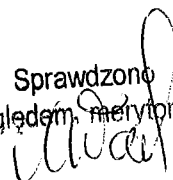


## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono  
pod względem merytorycznym



### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epirubicin Kabi, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2010 -02- 19

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2 mg/ml chlorowodorku epirubicyny (*Epirubicini hydrochloridum*).

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 50 mg chlorowodorku epirubicyny (*Epirubicini hydrochloridum*).

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 200 mg chlorowodorku epirubicyny (*Epirubicini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza:

1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 3,5 mg sodu

- jedna fiolka o pojemności 25 ml roztworu zawiera 88,5 mg sodu

- jedna fiolka o pojemności 100 ml roztworu zawiera 354,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Czerwony roztwór.

pH roztworu: 2,5 do 3,5

Osmolarność roztworu: nie mniej niż 275 i nie więcej niż 325 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Epirubicyna jest stosowana w leczeniu wielu rodzajów chorób nowotworowych, w tym:

- raka piersi
- raka żołądka.

Stwierdzono korzystne działanie epirubicyny podawanej dopęcherzowo:

- w leczeniu raka brodawkowatego pęcherza moczowego wywodzącego się z komórek nabłonka przejściowego
- w leczeniu raka *in situ* pęcherza moczowego
- w dopęcherzowej profilaktyce nawrotów powierzchniowego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Epirubicin Kabi przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego i dopęcherzowego.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miłkowska 15

Epirubicyna podana doustnie nie jest czynna i nie wolno wstrzykiwać jej domięśniowo lub dooponowo.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania epirubicyny u dzieci.

Podanie dożylne:

Zaleca się podawać produkt leczniczy do przewodu, przez który swobodnie przepływa roztwór soli fizjologicznej, po sprawdzeniu, że igła jest prawidłowo umieszczona w żyłę. Ta metoda minimalizuje ryzyko wynacznienia produktu leczniczego i zapewnia, że żyła jest przepłukana solą fizjologiczną po podaniu produktu leczniczego. Wynacznienie epirubicyny poza żyłę podczas wstrzyknięcia może spowodować ciężkie uszkodzenia tkanek, a nawet martwicę. W przypadku wynacznienia, podawanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać. Wstrzyknięcie do małych naczyń lub wielokrotne wstrzyknięcia do tej samej żyły mogą spowodować stwardnienie żyły.

*Standardowe dawki:*

W monoterapii, zalecana dawka epirubicyny stosowana u dorosłych to od 60 mg/m<sup>2</sup> pc. do 90 mg/m<sup>2</sup> pc.; produkt leczniczy powinien być podany dożylnie przez 3 do 5 minut; w zależności od stanu czynnościowego szpiku i układu krwiotwórczego pacjenta, dawka powinna być powtarzana w odstępach co 21 dni.

Jeśli wystąpią objawy toksyczności, w tym ostra neutropenia/gorączka neutropeniczna i małopłytkowość (która może utrzymywać się do dnia 21), niezbędna może być modyfikacja lub przełożenie terminu podania kolejnej dawki.

*Duże dawki:*

W monoterapii raka piersi duże dawki epirubicyny powinny być podawane zgodnie z następującym schematem:

W leczeniu dużymi dawkami, epirubicyna może być podawana w bolusie dożylnym przez 3 do 5 minut lub jako infuzja trwająca do 30 minut.

### Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym raka piersi we wczesnym stadium z przerzutami do węzłów chłonnych zaleca się dożylne podawanie epirubicyny w dawce od 100 mg/m<sup>2</sup> pc. (jako pojedyncza dawka w dniu 1) do 120 mg/m<sup>2</sup> pc. (w dwóch podzielonych dawkach w dniu 1 i 8) co 3 do 4 tygodni, w skojarzeniu z dożylnym cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem oraz tamoksyfenem podawanym doustnie.

Produkt leczniczy powinien być podawany jako bolus dożylny przez 3 do 5 minut lub jako infuzja trwająca do 30 minut. Mniejsze dawki (60 mg/m<sup>2</sup> pc. do 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w leczeniu standardowym i 105 mg/m<sup>2</sup> pc. do 120 mg/m<sup>2</sup> w leczeniu dużymi dawkami) zalecane są u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku, spowodowanym wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, wiekiem lub nowotworowym naciekiem szpiku. Całkowita dawka przewidziana na cykl może zostać podzielona i być podawana w kolejnych 2 - 3 dniach.

W tabeli poniżej przedstawiono dawki epirubicyny powszechnie stosowane w monoterapii i terapii skojarzonej różnych nowotworów.

Wskazania nowotworowe	Dawka epirubicyny (mg/m <sup>2</sup> pc.) <sup>a</sup>	
	Monoterapia	Terapia skojarzona
Rak żołądka	60-90	50

<sup>a</sup> Dawki zwykle podawane w dniu 1 lub w dniu 1, 2 i 3 w 21 - dniowych odstępach.

