

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epimedac, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg epirubicyny chlorowodorku.

Jedna fiolka po 5 ml zawiera 10 mg epirubicyny chlorowodorku.

Jedna fiolka po 10 ml zawiera 20 mg epirubicyny chlorowodorku.

Jedna fiolka po 25 ml zawiera 50 mg epirubicyny chlorowodorku.

Jedna fiolka po 50 ml zawiera 100 mg epirubicyny chlorowodorku.

Jedna fiolka po 100 ml zawiera 200 mg epirubicyny chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, czerwony roztwór.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epirubicyna stosowana jest w leczeniu szeregu chorób nowotworowych, w tym:

- rak piersi
- zaawansowany rak jajnika
- rak żołądka
- rak drobnokomórkowy płuca

Po podawaniu epirubicyny do pęcherza moczowego stwierdzono jej korzystne działanie w leczeniu następujących chorób:

- brodawkowaty rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego
- rak *in situ* pęcherza moczowego
- w profilaktyce nawrotów powierzchniowego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Aby uniknąć kardi toksyczności, nie należy przekraczać całkowitej skumulowanej dawki chlorowodorku epirubicyny wynoszącej 900–1 000 mg/m² powierzchni ciała (pc.) (patrz punkt 4.4).

Dawka konwencjonalna

W razie stosowania epirubicyny chlorowodorku w monoterapii, jej zalecana dawka u dorosłych wynosi 60–90 mg/m² powierzchni ciała. Epirubicyny chlorowodorek należy wstrzykiwać dożylnie

przez 3–5 minut. Podanie dawki należy powtarzać co 21 dni w zależności od parametrów hematologicznych oraz czynności szpiku kostnego.

W razie pojawienia się objawów toksyczności, jak np. neutropenii lub gorączki neutropenicznej oraz małopłytkowości (które mogą występować również w 21. dniu terapii), może być konieczna zmiana dawki lub opóźnienie podania następnego podania dawki.

Dawka wysoka

W przypadku stosowania epirubicyny w ramach wysokodawkowej monoterapii raka płuca należy postępować według następującego schematu:

- rak drobnokomórkowy płuca (uprzednio nieleczony): 120 mg/m² powierzchni ciała chlorowodoru epirubicyny w dzień 1, co 3 tygodnie;

W leczeniu wysokodawkowym, epirubicynę można podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego przez 3–5 minut lub w postaci infuzji trwającej do 30 minut.

Rak piersi

W ramach leczenia adjuwantowego pacjentów we wczesnym stadium raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych zaleca się dożylnie podawanie epirubicyny chlorowodoru w dawce od 100 mg/m² pc. (jako pojedynczą dawkę pierwszego dnia terapii) do 120 mg/m² pc. (podzielone na dwie dawki dnia 1 i 8) co 3–4 tygodnie w skojarzeniu z podawanym dożylnie cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem oraz podawanym doustnie tamoksyfenem.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego spowodowanymi wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, podeszłym wiekiem albo naciekami nowotworowym szpiku kostnego, zaleca się podawanie mniejszych dawek (60–75 mg/m² pc. w dawkowaniu konwencjonalnym oraz 105–120 mg/m² pc. w dawkowaniu wysokim). Można podzielić całkowitą dawkę jednego cyklu leczenia podając częściowe dawki przez 2–3 kolejne dni.

Poniższa tabela przedstawia dawki epirubicyny chlorowodoru zazwyczaj podawane w ramach monoterapii oraz złożonej chemioterapii innych nowotworów:

Wskazanie (rodzaj nowotworu)	Dawka epirubicyny chlorowodoru (mg/m ² pc.) ^a	
	Monoterapia	Leczenie złożone
Zaawansowany rak jajnika	60–90	50–100
Rak żołądka	60–90	50
Rak drobnokomórkowy płuca (SCLC)	120	120
Rak pęcherza moczowego	Podanie do pęcherza moczowego 50 mg/ 50 ml lub 80 mg/ 50 ml (rak <i>in situ</i>) Zapobiegawczo: 50 mg/ 50 ml co tydzień przez 4 tygodnie, następnie co miesiąc przez 11 miesięcy	

^a Dawki zazwyczaj stosowane dnia 1 lub dnia 1, 2 i 3 w odstępach co 21 dni.

Leczenie skojarzone

W razie stosowania epirubicyny chlorowodoru razem z innymi produktami cytotoksycznymi należy odpowiednio zmniejszyć dawkę. Powyższa tabela przedstawia dawki zazwyczaj stosowane.

Zaburzona czynność wątroby

Eliminacja epirubicyny odbywa się głównie przez układ wątrobowo-żółciowy. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby należy zmniejszyć dawkę na podstawie stężenia bilirubiny w osoczu według następującego schematu:

<u>Stężenie bilirubiny w surowicy</u>	<u>AspAT</u>	<u>Zmniejszenie dawki o</u>
1,4–3 mg/ 100 ml		50%
> 3 mg/ 100 ml	> 4 razy górna granica normy	75%

Zaburzona czynność nerek

Ze względu na ograniczoną ilość epirubicyny wydalanej przez nerki, umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki. Może jednak zająć konieczność dostosowania dawki u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 5 mg/dl.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epirubicyny u dzieci.

Sposób podawania

Epirubicyna jest przeznaczona wyłącznie do podania dożylnego lub do podania do pęcherza moczowego.

