou obecně závažnější při režimech s vysokými dávkami, dosahují nejméně 10. a 14. dnem po podání léku. Ve většině případů jsou tranzitní s návratem počtu neutrofilů / WBC k normálním hodnotám k 21. dni. Mohou se vyskytnout také trombocytopenie a anemie. Těžká myelosuprese se klinicky projevuje horečkou, sepsí / septikemií, septickým šokem, hemoragií, tkáňovou hypoxií nebo úmrtím.

Sekundární leukemie. Sekundární leukémie, s nebo bez preleukemické fáze byla zaznamenána u pacientů léčených antracykliny včetně epirubicinu. Její výskyt je častější při současném podávání s antineoplastickými agens poškozujícími DNA, nebo pokud byli již dříve pacienti intenzivně léčeni cytotoxickými léky nebo pokud byly dávky antracyklinu eskalovány. Tyto leukemie mohou mít latentní periodu 1 až 3 roky (viz bod 5.1).

Gastrointestinální. Epirubicin je emetogenní. Mukozitida / stomatitida se obecně dostaví brzy po podání léku a pokud má těžký průběh, může během několika dní vyústit ve slizniční ulcerace. Většina pacientů se zotaví z tohoto nežádoucího účinku do třetího týdne léčby.

Jaterních funkce. Eliminace epirubicinu probíhá převážně hepatobiliární cestou. Hladiny celkového bilirubinu a AST by měly být zjištěny před započítím léčby a během léčby epirubicinem. U pacientů se zvýšenými hodnotami bilirubinu, alkalické fosfatázy, ALT a AST může dojít ke zpomalení eliminace léčiva a zvýšení celkové toxicity. U těchto pacientů jsou doporučeny nižší dávky (viz bod 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkým postižením jater by neměl být epirubicin podáván (viz bod 4.3).

Renální funkce. Před zahájením terapie a během ní by měla být zjištěna hladina sérového kreatininu. Úprava dávky je nezbytná u pacientů s hladinou sérového kreatininu > 5 mg/dl, tj. 442 μmol/l (viz bod 4.2).

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

Extravazace. Extravazální podání epirubicinu v průběhu intravenózní aplikace může způsobit lokální bolest, těžké postižení tkáně (vezikace, těžká celulitida) a nekrózu. V případě, že se objeví příznaky a známky extravazace v průběhu intravenózního podávání epirubicinu, infuze léku musí být okamžitě ukončena. Pacientovi uleví od bolesti chlazení postižené oblasti po dobu 24 hodin. S různým úspěchem byla použita lokální infiltrace kortikosteroidy samotnými nebo v kombinaci s roztokem uhličitanu sodného (8,4 %) a místní aplikací dimetylsulfoxidu a studených obkladů. Pacient by měl být následně pečlivě monitorován, protože se může objevit

nekróza po několika týdnech po extravazálním podání, v případě nutnosti je třeba konzultace s plastickým chirurgem s ohledem na možnou excizi.

Jiné. Stejně jako u jiných cytotoxických agens byly při podávání epirubicinu hlášeny případy tromboflebitických a tromboembolických jevů včetně plicní embolie (v některých případech fatální).

Syndrom lýzy tumoru. Epirubicin může indukovat hyperurikemii vzhledem k významnému purinovému katabolismu, který doprovází lékem indukovanou rychlou lýzu neoplastických buněk (syndrom lýzy tumoru). Po zahájení léčby by měly být zjištěny hladiny kyseliny močové, draslíku, kalcium fosfátu a kreatininu. Vznik hyperurikemie a následných komplikací způsobených syndromem lýzy tumoru může být minimalizován hydratací, alkalizací moče a profylaxí alopurinolem.

Imunosupresivní účinky / zvýšená vnímavost vůči infekcím. Podání živých či atenuovaných vakcín pacientům imunokompromitovaným podáním chemoterapeutických agens včetně epirubicinu může mít za následek vážné či fatální infekce (viz bod 4.5).

Reprodukční systém Epirubicin může způsobovat genotoxicitu. Muži i ženy léčení epirubicinem by měli během léčby používat účinnou antikoncepci. Muži, kteří by chtěli počít děti po ukončení léčby, by měli být informováni o možnosti navštívit genetickou poradnu, pokud je to vhodné a dostupné (viz bod 4.6).