### Terapia skojarzona

Jeśli epirubicyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi, dawka powinna zostać odpowiednio zmniejszona. Zwykle stosowane dawki wymieniono w tabeli powyżej.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### **Pacjenci w podeszłym wieku:**

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zmniejszenie dawki.

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

Główną drogą wydalania epirubicyny jest wątroba i drogi żółciowe.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy zmniejszyć dawkę w zależności od stężenia bilirubiny w surowicy zgodnie z następującym schematem:

Stężenie bilirubiny w surowicy	AspAT (aminotransferaza asparaginianowa)	Zmniejszenie dawki
1,4 - 3 mg/100ml	2 - 4 razy wyższa niż górna granica normy	Zmniejszenie dawki o 50%
>3 mg/100 ml	>4 razy wyższa niż górna granica normy	Zmniejszenie dawki o 75%

#### **Zaburzenia czynności nerek**

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki, gdyż tylko niewielka ilość epirubicyny jest wydalana tą drogą. Dostosowanie dawki może być konieczne u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >5 mg/dl.

#### **Podanie dopecherzowe**

Przed podaniem należy przeczytać punkt 6.6 w celu uzyskania informacji dotyczących produktu leczniczego.

Epirubicyna może być podawana dopecherzowo w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego i raka *in-situ*. Epirubicyny nie należy podawać w ten sposób w leczeniu raka inwazyjnego, który przenika ścianę pęcherza. W takiej sytuacji właściwsze jest zastosowanie terapii ogólnej lub leczenia operacyjnego. Epirubicyna jest również skutecznie stosowana dopecherzowo w profilaktyce nawrotów nowotworów powierzchniowych pęcherza moczowego po zabiegu przezcewkowej resekcji.

W leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego zalecany jest następujący schemat dawkowania, korzystając z tabeli rozcieńczeń poniżej:

Przez 8 tygodni jeden wlew tygodniowo o stężeniu 50 mg/50 ml (rozcieńczony w soli fizjologicznej lub sterylnej wodzie destylowanej).

W przypadku stwierdzenia toksyczności miejscowej: zalecane jest zmniejszenie dawki do 30 mg/50 ml.

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

Profilaktyka: 4 razy na tydzień podanie 50 mg/50 ml, a następnie raz na miesiąc ta sama dawka przez 11 miesięcy.

### **TABELA ROZCIĘCZEŃ ROZTWORÓW DLA WLEWÓW DOPECHERZOWYCH**

Wymagana dawka epirubicyny	Objętość roztworu epirubicyny do wstrzyknięć 2 mg/ml	Objętość rozcieńczalnika – sterylnej wody do wstrzykiwań lub 0,9% sterylnego roztworu soli fizjologicznej	Całkowita objętość wlewki dopecherzowej
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Roztwór powinien być utrzymany w pęcherzu przez 1 - 2 godzin. W celu uniknięcia rozcieńczenia roztworu przez moczu, pacjent powinien być poinformowany, aby powstrzymał się od przyjmowania jakichkolwiek płynów przez 12 godzin przed wlewem. W trakcie wlewu pacjent powinien być co jakiś czas obracany i poinformowany, że po zakończeniu wlewu powinien oddać mocz.

### **Instrukcje dotyczące podawania**

**Podawanie dożylnie.** Epirubicyna powinna być podana do przewodu, przez który swobodnie przepływa dożylna infuzja (0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy). Jeśli konieczne jest przygotowanie roztworu do infuzji, roztwór powinien być przygotowywany przez wyszkolony personel w aseptycznych warunkach.

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno zostać przeprowadzone w specjalnie do tego przeznaczonym sterylnym pomieszczeniu.

Personel pracujący z produktem leczniczym Epirubicin Kabi jest zobowiązany do noszenia ochronnych rękawiczek, okularów i masek.

Produkt leczniczy Epirubicin Kabi nie zawiera środków konserwujących i dlatego przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi środków cytostatycznych. Patrz także „Usuwanie”.

Dezaktywację rozlanego lub wyciekającego produktu leczniczego można uzyskać stosując 1% roztwór podchlorynu sodu lub po prostu za pomocą roztworu buforu fosforanowego (pH>8) do chwili odbarwienia roztworu. Wszystkie materiały stosowane do czyszczenia usuwa się zgodnie z punktem „Usuwanie”.

Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu ze środkami cytostatycznymi.

Wydaliny i wymiociny powinny być usunięte z należytą starannością.

Uszkodzona fiolka musi być traktowana z zachowaniem tych samych środków ostrożności i musi być traktowana jako odpad skażony. Odpad skażony musi być przechowywany w odpowiednio, specjalnie oznakowanych pojemnikach na odpadki. Patrz „Usuwanie”.