Podanie dożylne

Zaleca się podawanie epirubicyny w roztworze sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) w ciągłej infuzji dożylnej, po sprawdzeniu prawidłowego położenia wkłucia w żyłę. Należy uważać, aby nie dopuścić do wynaczynienia (patrz punkt 4.4). W przypadku wynaczynienia natychmiast wstrzymać infuzję.

Podanie do pęcherza moczowego

W celu leczenia raka powierzchniowego pęcherza moczowego oraz raka *in situ* można podawać epirubicynę do pęcherza moczowego. Nie należy podawać epirubicyny do pęcherza moczowego w celu leczenia inwazyjnych nowotworów, które przeniknęły przez ścianę pęcherza moczowego. W tych przypadkach bardziej odpowiednie jest leczenie ogólnoustrojowe lub operacyjne (patrz punkt 4.3). Epirubicynę również skutecznie stosowano dopęcherzowo w zapobieganiu nawrotom powierzchniowego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej.

W celu leczenia powierzchniowego raka pęcherza moczowego zaleca się postępowanie podane w poniższej tabeli rozcieńczeń:

Jedno podanie o stężeniu 50 mg/50 ml (rozcieńczone w roztworze sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) lub w wodzie do wstrzykiwań) na tydzień przez 8 tygodni.

W razie objawów toksyczności miejscowej zaleca się zmniejszenie dawki do 30 mg/ 50 ml.

Rak *in situ*: do 80 mg/ 50 ml (w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta)

Zapobiegawczo: Jedno podanie o stężeniu 50 mg/ 50 ml na tydzień przez kolejne 4 tygodnie, następnie jedno podanie w tej samej dawce raz w miesiącu przez 11 kolejnych miesięcy.

Tabela rozcieńczeń roztworów do podania do pęcherza moczowego

Wymagana dawka epirubicyny chlorowodoru	Objętość roztworu epirubicyny chlorowodoru o stężeniu 2 mg/ml do wstrzykiwań	Objętość rozpuszczalnika: wody do wstrzykiwań lub jałowego roztworu soli fizjologicznej (0,9% NaCl)	Całkowita objętość płynu wprowadzonego do pęcherza moczowego
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Roztwór należy utrzymać w pęcherzu moczowym przez 1 do 2 godzin. Aby zapobiec niepożądanemu rozcieńczeniu przez moc, pacjentowi należy zakazać przyjmowania płynów przez 12 godzin przed

spc (PL) Epimedac 2 mg/ml solution for injection

National version: 06/2023

wprowadzeniem roztworu. Pacjenta z napełnionym pęcherzem moczowym należy od czasu do czasu obracać i na koniec zabiegu powinien on oddać mocz.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne antracykliny lub antracenodiony.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Podanie dożylnie

- utrzymujące się zahamowanie czynności szpiku kostnego
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- ciężka niewydolność mięśnia sercowego
- niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego
- ciężkie arytmie
- wcześniejsze leczenie epirubicyną i (lub) leczenie innymi antracyklinami i antracenodionami w maksymalnych dawkach skumulowanych (patrz punkt 4.4)
- pacjenci z ostrymi zakażeniami ogólnoustrojowymi
- niestabilna dławica piersiowa
- kardiomiopatia
- ostre stany zapalne serca
- ciężkie zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i (lub) przewodu pokarmowego

Podanie do pęcherza moczowego

- zakażenia dróg moczowych
- inwazyjny nowotwór naciekający pęcherz moczowy
- utrudnione cewnikowanie pęcherza
- zapalenie pęcherza moczowego
- krwimocz
- skurcz pęcherza moczowego
- zaleganie w pęcherzu dużej objętości moczu

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Epirubicynę należy podawać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu terapii cytotoksycznej.

Leczenie epirubicyną można rozpocząć dopiero po wyleczeniu ostrych objawów toksyczności powstałych po wcześniejszym leczeniu cytotoksycznym (takich jak zapalenie jamy ustnej, śluzówek, neutropenia, trombocytopenia i zakażenia uogólnione).

Pomimo, że leczenie dużymi dawkami chlorowodoru epirubicyny (np. ≥ 90 mg/m² pc. co 3 lub 4 tygodnie) powoduje działania niepożądane na ogół podobne do działań niepożądanych obserwowanych po podaniu standardowych dawek (< 90 mg/m² pc. co 3 lub 4 tygodnie), to jednak nasilenie neutropenii i zapalenia śluzówek jamy ustnej może być większe. Leczenie dużymi dawkami chlorowodoru epirubicyny wymaga szczególnej uwagi w związku z możliwością wystąpienia powikłań klinicznych spowodowanych silnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Czynność serca

Kardiotoksyczność stanowi ryzyko związane z leczeniem antracyklinami, której objawy mogą pojawiać się w postaci wczesnych (tj. ostrych) lub późnych (tj. opóźnionych) działań niepożądanych.

Wczesne (ostre) objawy

Wczesna kardiotoxyczność epirubicyny obejmuje głównie częstoskurcz zatokowy i (lub) nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu (EKG) takie jak niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Obserwowano również tachyarytmie, w tym przedwczesne skurcze komorowe, częstoskurcz komorowy, jak również bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy i blok odnóg pęczka Hisa. Takie objawy nie zawsze wskazują na wystąpienie opóźnionej w czasie kardiotoxyczności, rzadko mają znaczenie kliniczne i zwykle są przemijające, odwracalne i nie powodują rozważenia przerwania leczenia epirubicyną.