Další varování a opatření pro ostatní způsoby aplikace

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku v 1 ml roztoku pro injekci nebo infuzi. To je potřeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s omezeným obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Epirubicin se většinou podává v kombinaci s jinými cytotoxickými látkami přičemž přidružená toxicita může vzniknout zejména v důsledku hematologické, gastrointestinální toxicity a působením na kostní dřeň (viz bod 4.4). Podávání epirubicinu jako součásti kombinované chemoterapie s potenciálně kardiotoxickými léky a současné užívání jiných látek s kardiovaskulárním účinkem (například blokátorů kalciového kanálu) vyžaduje důkladné sledování srdečních funkcí během léčby.

Epirubicin je ve značné míře metabolizován v játrech; změny v jaterních funkcích indukované současným podáváním jiných léků mohou mít vliv na metabolismus, farmakokinetiku nebo léčebnou účinnost epirubicinu anebo na jeho toxicitu. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Antracykliny včetně epirubicinu by neměly být podávány v kombinaci s dalšími kardiotoxickými léky, pokud srdeční funkce nejsou pečlivě monitorovány. Pacienti, kterým jsou podávány antracykliny po ukončení léčby jinými kardiotoxickými agens, zvláště takovými, které mají dlouhý biologický poločas jako je trastuzumab, mohou být také vystaveni zvýšenému riziku rozvoje kardiotoxicity. Biologický poločas trastuzumabu je přibližně 28,5 dne a může přetrvávat v oběhu až po dobu 24 týdnů. Proto by se lékaři měli vyhnout zahájení terapie antracykliny po dobu 24 týdnů po ukončení terapie trastuzumabem,

pokud je to možné. Pokud jsou antracykliny podány před tímto časovým intervalem, je doporučeno důkladné monitorování srdečních funkcí.

Pacienti užívající epirubicin by se měli vyvarovat vakcinaci živou vakuínou. Usmrcené či inaktivované vakcíny mohou být aplikovány, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být snižena.

Léčivé přípravky indukující enzymy cytochromu P-450 (jako rifampicin a barbituráty) mohou zrychlovat metabolismus epirubicinu, což znamená snížení účinnosti.

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

Podávání cimetidinu by mělo být během léčby epirubicinem zastaveno.

Pokud je paclitaxel podán před epirubicinem, může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací nezměněného epirubicinu a jeho metabolitů, které však nejsou toxické ani aktivní. V jedné studii byla hematologická toxicita vyšší, když byl paclitaxel podán před epirubicinem v porovnání s jeho podáním po epirubicinu.

Současné podání paklitaxelu nebo docetaxelu neovlivnilo farmakokinetiku epirubicinu, pokud byl podán před taxanem.

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

Dexverapamil může měnit farmakokinetiku epirubicinu a tak pravděpodobně zvyšovat jeho účinek na útlum kostní dřeně.

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

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

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

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

Předchozí podání vyšších dávek (900 mg/m² a 1200 mg/m²) dexrazoxanu může vést ke zvýšení systémové clearance epirubicinu a poklesu AUC.

Kardiotoxicita epirubicinu je potencována některými typy radioterapie a předchozím nebo současným užitím jiných antracyklinových derivátů (např. mitomycin-C, dakarbazin, daktinomycin a pravděpodobně cyklofosfamid) nebo jiných kardiotoxických látek (např. 5-fluorouracil, cyklofosfamid, cisplatina, taxany). Epirubicin může posilovat účinek radiace na mediastinální oblast.

Jestliže se epirubicin užívá současně s dalšími látkami, které mohou způsobit srdeční selhání, např. blokátory kalciového kanálu, je nutné během léčby sledovat srdeční funkci.

Současné podání s cyklosporinem může vyvolat nadměrnou imunosupresi.

4.6 Těhotenství a kojení

(Viz bod 5.3)

Poškození fertility

Epirubicin může indukovat poškození chromozomů lidských spermií. Muži léčení epirubicinem by měli používat účinnou antikoncepci a pokud je to vhodné a dostupné, by se měli poradit o možnosti mrazové konzervace spermií kvůli možné neplodnosti vyvolané léčbou epirubicinem. Mužům léčeným epirubicinem je nutné doporučit nepočít dítě během léčby a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení.