### **Usuwanie**

Niezużyty produkt leczniczy, wszystkie materiały użyte w trakcie przygotowania lub podania, lub inaczej wchodzące w kontakt z epirubicyną, muszą zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Epirubicin Kabi jest przeciwwskazany w przypadku:

- Nadwrażliwości na epirubicynę, inne antracykliny/antracenediony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nasilonego zahamowania czynności szpiku wywołanego przez wcześniejsze leczenie z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych lub radioterapii.
- Pacjentów leczonych maksymalnymi skumulowanymi dawkami innych antracyklin, takich jak doksorubicyna lub daunorubicyna.
- Obecnych lub przebytych zaburzeń pracy serca (w tym niewydolność mięśnia sercowego IV stopnia wg klasyfikacji NYHA (ang. New York Heart Association), ostry zawał mięśnia sercowego oraz przebyty zawał mięśnia sercowego skutkujący niewydolnością mięśnia sercowego III lub IV stopnia, ostre choroby zapalne serca, zaburzenia rytmu serca z poważnymi konsekwencjami hemodynamicznymi).
- Ostrego zakażenia ogólnego.
- Ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

- Ostrego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła, przełyku oraz żołądka i jelit.
- Karmienia piersią (patrz także punkt 4.6).

Dopęcherzowe podawanie epirubicyny jest przeciwwskazane w przypadku:

- Zakażeń układu moczowego
- Nowotworów inwazyjnych penetrujących ścianę pęcherza moczowego
- Problemów z cewnikowaniem
- Zapalenia pęcherza moczowego
- Dużej ilości moczu zalegającego w pęcherzu moczowym
- Obkurzonego pęcherza moczowego.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Epirubicin Kabi powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanych lekarzy, posiadających doświadczenie w terapii antyblastycznej i cytotoksycznej.

Leczenie powinno odbywać się w ośrodkach, w których personel ma doświadczenie w tego typu terapiach. Wszelkie środki diagnostyczne i terapeutyczne powinny być dostępne celem przeprowadzenia terapii i leczenia potencjalnych powikłań związanych z zaburzeniami czynności szpiku, zwłaszcza wywołanych stosowaniem dużych dawek epirubicyny.

Epirubicyna nie może być podawana podskórnie lub domięśniowo. Wnacznienie epirubicyny z żyły w trakcie wstrzyknięcia może spowodować ciężkie uszkodzenie tkanek, a nawet martwicę. Wstrzyknięcie produktu leczniczego do małych naczyń lub wielokrotne wstrzyknięcie do tej samej żyły może spowodować stwardnienie żyły. W przypadku wystąpienia wynacznienia, należy przerwać podawanie produktu leczniczego i podać go do innej żyły. Z różnymi wynikami stosowano miejscowe kortykosteroidy pojedynczo lub w skojarzeniu z roztworem wodorowęglanu sodu (8,4%) i miejscowym zastosowaniem dimetylosulfotlenku i opatrunku. Jeśli to konieczne należy skonsultować się z chirurgiem plastycznym.

Przed rozpoczęciem stosowania epirubicyny należy uważnie monitorować różne parametry laboratoryjne, a także czynność serca.

Jeśli epirubicyna podawana jest w ciągłej infuzji, powinno się to odbywać poprzez cewnik do żyły centralnej. Nudności, wymioty i zapalenie błony śluzowej są często bardzo ciężkie: niezbędne jest podanie odpowiedniego leku.

W trakcie każdego cyklu terapii epirubicyną pacjenci muszą być dokładnie i często monitorowani. Zarówno przed, jak i w trakcie każdego cyklu terapii należy dokładnie ocenić liczbę czerwonych i białych krwinek, neutrofilii oraz płytek krwi. Leukopenia i neutropenia, które występują podczas stosowania zarówno standardowych jak i dużych dawek produktu leczniczego są zwykle przemijające i osiągają maksymalne natężenie między 10 a 14-tym dniem terapii, a powrót do wartości normalnych następuje do 21 dnia terapii; leukopenia i neutropenia zwykle bardziej nasilają się przy stosowaniu dużych dawek. Anemia i trombocytopenia również są przemijające i występują zgodnie z tym samym schematem. Nawet po zastosowaniu dużych dawek epirubicyny, u niewielkiej liczby pacjentów występuje trombocytopenia (<100 000 płytek/mm<sup>3</sup>).

Pacjenci, zanim rozpoczną leczenie epirubicyną, muszą wyleczyć ciężkie zapalenie błon śluzowych żołądka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Epirubicyna jest wydalana głównie przez wątrobę. Dlatego też, konieczne jest ocenienie czynności wątroby (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, bilirubina) przed i ponownie podczas leczenia. U pacjentów ze zwiększonym poziomem bilirubiny lub zwiększoną aktywnością AspAT, klirens epirubicyny może być opóźniony, co z kolei może prowadzić do wzrostu ogólnej toksyczności. U tych pacjentów, zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ostrymi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni stosować epirubicyny (patrz także punkt 4.3).

U pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek należy regularnie monitorować poziom kreatyniny w surowicy przed i podczas leczenia. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy ( $>450 \mu\text{mol/l}$ ) zaleca się zmniejszenie dawki (patrz także punkt 4.2).