Późne (opóźnione) objawy

Opóźniona w czasie kardiotoxyczność zwykle pojawia się w późniejszej fazie leczenia epirubicyną lub w ciągu 2 – 3 miesięcy po zakończeniu leczenia, ale obserwowano również późniejsze objawy (od kilku miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia). Objawem opóźnionej kardiomiopatii jest zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) są objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca (CHF) takie jak: duszność, obrzęk płuc, obrzęk ortostatyczny, powiększenie serca i wątroby, oliguria, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność krążenia jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny i stanowi działanie toksyczne produktu leczniczego ograniczające maksymalną dawkę skumulowaną.

Ryzyko rozwoju CHF wzrasta szybko wraz ze wzrostem całkowitej dawki skumulowanej chlorowodoru epirubicyny przekraczającej 900 mg/m². W przypadku przekroczenia takiej dawki skumulowanej należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 5.1).

Monitorowanie czynności serca

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca należy ocenić jego czynność przed rozpoczęciem leczenia pacjentów epirubicyną i monitorować przez cały czas leczenia. Ryzyko to można zmniejszyć poprzez regularne monitorowanie czynności serca (ocena LVEF) w czasie leczenia i niezwłoczne przerywanie leczenia po stwierdzeniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Do odpowiednich metod ilościowych powtarzanej oceny czynności serca (ocena LVEF) należy angiografia wielobramkowa z zastosowaniem radionuklidu (MUGA - *multi-gated radionuclide angiography*) oraz echokardiografia (ECHO). Zalecana jest wyjściowa ocena czynności serca z badaniem EKG i badaniem MUGA lub ECHO, szczególnie w przypadku pacjentów z czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności. Należy powtarzać ocenę LVEF w badaniach MUGA lub ECHO, zwłaszcza gdy zwiększa się skumulowana dawka antracyklin. Ocenę czynności serca należy prowadzić taką samą metodą badania przez cały okres obserwacji.

Z uwagi na ryzyko kardiomiopatii dawkę skumulowaną chlorowodoru epirubicyny 900 mg/m² pc. można przekraczać tylko z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

Spowodowana przez antracykliny kardiomiopatia jest związana z trwałym zmniejszeniem amplitudy zespołu QRS, z wydłużeniem poza prawidłowe granice odstępów między skurczami (PEP) oraz ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej (LVET). Mimo że zmiany w EKG mogą być wskaźnikiem kardiomiopatii spowodowanej przez antracykliny, to jednak EKG nie jest na tyle czułą lub swoistą metodą, by z jej pomocą można było ustalić kardiotoxyczność związaną z antracyklinami.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności są: czynna lub bezobjawowa choroba serca, wcześniejsza lub równoczesna radioterapia okolicy śródpiersia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami, równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zaburzających czynność skurczową serca lub kardiotoxycznych produktów leczniczych (np. trastuzumab) (patrz punkt 4.5) ze zwiększonym ryzykiem dla osób w podeszłym wieku.

Czynność serca musi być szczególnie dokładnie monitorowana u pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka. Jednak kardiotoxyczność w następstwie stosowania epirubicyny może wystąpić po mniejszych dawkach skumulowanych, niezależnie od obecności czynników ryzyka.

Prawdopodobnie toksyczność epirubicyny i innych antracyklin lub antracenodionów sumuje się.

Zgłaszano sporadyczne przypadki zdarzeń kardi toksycznych u płodów/novorodków, w tym zgon płodu, po ekspozycji in utero na epirubicynę (patrz punkt 4.6).

Kardiotoksyczność w skojarzeniu z trastuzumabem

Niewydolność serca (klasa II-IV wg New York Heart Association [NYHA]) obserwowano u pacjentów otrzymujących leczenie trastuzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z antracyklinami, takimi jak epirubicyna. Może być o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim i wiązała się ze zgonem. Trastuzumabu i antracyklin, takich jak epirubicyna, nie należy stosować aktualnie w skojarzeniu, z wyjątkiem dobrze kontrolowanych badań klinicznych z monitorowaniem kardiologicznym. Pacjenci, którzy uprzednio otrzymywali antracykliny, są również narażeni na ryzyko kardi toksyczności podczas leczenia trastuzumabem, chociaż ryzyko jest mniejsze niż w przypadku jednoczesnego stosowania trastuzumabu i antracyklin. Odnotowany okres półtrwania trastuzumabu jest zmienny. Trastuzumab może utrzymywać się w krwiobiegu przez okres do 7 miesięcy. W związku z tym po zakończeniu leczenia trastuzumabem, jeśli jest to możliwe, lekarze powinni unikać leczenia antracyklinami przez okres do 7 miesięcy. Jeśli antracykliny są stosowane przed upłynięciem tego okresu, zaleca się ściśle monitorowanie czynności serca.

W przypadku rozwoju objawowej niewydolności serca podczas leczenia trastuzumabem po leczeniu epirubicyną należy ją leczyć standardowymi lekami przeznaczonymi do tego celu.

Toksyczność hematologiczna

Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, epirubicyna może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego. Przed każdym cyklem leczenia epirubicyną i w czasie leczenia należy wykonać badania hematologiczne, w tym oznaczenie liczby białych krwinek (WBC) z wzorem odsetkowym. Zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) to najczęstsze ograniczające dawkę ostre hematologiczne działania toksyczne epirubicyny. Leukopenia i neutropenia są na ogół bardziej nasilone po zastosowaniu schematów z dużymi dawkami epirubicyny. Nadir leukopenii i neutropenii występuje zazwyczaj między 10. a 14. dniem po podaniu epirubicyny. Działanie to jest zwykle przemijające, a liczba leukocytów/neutrofilów wraca w większości przypadków do wartości prawidłowych około 21 dnia. Może również wystąpić trombocytopenia lub niedokrwistość.