Epirubicin může způsobit amenoreu nebo předčasnou menopauzu u premenopauzálních žen.

Ženy nesmí během léčby epirubicinem otěhotnět. Muži i ženy musí během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Experimentální údaje u zvířat nasvědčují tomu, že epirubicin může způsobit poškození plodu, pokud je podán těhotným ženám. Při použití během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během podávání léku, měla by být seznámena s možným nebezpečím pro plod. Během těhotenství, zvláště během prvního trimestru, smí být cytostatika užitá pouze v přísně vymezených případech a pouze tehdy, pokud potenciální přínos pro matku vyváží možné riziko nežádoucích účinků pro plod.

U těhotných žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Epirubicin by měl být použit během těhotenství pouze pokud přínos opodstatňuje možné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda je epirubicin vylučován do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léků včetně ostatních antracyklinů je vylučováno do lidského mléka a protože existuje možnost rozvoje závažných nežádoucích příhod u kojenečích dětí, matky by měly přestat s kojením před aplikací léku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek epirubicinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl systematicky hodnocen.

Epirubicin však může vyvolávat epizody nausey a zvracení, které mohou dočasně zhoršit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby epirubicinem byly sledovány a hlášeny následující nežádoucí účinky s uvedenou frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo frekvence (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	Infekce
	Není známo	Septický šok (jako důsledek myelosuprese), sepse, pneumonie
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Akutní lymfatická leukémie, akutní myeloidní leukémie s preleukemickou fází nebo bez ní u pacientů léčených epirubicinem v kombinaci

		s protinádorovými léky poškozujícími DNA. Tyto leukemie mají krátkou (1-3 roky) latenci.
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Myelosuprese (leukopenie, granulocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie, anemie, trombocytopenie)
	Časté	Trombocytopenie
	Není známo	Hemoragie a tkáňová hypoxie (jako důsledek myelosuprese).
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaxe (anafylaktická / anafylaktoidní reakce se šokem nebo bez něho včetně kožní vyrážky, svědění, horečky a zimnice).
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie, dehydratace
	Vzácné	Hyperurikemie (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Vzácné	Závratě
	Není známo	Periferní neuropatie (po vysokých dávkách), bolest hlavy
Poruchy oka	Není známo	Konjunktivitida, keratitida
Srdeční poruchy	Vzácné	Městnavé srdeční selhání (viz bod 4.4) (dyspnoe, otoky, zvětšení jater, ascites, edém plic, pleurální výpotek, cvalový rytmus), kardiotoxicita (změny EKG, arytmie, kardiomyopatie), komorová tachykardie, bradykardie, AV blok, blok raménka Tawarova)
Cévní poruchy	Časté	Zarudnutí podél aplikační cévy, fleboskleróza
	Méně časté	flebitida, tromboflebitida
	Není známo	Šok, tromboembolické příhody včetně plicní embolie, (v ojedinělých případech se smrtelným průběhem).

Gastrointestinální poruchy	Časté	Mukositida (se může objevit po 5-10 dnech od zahájení léčby), ezofagitida, stomatitida, zvracení, průjem, který může vyústit v dehydrataci, nauzea. V prvních 24 hodin se často vyskytují nauzea a zvracení (prakticky u všech pacientů).
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Alopecie (se objevuje u 60-90 % pacientů. U mužů je doprovázena zhoršením růstu vousů. Alopecie je závislá na dávce a je ve většině případů reverzibilní)
	Vzácné	Kopřivka, svědění, místní zarudnutí podél aplikační cévy
	Není známo	Lokální toxicita, vyrážka, svědění, kožní změny, erytém, návaly, změny na pokožce a nehtech (hyperpigmentace), fotosenzitivita, hypersenzitivita ozářené kůže (reakce znovu připomínající ozáření)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Červené zbarvení moči 1-2 dny po podání
	Není známo	Proteinurie u pacientů léčených vysokými dávkami.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	Amenorea, azoospermie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Zarudnutí kolem místa vpichu infuze do žíly
	Vzácné	Nevolnost, slabost, horečka, zimnice, hyperpyrexie
Vyšetření	Vzácné	změny hladin transamináz
	Není známo	Asymptomatický pokles ejekční frakce levé komory
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Po intravezikální aplikaci byla pozorována chemická cystitida, v některých

		případech hemoragická. (viz bod 4.4).
--	--	------------------------------------------