Może wystąpić niewydolność serca, w szczególności u pacjentów, którym podano skumulowaną dawkę  $900 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  lub mniejszą skumulowaną dawkę u pacjentów po naświetlaniu okolicy śródpiersia. Stwierdzono, że stosując skumulowaną dawkę  $<900 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  kardiotoxyczność występuje rzadko. Jednakże, w trakcie leczenia, czynność serca musi być uważnie monitorowana, aby zminimalizować ryzyko niewydolności serca występującej w trakcie stosowania innych antracyklin. W przypadku wystąpienia niewydolności serca należy przerwać podawanie epirubicyny. Wcześniejsza terapia antracyklinami takimi jak doksorubicyna lub daunorubicyna lub pochodnymi antracenedionu, powinna być brana pod uwagę w ustalaniu całkowitej dawki epirubicyny. Pacjenci w podeszłym wieku, dzieci i pacjenci z chorobami serca w wywiadzie, znajdują się w grupie o zwiększonym ryzyku kardiotoxyczności.

Ustalając maksymalną skumulowaną dawkę epirubicyny, należy wziąć pod uwagę wszystkie jednocześnie stosowane leki o potencjalnie kardiotoxycznym działaniu. W trakcie stosowania zarówno standardowych jak i wysokich dawek epirubicyny, można przekroczyć skumulowaną dawkę  $900 - 1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  jedynie z zachowaniem największej ostrożności. W trakcie stosowania wyższych dawek, ryzyko nieodwracalnej zastoinowej niewydolności serca znacząco wzrasta.

Zaleca się przeprowadzenie badania EKG przed i po każdym cyklu terapii. Zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie lub odwrócenie załamka T, obniżenie odcinka ST lub wystąpienie arytmii, zwykle przemijające i odwracalne, nie muszą być uznawane za wskazanie do przerwania leczenia. Stwierdzono, że stosując dawkę skumulowaną  $<900 \text{ mg/m}^2$ , kardiotoxyczność występuje rzadko. Jednakże, podczas leczenia, czynność serca musi być uważnie monitorowana, aby zminimalizować ryzyko niewydolności serca występującej w trakcie stosowania innych antracyklin. W przypadku wystąpienia niewydolności serca należy przerwać podawanie epirubicyny.

Kardiomiopatia spowodowana stosowaniem antracyklin związana jest z utrzymującym się obniżeniem amplitudy zespołu QRS, wydłużeniem poza granice normy przerwy skurczowej (PEP/LVEF) oraz zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory. Wczesne kliniczne zdiagnozowanie niewydolności serca wywołanej przez środki cytostatyczne, wydaje się być niezbędne do efektywnego leczenia naporstnicą, środkami moczopędnymi, lekami rozszerzającymi naczynia obwodowe, dietą o niskiej zawartości sodu i odpowiednim odpoczynkiem w łóżku.

Monitorowanie czynności serca u pacjentów przyjmujących epirubicynę jest szczególnie istotne i dlatego zaleca się ocenę czynności serca technikami nieinwazyjnymi takimi jak EKG. Zmiany w elektrokardiogramie (EKG) mogą wskazywać na wystąpienie kardiomiopatii spowodowanej przez stosowanie antracyklin, jednakże badanie to nie jest czułą ani swoistą metodą kontroli kardiotoxycznego działania antracyklin. Ryzyko ciężkiego zaburzenia czynności serca może być zmniejszone dzięki regularnemu monitorowaniu frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w trakcie terapii, oraz natychmiastowemu przerwaniu stosowania epirubicyny w przypadku pierwszych oznak zaburzenia czynności serca. Zalecaną metodą okresowego badania czynności serca jest ocena LVEF metodą kardiografii izotopowej (MUGA) lub echokardiografii (ECHO). Zaleca się przeprowadzenie wyjściowej oceny czynności serca badaniem EKG oraz metodą MUGA lub ECHO, w szczególności u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kardiotoxyczności. Badanie LVEF metodą MUGA lub ECHO należy powtarzać, szczególnie u pacjentów leczonych wysokimi, skumulowanymi dawkami antracyklin. W trakcie obserwacji należy stosować tę samą metodę badania. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka należy monitorować czynność serca szczególnie uważnie, zwłaszcza przed rozpoczęciem stosowania antracyklin lub antracenedionu.

Niewydolność serca może wystąpić kilka tygodni po zakończeniu stosowania epirubicyny, a specjalistyczne leczenie może nie przynosić spodziewanych efektów. Potencjalne ryzyko kardiotoxyczności może być zwiększone u pacjentów, którzy wcześniej lub równolegle z leczeniem epirubicyną poddawani są radioterapii okołosercowej części śródpiersia i (lub) stosują leki o potencjalnym działaniu kardiotoxycznym (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, epirubicyna może spowodować hiperurykemię, wywołaną gwałtownym rozpadem komórek nowotworowych. Dlatego też, należy kontrolować poziom kwasu moczowego we krwi, aby w porę rozpoznać i prawidłowo leczyć to zjawisko. Nawadnianie, alkalizacja moczu i profilaktyczne stosowanie allopurinolu w celu uniknięcia hiperurykemii może zmniejszyć możliwe powikłania zespołu rozpadu guza.