Klinicznymi następstwami ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego mogą być: gorączka, zakażenia, posocznica, wstrząs septyczny, krwawienia, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych antracyklinami, w tym epirubicyną, obserwowano wtórne białaczki, z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej u pacjentów, u których leki te podaje się w skojarzeniu z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA, w skojarzeniu z radioterapią, u wcześniej intensywnie leczonych cytotoksycznymi produktami leczniczymi oraz gdy dawki antracyklin były zwiększane. W białaczkach tego typu okres utajenia może trwać od 1 do 3 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

Epirubicyna może powodować wymioty. Zwykle wkrótce po podaniu produktu leczniczego występuje zapalenie jamy ustnej/ błon śluzowych, które w ciężkich postaciach po kilku dniach może przejść w owrzodzenia błon śluzowych. U większości pacjentów to działanie niepożądane ustępuje po około trzech tygodniach leczenia.

Czynność wątroby

Główną drogą eliminacji epirubicyny jest wątroba i układ żółciowy. Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną i w trakcie leczenia należy ocenić stężenie bilirubiny całkowitej i AspAT w surowicy. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub AspAT klirens produktu leczniczego może być zmniejszony, a jego ogólne działanie toksyczne bardziej nasilone. U takich pacjentów zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stosowanie epirubicyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

Przed rozpoczęciem leczenia i w czasie jego trwania należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. U pacjentów, u których stężenie kreatyniny wynosi > 5 mg/dl, konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Działanie w miejscu wstrzyknięcia

W następstwie wstrzyknięcia produktu do małego naczynia lub powtarzania wstrzyknięć do tej samej żyły może dojść do stwardnienia ścian żyły. Przestrzeganie zalecanych procedur podawania produktu może zmniejszyć ryzyko zapalenia żył i (lub) zakrzepowego zapalenia żył w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.2).

Wynacznienie

Wynacznienie epirubicyny poza żyłę podczas wstrzykiwania może spowodować miejscowy ból, ciężkie uszkodzenie tkanek (powstawanie pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki podskórnej) oraz martwicę. W przypadku wystąpienia przedmiotowych bądź podmiotowych objawów wynacznienia podczas dożylnego podawania epirubicyny należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu leczniczego. Działaniu niepożądanemu w postaci wynacznienia antracyklin można zapobiegać lub zmniejszać poprzez niezwłoczne zastosowanie odpowiedniego leczenia, np. deksrazoksanu (należy przestrzegać odpowiednich informacji dotyczących stosowania). Ból odczuwany przez pacjenta można zmniejszyć przez schłodzenie danego obszaru i kontynuowanie chłodzenia, zastosowanie kwasu hialuronowego i DMSO. W związku z możliwością wystąpienia martwicy po kilku tygodniach od wynacznienia, pacjenta należy objąć ścisłą obserwacją. W przypadku wynacznienia należy skonsultować z chirurgiem plastycznym ewentualne wykonanie zabiegu.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, podczas stosowania epirubicyny obserwowano zakrzepowe zapalenie żył z powikłaniami zatorowymi, w tym zatorowością płucną (w niektórych przypadkach prowadzącą do zgonu).

Zespół rozpadu guza

Epirubicyna może powodować hiperurykemię w wyniku nasilenia katabolizmu puryn towarzyszącego szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych w następstwie działania produktu leczniczego (zespół rozpadu guza). Po leczeniu wstępnym należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi.

W celu ograniczenia potencjalnych powikłań zespołu rozpadu guza należy nawadniać pacjenta, alkalizować mocz i zapobiegać hiperurykემii poprzez podawanie allopurynolu.

Działania immunosupresyjne i(lub) zwiększona skłonność do zakażeń

U pacjentów z odpornością osłabioną przez chemioterapeutyczne produkty lecznicze, w tym epirubicynę, należy unikać stosowania żywych szczepionek, ponieważ mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zakażeń (patrz punkt 4.5). Obowiązuje to również przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Można podawać szczepionki z zabitymi drobnoustrojami lub inaktywowane, jednak odpowiedź organizmu na takie szczepionki może być zmniejszona. Należy unikać kontaktu z osobami, które w ostatnim czasie przyjęły szczepionkę przeciw polio.

Układ rozrodczy

Epirubicyna może powodować genotoksyczność. Mężczyźni i kobiety leczeni epirubicyną powinni stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne. Pacjentom planującym posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia należy doradzić uzyskanie odpowiedniej porady genetycznej, jeśli jest to właściwe i dostępne (patrz punkt 4.6).

Sód

Produkt leczniczy zawiera 0,154 mmol (lub 3,54 mg) sodu na 1 ml roztworu do wstrzykiwań, co należy uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu. Różne wielkości opakowań produktu Epimedac zawierają następującą ilość sodu:

- Fiolka 5 ml: To opakowanie zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
- Fiolka 10 ml: To opakowanie zawiera 35,42 mg sodu, co odpowiada 1,77% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.
- Fiolka 25 ml: To opakowanie zawiera 88,55 mg sodu, co odpowiada 4,43% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.
- Fiolka 50 ml: To opakowanie zawiera 177,1 mg sodu, co odpowiada 8,86% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.
- Fiolka 100 ml: To opakowanie zawiera 354,21 mg sodu, co odpowiada 17,71% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące innych dróg podawania

Podanie dopęcherzowe

Dopęcherzowe podanie epirubicyny może wywołać objawy chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (takie jak dyzuria, wielomocz, nykturia, oddawanie moczu kroplami, krwiomocz, dyskomfort w obrębie pęcherza moczowego, martwica ściany pęcherza moczowego) oraz skurcz pęcherza moczowego. Szczególnej uwagi wymagają problemy związane z cewnikowaniem (np. zwężenie cewki moczowej z powodu dużych guzów pęcherza).