Intravezikální podání:

Pouze malé množství účinné látky se reabsorbuje po intravezikálním podání, závažné systémové nežádoucí účinky stejně jako alergické reakce, jsou proto vzácné. Často hlášené jsou lokální reakce jako pálení v místě podání a časté močení (polakisurie). Občas byla hlášena bakteriální nebo chemická cystitida (viz bod 4.4). Tyto nežádoucí účinky jsou většinou reverzibilní.

4.9 Předávkování

Akutní předávkování epirubicinem má za následek těžkou myelosupresi (zejména leukopenii a trombocytopenii), gastrointestinální toxické účinky (zejména mukositis) a akutní změny srdečních funkcí. V tomto období je nutná transfuze krve a izolace pacienta ve sterilním prostředí.

Při léčbě antracykliny bylo pozorováno pozdní srdeční selhání projevující se v období od několika měsíců až do několika let po ukončení léčby (viz bod 4.4).

Pokud se objeví známky srdečního selhání, je nutno pacienty pečlivě sledovat a léčit vhodným způsobem.

Léčba:

Symptomatická. Epirubicin není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antracykliny a příbuzné látky

ATC skupina: L01DB03

Mechanismus účinku epirubicinu souvisí s jeho schopností tvořit komplexy s DNA. Studie na buněčných kulturách prokázaly rychlý průnik do buňky, umístění v jádře a inhibici syntézy nukleových kyselin a mitózy. Epirubicin prokázal aktivitu proti širokému spektru experimentálních nádorů včetně leukémií L 1210 a P 388, sarkomu SA 180 (solidní a ascitická forma), melanomu B 16, karcinomu prsu, Lewisova plicního karcinomu a karcinomu střeva 38. Prokázal také aktivitu proti humánním tumorům transplantovaným athymickým nahým myším (melanom, prsní, plicní, prostatický a ovariální karcinom).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U nemocných s normální funkcí jater a ledvin plazmatická hladina epirubicinu po intravenózním podání 60 až 150 mg/m² probíhá v triexponenciálním sestupném modelu s velmi rychlou první fází a pomalou konečnou fází s průměrným poločasem kolem 40 hodin. Dávky epirubicinu jsou v pásmu farmakokinetické linearitě jak z hlediska hodnot plazmatické clearance, tak i metabolické dráhy. Distribuční studie na potkanech prokázaly, že epirubicin neprochází hematoencefalickou bariérou. Vysoké hodnoty plazmatické clearance epirubicinu (0,9 ml/min.) a pomalá eliminace naznačují velký distribuční objem.

Biotransformace

Nejdůležitější identifikované metabolity jsou epirubicinol (13-OH epirubicin), glukuronidy epirubicinu a epirubicinolu. 4'-O-glukuronidace odlišuje epirubicin od doxorubicinu a může vysvětlovat rychlejší eliminaci epirubicinu a jeho sníženou toxicitu. Plazmatické hladiny nejdůležitějšího metabolitu, epirubicinolu, jsou vždy nižší a mají prakticky stejnou křivku s nezměněným lékem.

Vylučování

Přibližně 9-10 % podané dávky se vyloučí močí během 48 hodin. Epirubicin se vylučuje hlavně játry, asi 40 % podané dávky se během 72 hodin objeví ve žluči. Porucha funkce jater zvyšuje plazmatické hladiny a vyžaduje snížení dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po opakovaných dávkách epirubicinu byly cílové orgány u potkanů, králíků a psů hematolymfopoetický systém, gastrointestinální trakt, ledviny, játra a reprodukční orgány. Epirubicin byl kardiotoxický u potkanů, králíků a psů. Epirubicin byl, tak jako jiné antracykliny, mutagenní, genotoxický, embryotoxický a karcinogenní u potkanů.