Epirubicyna może barwić mocz na czerwono przez 1 do 2 dni po podaniu.

Zarówno kobiety jak i mężczyźni muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas, i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyźni, którzy pragną spłodzić dziecko powinni zostać poinformowani o możliwości zamrożenia nasienia (patrz także punkt 4.6).

Ten produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu na ml roztworu do wstrzyknięcia lub infuzji. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie o niskiej zawartości sodu.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Obserwowano interakcje epirubicyny z cymetydyną, dekswerapamilem, deksrazoksanem, docetakselem, interferonem  $\alpha 2b$ , paklitakselem i chininą.

Dekswerapamil może zmieniać farmakokinetykę epirubicyny i prawdopodobnie zwiększać działanie hamujące czynność szpiku.

Wcześniejsze podawanie wysokich dawek (900 mg/m<sup>2</sup> pc. i 1200 mg/m<sup>2</sup> pc.) deksrazoksanu może zwiększać klirens układowy epirubicyny oraz powodować zmniejszenie AUC.

W jednym z badań zaobserwowano, że docetaksel może zwiększać stężenie metabolitów epirubicyny w osoczu, jeżeli zostanie podany bezpośrednio po epirubicynie.

Jednoczesne podanie interferonu  $\alpha 2b$  może powodować zarówno zmniejszenie końcowego okresu półtrwania jak i całkowitego klirensu epirubicyny.

Paklitaksel może wpływać na farmakokinetykę epirubicyny i jej metabolitu – epirubicynolu. Wykazano, iż paklitaksel podawany przed epirubicyną zwiększa stężenia epirubicyny w osoczu. Nie zaobserwowano żadnych zauważalnych zmian w stężeniu epirubicyny w osoczu, gdy paklitaksel podawano po epirubicynie. W przypadku skojarzonego podawania paklitakselu i epirubicyny zaleca się stosowanie drugiego schematu.

W trakcie jednego z badań zaobserwowano zwiększoną toksyczność hematologiczną, gdy paklitaksel podawany był przed epirubicyną w porównaniu z podaniem po epirubicynie.

W jednym z badań wykazano, że klirens paklitakselu jest zmniejszony przez epirubicynę.

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

Cymetydyna w dawce 400 mg dwa razy na dobę, podawana przed epirubicyną w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie powoduje zwiększenie AUC epirubicyny o 50% oraz zwiększenie AUC epirubicynolu o 41% (końcowe  $p < 0,05$ ). AUC aglikonu 7-deoksy-doksorubicynolu oraz przepływ krwi przez wątrobę nie były zmniejszone, tak więc efektu nie można tłumaczyć zmniejszeniem aktywności cytochromu P-450.

Epirubicyna stosowana w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi może powodować mielotoksyczność.

Musi być wzięta pod uwagę możliwość wystąpienia nasilonych zaburzeń hematopoezy, gdy rozważa się wcześniejsze stosowanie leków wpływających na czynność szpiku (cytostatyków, sulfonamidów, chloramfenikolu, difenylhydantoiny, pochodnych amidopiryny, leków przeciwko retrowirusom).

Kardiotoksyczność epirubicyny jest zwiększona przez stosowanie określonej radioterapii, a także przez wcześniejsze lub skojarzone stosowanie innych pochodnych antracykliny (np. mitomycyna – C, dakarbazyna, daktynomycyna i prawdopodobnie cyklofosfamid) lub innych środków kardiotoksycznych (np. 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, cisplatyna, taksany). Epirubicyna może zwiększyć efekt naświetlania okolicy śródpiersia.

Produkty lecznicze, które zwiększają aktywność enzymów cytochromu P-450 (takie jak ryfampicyna, barbiturany) mogą zwiększyć metabolizm epirubicyny, co spowoduje obniżenie jej skuteczności.

Jeśli epirubicyna stosowana jest w skojarzeniu z lekami mogącymi powodować niewydolność serca, takimi jak blokery kanału wapniowego, należy monitorować czynność serca przez cały okres leczenia.

Epirubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie; jednoczesne stosowanie leków, które wpływają na czynność wątroby, może także wpływać na metabolizm lub farmakokinetykę epirubicyny, a przez to na jej działanie i (lub) toksyczność.

Nie jest zalecane stosowanie tego produktu leczniczego razem z żywymi, atenuowanymi szczepionkami, z powodu ryzyka wystąpienia potencjalnie śmiertelnej choroby układowej. Ryzyko jest większe u pacjentów, u których układ odpornościowy jest osłabiony przez chorobę podstawową.

Stosować inaktywowaną szczepionkę, jeżeli istnieje (poliomyelitis).