W przypadku refluksu moczowego z pęcherza do miedniczki nerkowej (refluks pęcherzowo-nerkowy) konieczne jest regularne monitorowanie czynności nerek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Epirubicyna jest zwykle stosowana w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi. Objawy toksyczności, szczególnie ze strony szpiku kostnego/układu krwiotwórczego oraz układu pokarmowego, mogą mieć charakter addytywny (patrz punkt 4.4).

Potencjalne ryzyko kardi toksyczności może być większe u pacjentów, którzy otrzymują równocześnie leki kardi toksyczne (np. 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, cisplatynę, taksany) lub radioterapię okolicy śródpiersia w leczeniu skojarzonym (lub wcześniej). Stosowanie epirubicyny w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi potencjalnie kardi toksycznymi, jak również jednoczesne stosowanie innych leków działających na serce (np. antagoniści kanału wapniowego), wymaga monitorowania czynności serca przez cały czas leczenia.

Epirubicyna jest ekstensywnie metabolizowana w wątrobie. Zaburzenia czynności wątroby wywołane przez inne jednocześnie stosowane leki mogą wpływać na metabolizm, farmakokinetykę, skuteczność i (lub) toksyczność epirubicyny (patrz punkt 4.4).

Antracyklin, w tym epirubicyny, nie należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami kardi toksycznymi, jeśli czynność serca u pacjenta nie jest ściśle monitorowana. Pacjentom otrzymującym antracykliny po przerwaniu leczenia innymi lekami kardi toksycznymi, szczególnie lekami o długim okresie półtrwania takimi jak trastuzumab, również może zagrażać większe ryzyko kardi toksyczności. Odnotowany okres półtrwania trastuzumabu jest zmienny. Trastuzumab może utrzymywać się w krwiobiegu przez okres do 7 miesięcy. W związku z tym po zakończeniu leczenia trastuzumabem, jeśli jest to możliwe, lekarze powinni unikać leczenia antracyklinami przez okres do 7 miesięcy. Jeśli antracykliny są stosowane przed upłynięciem tego okresu, zaleca się ściśle monitorowanie czynności serca.

U pacjentów otrzymujących epirubicynę należy unikać stosowania żywych szczepionek. Obowiązuje to również przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Można podawać szczepionki z zabitymi drobnoustrojami lub inaktywowane, jednak odpowiedź organizmu na takie szczepionki może być zmniejszona. Podczas leczenia epirubicyną pacjenci powinni również unikać kontaktu z osobami, które w ostatnim czasie przyjęły szczepionkę przeciw polio.

Cymetydyna powodowała zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia epirubicyny od czasu (AUC) o 50 % i podawanie tego leku należy przerwać na czas leczenia epirubicyną.

Paklitaksel podawany przed epirubicyną może powodować zwiększenie stężenia niezmięnionej epirubicyny i jej metabolitów w osoczu, choć metabolity te nie są ani toksyczne, ani czynne. Równoczesne podawanie paklitakselu lub docetakselu nie wpływało na farmakokinetykę epirubicyny w przypadku podawania epirubicyny przed taksanami. Takie leki można stosować w skojarzeniu, jeśli stosowane jest przestawne podawanie dwóch leków. Infuzję epirubicyny i paklitakselu należy podawać przy zachowaniu co najmniej 24-godzinnej przerwy między tymi dwoma lekami.

W jednym z badań stwierdzono, że po podaniu docetakselu bezpośrednio po epirubicynie może zwiększyć się stężenie metabolitów epirubicyny w osoczu.

Werapamil (mieszanina racemiczna) może mieć wpływ na parametry farmakokinetyczne epirubicyny. Dekswerapamil (enancjomer R) może nasilić jego działanie hamujące na czynność szpiku kostnego.

Chinina może przyspieszyć początkową dystrybucję epirubicyny z krwi do tkanek i w ten sposób wpłynąć na rozkład epirubicyny przez czerwone krwinki.

Równoczesne podawanie z interferonem α_{2b} może spowodować zarówno skrócenie okresu półtrwania, jak i zmniejszenie klirensu całkowitego epirubicyny.

Należy wziąć pod uwagę możliwość znaczącego zaburzenia hematopoezy w przypadku pacjentów leczonych wcześniej produktami leczniczymi wpływającymi na szpik kostny (takimi jak: cytostatyki, sulfonamidy, chloramfenikol, difenylhydantoina, pochodne amidopiryny, leki przeciwretrowirusowe).

Nasilenie mielosupresji może występować u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone antracyklinami i deksrazoksanem.

Produkty lecznicze spowalniające wydalanie kwasu moczowego (np. sulfonamidy, niektóre diuretyki) mogą prowadzić do nasilenia hiperurykემii w przypadku jednoczesnego stosowania epirubicyny.