V peri- a postnatálních studiích na potkanech se po podání klinických dávek objevily nežádoucí účinky u mláďat. Není známo, zda se epirubicin vylučuje do mateřského mléka.

U potkanů ani králíků nebyly zjištěny malformace, epirubicin podobně jako jiné antracykliny a cytotoxické léky však musí být považován za potenciálně teratogenní.

Pokusy na zvířatech naznačují, že epirubicin má mnohem příznivější terapeutický index a nižší systémovou a srdeční toxicitu než doxorubicin.

Studie na lokální snášenlivost u potkanů a myši prokazují, že extravazace epirubicinu způsobuje nekrózu tkáně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (na úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Je třeba zabránit dlouhodobému kontaktu se zásaditými roztoky, protože to může vést k hydrolyze. Přípravek Epirubicin Teva 2 mg/ml se nesmí mísit s heparinem kvůli možné precipitaci.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek Epirubicin Teva 2 mg/ml se pro intravenózní podání ředí fyziologickým roztokem (0,9 % NaCl) nebo 5 % glukózou. Pro intravezikální podání se ředí fyziologickým roztokem nebo sterilní vodou na injekci.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění je následující:

Viaflo (non-PVC) vak	Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 - 8 °C	Uchovávejte při pokojové teplotě 15 - 25 °C, při denním osvětlení
fyziologický roztok (0.9% NaCl)	28 dní	14 dní
5% glukóza	28 dní	28 dní
Polypropylenová injekční stříkačka		
Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 - 8 °C	Uchovávejte při pokojové teplotě 15 - 25 °C, při denním osvětlení	
fyziologický roztok (0.9% NaCl)	28 dní	14 dní
voda na injekci	28 dní	7 dní
nenañeděný roztok	28 dní	14 dní

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku a uchovávání po otevření viz bod 6.3.

Při uchovávání injekčního roztoku v chladu může dojít ke zrosolování přípravku. Tento rosol se změní na slabě viskózní až normální roztok po dvou až maximálně čtyřhodinové ekvilibraci při kontrolované pokojové teplotě (15–25°C).

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek Epirubicin Teva 2 mg/ml je dodáván v bezbarvých skleněných lahvičkách typu I, s bromobutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a čepičkou. Jedna lahvička obsahuje 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml nebo 100 ml injekčního nebo infuzního roztoku.

Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava infuzního roztoku musí být prováděna vyškoleným personálem za aseptických podmínek.

Příprava infuzního roztoku musí být prováděna v určeném aseptickém prostoru.

Personál zacházející s přípravkem Epirubicin Teva 2 mg/ml musí nosit ochranné rukavice, ochranné brýle a ochrannou roušku.

Přípravek Epirubicin Teva 2 mg/ml se pro intravenózní podání ředí fyziologickým roztokem (0,9 % NaCl) nebo 5 % glukózou. Roztok se připravuje bezprostředně před použitím.

Pro intravezikální podání se přípravek ředí fyziologickým roztokem nebo sterilní vodou na injekci. Koncentrace naředěného roztoku musí být 0,6-1,6 mg/ml.

Přípravek Epirubicin Teva 2 mg/ml neobsahuje konzervační prostředek, a je proto vhodný pouze pro jednorázové podání. Po podání musí být nespotřebovaný roztok zlikvidován v souladu s předpisy pro cytostatika. Viz též bod „Likvidace“

Přípravkem potřísněná nebo politá místa se ošetřují 1 % chlornanem sodným nebo fosfátovým pufrem (pH>8) tak dlouho, dokud se roztok neodbarví. Všechny materiály použité k čištění musí být zlikvidovány podle bodu „Likvidace“.

S cytotoxickými přípravky nesmí pracovat těhotné ženy.

Výkaly a zvratky je nutno opatrně odstranit.

S poškozenou lahvičkou je nutno zacházet opatrně a musí být považována za kontaminovaný odpad. Kontaminovaný odpad je nutné skladovat ve vhodných, zvláště označených nádobách na odpad. Viz „Likvidace“.

Likvidace

Veškerý nepoužitý přípravek, všechny materiály použité při přípravě a podání nebo materiál, který přišel jakýmkoli způsobem do kontaktu s epirubicin-hydrochloridem, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/303/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.3.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.7.2010