Skojarzone stosowanie z cyklosporyną może spowodować nadmierną immunosupresję.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### Płodność

Epirubicyna może mieć właściwości genotoksyczne. Dlatego, mężczyźni leczeni epirubicyną nie powinni płodzić dzieci podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ponadto powinni poprosić o konsultację w sprawie przechowania nasienia zebranego przed rozpoczęciem leczenia z powodu możliwości wystąpienia niepłodności spowodowanej stosowaniem epirubicyny.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia epirubicyną. Kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

##### Ciąża

Epirubicyna jest potencjalnie teratogenna i podana kobietom w ciąży może spowodować poronienie, embriotoksyczność i śmierć płodu. W czasie ciąży, w szczególności w pierwszym tryestrze, leki cytostatyczne powinny być podawane tylko w uzasadnionych wskazaniach i kiedy potencjalna korzyść dla matki przeważa nad możliwymi działaniami niepożądanym na rozrodczość. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być w pełni poinformowane o możliwych zagrożeniach dla płodu, jeśli zajdą w ciążę w trakcie przyjmowania epirubicyny, a także konieczności stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych podczas leczenia epirubicyną.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epirubicyna jest wydzielana do mleka matek karmiących. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia epirubicyną.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie zgłaszano szczególnych działań niepożądanych związanych z wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu. Epirubicyna może powodować epizody nudności i wymiotów, które niekiedy mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następujących kryteriów:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Stosowanie epirubicyny często wywołuje działania niepożądane, niektóre są ciężkie. Dlatego też, niezbędna jest uważna obserwacja pacjenta. Na częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych wpływa częstotliwość podawania i dawka produktu leczniczego. Zmniejszenie czynności szpiku kostnego (zwykle o charakterze przemijającym) i kardiotoksyczność są ostrymi działaniami niepożądanymi, ograniczającymi dawkę.

Badania diagnostyczne

Rzadko: Zgłaszano zwiększoną aktywność aminotransferazy.

Zaburzenia serca:

Rzadko: Kardiotoksyczność (zmiany w zapisie EKG, tachykardia, arytmia (spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST)), kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca (duszność, obrzęk, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, galopujący rytm serca), częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi (patrz punkt 4.4).

Ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca wzrasta wraz z całkowitą skumulowaną dawką epirubicyny i wcześniejszym leczeniem antracyklinami, takimi jak doksorubicyna, daunorubicyna lub pochodnymi antracenu.

U pacjentów w podeszłym wieku i u dzieci istnieje zwiększone ryzyko rozwoju kardiomiopatii. U pacjentów z chorobami serca w wywiadzie istnieje większe ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Pacjenci muszą być uważnie obserwowani i w przypadku pojawienia się pierwszych objawów niewydolności serca powinni zostać poddani standardowemu leczeniu (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku (leukopenia, granulocytopenia, neutropenia, neutropenia z gorączką, anemia). Mogą występować krwotoki i niedotlenienie tkanek (jako wynik zahamowania czynności szpiku). Duże dawki epirubicyny stosowano bezpiecznie u dużej liczby wcześniej nieleczonych pacjentów z różnymi guzami litymi i powodowały one występowanie działań niepożądanych, które nie różniły się od tych, zaobserwowanych u pacjentów leczonych dawkami standardowymi, z wyjątkiem przejściowej ciężkiej neutropenii ( $< 500$  neutrofilii/mm<sup>3</sup> przez okres  $< 7$  dni), występującej u większości pacjentów. Tylko kilku pacjentów wymagało hospitalizacji i leczenia podtrzymującego z powodu ciężkich powikłań infekcyjnych po stosowaniu dużych dawek.

Często: Trombocytopenia.

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

**Często:** 5-10 dni po rozpoczęciu leczenia może wystąpić zapalenie śluzówki, zwykle z zapaleniem jamy ustnej, któremu towarzyszą bolesne nadżerki pojawiające się po obu stronach języka i na podjęzykowej błonie śluzowej. Często w ciągu pierwszych 24 godzin pojawiają się nudności i wymioty (u prawie wszystkich pacjentów), a także biegunka, co może doprowadzić do odwodnienia, anoreksji, utraty apetytu i bólu brzucha.

**Rzadko:** Zapalenie przełyku. Wystąpiło także przebarwienie błony śluzowej jamy ustnej.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

**Bardzo często:** Chromaturia (czerwone zabarwienie moczu). Proteinurię zgłaszano u pacjentów leczonych dużymi dawkami.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

**Bardzo często:** Łysienie, zwykle odwracalne, występuje u 60-90% pacjentów. Towarzyszy temu zanik wzrostu brody na twarzy u mężczyzn.

**Często:** Uderzenia gorąca, wynaczynienie może doprowadzić do ciężkiego cellulitisu, tworzenia się pęcherzy, a także miejscowej martwicy tkanek, która wymaga interwencji chirurgicznej (łącznie z przeszczepem skóry). Ryzyko może zostać zmniejszone dzięki zastosowaniu prawidłowej metody podawania (szybki wlew).