Epirubicyna łączy się z heparyną; może dojść do wytrącania i utraty skuteczności obydwu leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epirubicyny u kobiet w okresie ciąży. Podobnie jak inne leki przeciwnowotworowe, epirubicyna wykazuje właściwości rakotwórcze oraz mutagenne u zwierząt (patrz punkt 5.3). Dane z doświadczeń na zwierzętach wskazują, że epirubicyna podana ciężarnej kobiecie może spowodować uszkodzenie płodu.

Ciąża

Należy unikać stosowania epirubicyny podczas pierwszego trymestru ciąży. Dostępne dane dotyczące stosowania epirubicyny u ludzi nie wskazują ani nie wykluczają, aby wywoływała ona ciężkie wady wrodzone lub poronienia związane z jej stosowaniem podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Kobiety należy szczegółowo poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Należy także wziąć pod uwagę konsultację genetyczną, w przypadku, gdy pacjentka zaszła w ciążę podczas leczenia epirubicyną. W ramach chemioterapii nowotworów epirubicynę u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym można stosować wyłącznie w sytuacji, gdy korzyści wynikające z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Zgłaszano sporadyczne przypadki przemijającej hipokinezy komorowej u płodów i (lub) noworodków, przemijającego zwiększenia aktywności enzymów sercowych oraz zgonu płodu z powodu podejrzewanej kardiotoksyczności wywołanej antracyklinami po ekspozycji *in utero* na epirubicynę podczas drugiego i (lub) trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Płód i (lub) noworodka należy monitorować w kierunku działań kardiotoksycznych i przeprowadzać badania zgodne ze standardowymi zasadami postępowania.

Kommentiert [Ros1]: An die Prüferin: Bei dieser Variation machen wir auch ein QRD Update. Daher habe ich den Satz gemäß QRD Appendix I angepasst. Bitte Kommentar nach dem Lesen löschen.

Kommentiert [Ros2]: spontaneous abortion > spontaneous is missing or?

Karmienie piersią

Stwierdzono, że epirubicyna przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy epirubicyna przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele produktów leczniczych, w tym inne antracykliny, przenika do mleka ludzkiego oraz z uwagi na możliwość wywołania przez epirubicynę ciężkich działań niepożądanych u dziecka, karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy Epimedac jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Kobiety należy poinformować, aby nie karmiły piersią przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Plodność

Nie ma jednoznacznych informacji dotyczących tego, czy epirubicyna ma negatywny wpływ na płodność człowieka lub działanie teratogenne. Epirubicyna może powodować uszkodzenie chromosomów w ludzkich plemnikach. Mężczyźni leczeni epirubicyną powinni zasięgnąć porady na temat możliwości pobrania przed leczeniem nasienia do przechowywania w stanie zamrożonym z uwagi na możliwą bezpłodność z powodu leczenia epirubicyną. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety otrzymujące epirubicynę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia szkodliwego działania u potomstwa i na reprodukcję. Epirubicyna może powodować brak miesiączki lub przedwczesną menopauzę u kobiet przed menopauzą.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby podczas leczenia unikały zachodzenia w ciążę i stosowały skuteczne metody antykoncepcji przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Mężczyźni leczonych epirubicyną należy poinformować o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono systematycznych ocen wpływu epirubicyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Epirubicyna może powodować epizody nudności i wymiotów, które mogą przejściowo zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia epirubicyną obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z podaną częstością:

Można przewidywać, że działania niepożądane wystąpią u ponad 10% leczonych pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należy zahamowanie czynności szpiku kostnego, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, jadłowstręt, łysienie i zakażenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, zapalenie spojówek	Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego [§]	Posocznica*, zapalenie płuc*			Wstrząs septyczny, zapalenie tkanki łącznej

spc (PL) Epimedac 2 mg/ml solution for injection
National version: 06/2023

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka mieloblastyczna (patrz punkt 4.4)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mielosupresja (leukopenia, granulocytopenia i neutropenia, niedokrwistość i gorączka neutropeniczna, trombocytopenia)					
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna* obejmująca wysypkę skórą, świąd, gorączkę i dreszcze, reakcje uczuleniowe po podaniu do pęcherza moczowego, nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Utrata apetytu, odwodnienie*		Hiperurykemia* (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu nerwowego				Zawroty głowy		Ból głowy
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki					
Zaburzenia serca		Częstoskurcz komorowy, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnóg pęczka Hisa, bradykardia (patrz punkt 4.4), zastoinowa niewydolność serca (ZNS), (duszność; obrzęki, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc,		Kardiotoksyczność (np. nieprawidłowości w zapisie EKG, arytmie, kardiomiopatia)		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		wysięk opłucnowy, dodatkowe skurcze serca)				
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, zapalenie żył*	Krwotok*, nagłe zaczerwienienie nie twarzy	Zator, zator tętnicy*, zakrzepowe zapalenie żył*			Wstrząs*, stwardnienie ścian żył, choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna*			Niedotlenienie tkanek wynikające z mielosupresji
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, nudności, które mogą powodować utratę apetytu i ból brzucha	Zapalenie przełyku, ból brzucha i jelit*, ból brzucha, nadżerka w przewodzie pokarmowym*, krwawienie z przewodu pokarmowego*, owrzodzenie żołądka*, nadżerka błony śluzowej jamy ustnej, ból jamy ustnej, uczucie pieczenia śluzówki				Pigmentacja błony śluzowej jamy ustnej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, działanie toksyczne na skórę	Wysypka, świąd, nadmierna pigmentacja paznokci*, zmiany skórne, nadmierna pigmentacja skóry*, miejscowe działanie toksyczne na tkankę	Pokrzywka*, rumień*			Nadwrażliwość na światło*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Chromaturia* (czerwone zabarwienie moczu przez 1 –	Bolesne oddawanie moczu [§] , krwiomocz [§] ,				

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	2 dni po podaniu produktu leczniczego)	częstomocz [§]				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki			Azoospermia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, gorączka*	Dreszcze*, rumień w miejscu podania	Astenia			Ból miejscowy, wstrzyknięcie poza żyłę może spowodować martwicę tkanek
Badania diagnostyczne	Zmiany aktywności aminotransferaz	Bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Po podaniu do pęcherza moczowego obserwowano chemiczne zapalenie pęcherza, czasami z towarzyszącym krwawieniem (patrz punkt 4.4).					Nadwrażliwość skóry poddanej wcześniej napromienianiu (nawrót objawów popromiennych)

Kommentiert [Ros3]: An die Prüferin: Die leere Zelle lösche ich dann in der clear version.

[§]Po podaniu do pęcherza moczowego

*Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu epirubicyny do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Wtórna ostra białaczka szpikowa ze stanem przedbiałczkowym lub bez - u pacjentów leczonych równocześnie epirubicyną i lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA.

Białaczki tego typu mają krótki okres utajenia (1 do 3 lat).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Duże dawki epirubicyny, które bezpiecznie podano dużej liczbie wcześniej nieleczonych pacjentów z powodu różnego rodzaju guzów litych, powodowały działania niepożądane nieróżniące się od działań zaobserwowanych po dawkach konwencjonalnych. Wyjątek stanowiła odwracalna ciężka neutropenia (< 500 neutrofilów/mm³ przez < 7 dni), która wystąpiła u większości pacjentów. Tylko u niewielu pacjentów konieczna była hospitalizacja i terapia wspomagająca z powodu ciężkich powikłań zakaźnych po dużych dawkach leku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lysienie, zazwyczaj odwracalne, występuje u 60-90% leczonych osób; równocześnie brak zarostu na twarzy u mężczyzn.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zapalenie śluzówek może wystąpić 5 do 10 dni po rozpoczęciu leczenia i zazwyczaj obejmuje zapalenie jamy ustnej z bolesnymi obszarami, nadżerki, owrzodzenia i krwawienia, głównie wzdłuż bocznych krawędzi języka oraz śluzówki podjęzykowej.

Może dojść do miejscowego bólu i martwicy tkanki (jako wynik nieumyślnego wstrzyknięcia pozanaczyniowego).

Podanie do pęcherza moczowego

Ponieważ tylko mała ilość substancji czynnej jest wchłaniana po podaniu dopęcherzowym, rzadko występują ciężkie układowe działania niepożądane i reakcje uczuleniowe. Często zgłaszane są miejscowe reakcje podobne do pieczenia i częste oddawanie moczu (częstomocz). Czasami zgłaszano przypadki bakteryjnego lub chemicznego zapalenia pęcherza (patrz punkt 4.4). Te działania niepożądane są zwykle odwracalne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: + 48 22 49-21-309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie epirubicyny prowadzi do ciężkiego zahamowania czynności szpiku (w ciągu 10–14 dni; objawiającego się głównie leukopenią i trombocytopenią), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (głównie zapalenia błony śluzowej) i ostrych powikłań kardiologicznych (w ciągu 24 godzin). W okresie od kilku miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia antracyklinami obserwowano ukrytą niewydolność serca (patrz punkt 4.4).

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów zatrucia należy niezwłocznie przerwać podawanie epirubicyny i należy wdrożyć leczenie objawowe. W razie wystąpienia objawów kardiologicznych należy skonsultować się z kardiologiem. W przypadku nasilonej supresji szpiku kostnego należy rozważyć substytucję brakujących składników krwi i przeniesienie pacjenta do sterylnego pomieszczenia. Epirubicyny nie można skutecznie usunąć za pomocą dializy *in vivo*. Nie jest znane specyficzne antidotum. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, kod ATC: L01D B03

Epirubicyna jest antybiotykiem o właściwościach cytotoksycznych z grupy antracyklin.

Mechanizm działania

Mechanizm działania epirubicyny jest związany z jej zdolnością wiązania się z DNA. Badania na hodowlach komórkowych wykazały szybkie przenikanie do komórek, umiejscowienie w jądrze komórki i hamowanie syntezy kwasu nukleinowego oraz mitozy. Udowodniono skuteczność działania epirubicyny w szerokim zakresie doświadczalnych nowotworów, jak np. białaczka L1210 i P388, mięsaki SA180 (odmiany lite i puchlinowe), czerniak B16, rak piersi, rak płuca Lewisa oraz rak jelita grubego 38. Wykazano również skuteczność epirubicyny przeciw ludzkim nowotworom (czerniak, rak piersi, płuca, gruczołu krokowego i jajnika) przeszczepionym tzw. nagim myszom pozbawionym grasicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem *in situ* pęcherza moczowego stwierdzono swoiście małe stężenia epirubicyny w osoczu (< 10 ng/ml) po podaniu jej do pęcherza moczowego. Z tego względu nie można zakładać istotnego wchłaniania produktu leczniczego i jego działania ogólnoustrojowego. Natomiast można oczekiwać większego wchłaniania produktu leczniczego u pacjentów z uszkodzoną śluzówką pęcherza moczowego (np. z powodu nowotworu, zapalenia pęcherza moczowego lub operacji).