**Niezbyt często:** Przebarwienie skóry i paznokci. Zaczerwienienie skóry.

**Rzadko:** Pokrzywka.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

**Częstość nie znana:** gorączka, zakażenia, zapalenie płuc, sepsa i wstrząs septyczny mogą wystąpić w wyniku zahamowania czynności szpiku.

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:

**Często:** Chemiczne zapalenia pęcherza moczowego, w niektórych przypadkach krwotoczne, po podaniu dopęcherzowym.

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

**Rzadko:** Wtórna ostra białaczka szpikowa z lub bez okresu przedleukemicznego u pacjentów, którzy byli leczeni epirubicyną w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA. Ta postać białaczki ma krótki (1-3 lata) okres latencji.

#### Zaburzenia naczyniowe:

**Często:** Zaczerwienienie wokół żyły, do której podawany jest lek; ból miejscowy. Miejscowe zapalenie żyły; stwardnienie ścian żyły.

**Niezbyt często:** Zakrzepowe zapalenie żył.

**Częstość nie znana:** Wystąpiły przypadki zakrzepicy (łącznie z zatorem płuc (w pojedynczych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym)).

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

**Często:** Przy podawaniu dopęcherzowym mogą wystąpić miejscowe reakcje (chemiczne zapalenie pęcherza moczowego, czasem krwotoczne).

**Niezbyt często:** Ból głowy.

**Rzadko:** Gorączka, dreszcze, zawroty głowy, hiperurykemia (jako skutek szybkiego rozpadu komórek nowotworowych). Zgłaszano również hipertermię, apatię i osłabienie.

#### Zaburzenia układu immunologicznego:

**Często:** Reakcje alergiczne po podaniu dopęcherzowym.

Niezbyt często: Nadwrażliwość na światło lub nadwrażliwość w przypadku radioterapii (efekt „dawki zapamiętanej”).  
Rzadko: Anafilaksja (reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne z lub bez wstrząsu, w tym wysypka skórna, świąd, gorączka i dreszcze).

Zaburzenia układu nerwowego:  
Ból głowy, zawroty głowy i neuropatia obwodowa (przy stosowaniu dużych dawek).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:  
Rzadko: Brak menstruacji, brak plemników w nasieniu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze bardzo duże dawki epirubicyny mogą powodować ostre zwyrodnienie mięśnia sercowego w ciągu 24 godzin oraz ciężkie zahamowanie czynności szpiku w ciągu 10-14 dni. Leczenie powinno mieć na celu wspieranie pacjenta w tym okresie i powinno obejmować takie działania jak transfuzje krwi i izolacja pacjenta. Stwierdzono występowanie opóźnionej niewydolności serca do 6 miesięcy po przedawkowaniu antracyklin. Pacjent powinien być uważnie obserwowany, w przypadku oznak niewydolności serca należy zastosować standardowe postępowanie. Epirubicyna nie jest usuwana w czasie dializy.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe – antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, kod ATC: L01D B03

Mechanizm działania epirubicyny związany jest z jej zdolnością do wiązania się z DNA. Badania hodowli komórkowych wykazały, że produkt leczniczy szybko przenika do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę. Udowodniono szerokie spektrum działania epirubicyny w nowotworach eksperymentalnych, w tym białaczkach L1210 i P388, w mięsakiach SA180 (formy lite i wysiękowe), w czerniaku B16, w raku piersi; w raku płuc Lewisa i guzach okrężnicy 38. Wykazano także działanie produktu leczniczego na ludzkie guzy przeszczepione myszom atymicznym (czerniak, rak piersi, płuc, prostaty i jajnika).

#### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U chorych z prawidłową czynnością wątroby i nerek, po podaniu dożylnym 60 mg/m<sup>2</sup> pc. do 150 mg/m<sup>2</sup> pc. produktu leczniczego, następuje trójfazowa eliminacja leku z surowicy, bardzo szybka w fazie początkowej; wolna w fazie końcowej. Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin. Dawki te mieszczą się w zakresie farmakokinetyki liniowej, zarówno odnośnie wartości klirensu osocza jak i szlaku metabolicznego.

W trakcie badań farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem *in-situ* pęcherza moczowego, stężenie epirubicyny w osoczu po podaniu dopęcherzowym było zwykle niskie (<10 ng/ml). Dlatego zakłada się brak mającego znaczenie wchłaniania ogólnoustrojowego. U pacjentów z uszkodzeniami błony śluzowej pęcherza moczowego (np. na skutek guza, zapalenia pęcherza, zabiegów chirurgicznych) należy spodziewać się zwiększonego nasilenia wchłaniania ogólnoustrojowego.

#### *Biotransformacja*

Głównymi metabolitami, które zostały zidentyfikowane, są epirubicynol (13-OH-epirubicyna) i glukuronidy epirubicyny i epirubicynolu. 4'-O-glukuronidacja odróżnia epirubicynę od doksorubicyny i może odpowiadać za szybszą eliminację epirubicyny i jej zmniejszoną toksyczność.

Stężenie w osoczu głównego metabolitu, pochodnej 13-OH (epirubicynol) jest niższe i jest prawie równe stężeniu niezmienionego produktu leczniczego.

#### *Wydalanie*

Epirubicyna wydalana jest głównie przez wątrobę; wysokie wartości klirensu osocza (0,9 l/min.) wskazują, że wolne wydalenie spowodowane jest nasiloną dystrybucją produktu leczniczego do tkanek.

Około 9 do 10% podanej dawki produktu leczniczego jest wydalane z moczem w ciągu 48 godzin. Wydalenie z żółcią jest główną drogą wydalania; około 40 % podanej dawki produktu leczniczego wykrywa się w żółci w ciągu 72 godzin. Zaburzenia czynności wątroby powodują wyższy poziom w osoczu, co wymaga zmniejszenia dawki.

Produkt leczniczy nie przenika przez barierę krew-mózg.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Narządami docelowymi u szczurów, królików i psów, po wielokrotnym podaniu epirubicyny, był układ krwiotwórczy, przewód pokarmowy, nerki, wątroba i narządy rozrodcze. U tych badanych gatunków, epirubicyna również wykazywała działanie kardiotoksyczne.

Epirubicyna, tak jak inne antracykliny, wykazywała działanie mutagenne, genotoksyczne, embriotoksyczne i rakotwórcze u szczurów.

Nie stwierdzono wad rozwojowych u szczurów i królików, jednak tak jak w przypadku innych antracyklin i leków cytotoksycznych, epirubicynę należy uważać za produkt leczniczy o potencjalnym działaniu teratogennym.

Przed/po porodowe badania u szczurów wykazały skutki uboczne u potomstwa, przy stosowaniu dawek klinicznych.

Nie wiadomo czy epirubicyna przenika do mleka matek karmiących.

Badania na zwierzętach wykazały, że epirubicyna ma korzystniejszy wskaźnik terapeutyczny i niższą kardiotoksyczność i toksyczność układową niż doksorubicyna.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas solny 36% (do dostosowania pH)

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie zaleca się mieszania produktu leczniczego Epirubicin Kabi z innymi produktami leczniczymi. Jednakże, epirubicyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Należy unikać kontaktu z roztworami o zasadowym pH z uwagi na hydrolizę produktu leczniczego. Epirubicyna nie powinna być mieszana z heparyną z powodu niezgodności chemicznej powodującej wytrącanie.

### **6.3 Okres ważności**

Zamknięte opakowanie: 18 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu: fiolki są do jednorazowego zastosowania, a wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego należy usunąć. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy niezwłocznie użyć bezpośrednio po pierwszym przekłuciu gumowego korka. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, wówczas odpowiedzialność za czas przechowywania i warunki ponosi użytkownik.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie roztworu do wstrzykiwań w lodówce może powodować przejście produktu leczniczego w postać żelu. Żel powraca do postaci lekko kleistej, a następnie do postaci roztworu po dwóch do maksymalnie czterech godzinach w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C).

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przejrzysta, bezbarwna fiolka o pojemności 25 ml i 100 ml ze szkła odlewane (typu I) z korkiem z gumy chlorobutylowej pokrytej fluoropolimerem, aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

**Podawanie dożylnie.** Epirubicyna powinna być podana do przewodu, przez który swobodnie przepływa dożylna infuzja (0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy).

Jeśli konieczne jest przygotowanie roztworu do infuzji, powinien być on przygotowywany przez wyszkolony personel w aseptycznych warunkach.

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno zostać przeprowadzone w specjalnie do tego przeznaczonym sterylnym pomieszczeniu.

Personel pracujący z produktem leczniczym Epirubicin Kabi jest zobowiązany do noszenia ochronnych rękawiczek, okularów i masek.

Produkt leczniczy Epirubicin Kabi nie zawiera środków konserwujących i dlatego przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi środków cytostatycznych. Patrz także „Usuwanie”.

Dezaktywację rozlanego lub wyciekającego produktu leczniczego można uzyskać stosując 1% roztwór podchlorynu sodu lub po prostu za pomocą roztworu buforu fosforanowego (pH>8) do chwili odbarwienia roztworu. Wszystkie materiały stosowane do czyszczenia usuwa się zgodnie z punktem „Usuwanie”.

Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu ze środkami cytostatycznymi.

Wydaliny i wymiociny powinny być usunięte z należytą starannością.

Uszkodzona fiolka musi być traktowana z zachowaniem tych samych środków ostrożności i musi być traktowana jako odpad skażony. Odpad skażony musi być przechowywany w odpowiednio, specjalnie oznakowanych pojemnikach na odpadki. Patrz „Usuwanie”.

#### Usuwanie

Niezużyty produkt leczniczy, wszystkie materiały użyte w trakcie przygotowania lub podania, lub inaczej wchodzące w kontakt z epirubicyną, muszą zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fresenius Kabi Oncology Plc.  
Lion Court, Farnham Road  
Bordon, Hampshire GU35 0NF  
Wielka Brytania

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA (-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16728

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

28.01.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.01.2010 r.