Dystrybucja

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek, po dożylnym wstrzyknięciu 60–150 mg/m² pc. produktu leczniczego jego stężenie w osoczu zmienia się zgodnie z malejącą funkcją trójwykładniczą o bardzo szybkiej pierwszej fazie i powolnej fazie końcowej, o średnim okresie półtrwania ok. 40 godzin. Dawki te mieszczą się w granicach liniowości farmakokinetycznej zarówno pod względem wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego.

Epirubicyna jest eliminowana głównie przez wątrobę; duże wartości klirensu w osoczu (0,9 l/min) wskazują na to, że powolna eliminacja spowodowana jest szeroką dystrybucją w tkankach.

Metabolizm

Główne dotychczas zidentyfikowane metabolity to: epirubicynol (13-OH-epirubicyna) oraz glukuronidy epirubicyny i epirubicynolu.

Glukuronidacja w miejscu 4'-O odróżnia epirubicynę od doksorubicyny i w ten sposób może się przyczyniać do szybszej eliminacji epirubicyny oraz do jej zmniejszonej toksyczności. Stężenie w osoczu głównego metabolitu, pochodnej typu 13-OH (epirubicynol), stale się zmniejsza i praktycznie odpowiada stężeniu niezmienionej substancji czynnej.

Eliminacja

Wydalenie z żółcią stanowi główny szlak eliminacyjny. Około 40 % podanej dawki jest odzyskiwane z żółci w ciągu 72 godzin. Substancja czynna nie przenika bariery krew-mózg.

Około 9–10 % podanej dawki zostaje wydalane z moczem w ciągu 48 godzin.

Liniowość lub nielineowość

W dawkach między 60 a 120 mg/m² pc. farmakokinetyka ma charakterystykę liniową, podczas gdy dawka 150 mg/m² pc. znajduje się na obrzeżu liniowości dawek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu szczurom, królikom i psom, epirubicynę stwierdzano w następujących narządach: układzie hemolimfopoety, przewodzie pokarmowym, nerkach, wątrobie i narządach rozrodczych. Epirubicyna okazała się także kardiotoxyczna u szczurów, królików i psów.

Podobnie jak inne antracykliny, epirubicyna działała mutagennie, genotoksycznie i rakotwórczo u szczurów. Zaobserwowano embriotoksyczność u szczurów po dawkach istotnych klinicznie. Chociaż nie zauważono wad rozwojowych u szczurów lub królików, to epirubicynę należy traktować jako potencjalnie teratogenną, podobnie jak inne antracykliny i cytotoksyczne substancje czynne.

W badaniu tolerancji miejscowej na szczurach i myszach wykazano, iż wynacznienie epirubicyny powoduje martwicę tkanek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać dłuższego kontaktu produktu leczniczego z roztworami o zasadowej wartości pH (w tym z roztworami wodorowęglanu sodu), ponieważ może to doprowadzić do hydrolizy (rozkładu) substancji czynnej. Należy używać tylko rozcieńczalników opisanych w punkcie 6.3.

Donoszono o niezgodności fizycznej produktu leczniczego z heparyną.

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Przygotowanie roztworu do użycia

Epimedac można rozcieńczyć w aseptycznych warunkach, w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub w roztworze sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) i podać w postaci dożylniej infuzji. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu gotowego do użycia przez 48 godzin w temperaturze 25°C bez dostępu światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli nie został użyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania w stanie gotowym do użycia odpowiada użytkownik. Czas przechowywania, prawidłowo nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, jeżeli rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytym fluoropolimerem, zawierające 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu chlorowodorku epirubicyny 2 mg/ml. Wielkość opakowania: 1 fiołka.

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

Epimedac można dalej rozcieńczyć w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i podać w postaci dożylniej infuzji. W celu uzyskania informacji o trwałości roztworów do infuzji, patrz punkt 6.3.

Roztwór do wstrzykiwań nie zawiera środków konserwujących. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego z fiolki lub jego odpady należy natychmiast usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wskazówki dotyczące bezpiecznego przygotowania i usuwania leków przeciwnowotworowych:

1. Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzane przez wyszkolony personel w warunkach aseptycznych.
2. Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzane w obszarze określonym jako aseptyczny.
3. Należy założyć odpowiednie, ochronne rękawiczki jednorazowe, okulary ochronne, fartuch oraz maskę ochronną.
4. Należy stosować środki bezpieczeństwa, aby zapobiec przypadkowemu zetknięciu się produktu leczniczego z oczami. W razie kontaktu leku z oczami należy oko przepłukać dużą ilością wody i (lub) roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) oraz zasięgnąć porady lekarza.
5. W razie kontaktu ze skórą, dokładnie umyć skórę mydłem i wodą lub roztworem wodorowęglanu sodu. Nie należy szorować skóry twardą szczotką. Zawsze umyć ręce po zdjęciu rękawiczek.
6. Rozlany produkt leczniczy należy najpierw zalać rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (zawierającym 1% chloru), najlepiej przez nasączenie, a następnie zmyć wodą. Należy usunąć wszystkie materiały użyte do czyszczenia w sposób opisany poniżej.
7. Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z preparatami cytotoksycznymi.
8. W trakcie usuwania przedmiotów (strzykawek, igieł itd.) używanych do odtworzenia i (lub) rozcieńczenia cytotoksycznych produktów leczniczych należy zachować ostrożność i przedsięwziąć odpowiednie środki bezpieczeństwa. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy
Tel.: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14827

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.09.2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.04.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.06.2023

spc (PL) Epimedac 2 mg/ml solution for injection
National version: 06/2023