

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Episindan; 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2 mg chlorowodoru epirubicyny (*Epirubicini hydrochloridum*).

Jedna fiolka 5 ml produktu leczniczego Episindan 2mg/ml zawiera 10 mg chlorowodoru epirubicyny, co odpowiada 9,35 mg epirubicyny.

Jedna fiolka 10 ml produktu leczniczego Episindan 2mg/ml zawiera 20 mg chlorowodoru epirubicyny, co odpowiada 18,7 mg epirubicyny.

Jedna fiolka 25 ml produktu leczniczego Episindan 2mg/ml zawiera 50 mg chlorowodoru epirubicyny, co odpowiada 46,75 mg epirubicyny.

Jedna fiolka 50 ml produktu leczniczego Episindan 2mg/ml zawiera 100 mg chlorowodoru epirubicyny, co odpowiada 93,5 mg epirubicyny.

Jedna fiolka 100 ml produktu leczniczego Episindan 2mg/ml zawiera 200 mg chlorowodoru epirubicyny, co odpowiada 187 mg epirubicyny.

Substancja pomocnicza: zawiera 3,54 mg/ml (0,154 mmola) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty roztwór koloru czerwonego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- raka piersi
- zaawansowanym stadium raka jajnika
- raka żołądka
- drobnokomórkowego raka płuc

Stwierdzono korzystne działanie epirubicyny podawanej dopęcherzowo w leczeniu:

- raka pęcherza brodawkowaty z nabłonka przejściowego
- raka *in-situ* pęcherza

- w profilaktyce nawrotów po resekcji przezcewkowej powierzchniowego raka pęcherza moczowego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Episindan przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego lub dopęcherzowego. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.

Podanie dożylne

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Episindan przez cewnik we wlewie dożylnym kroplowym soli fizjologicznej, po uprzednim sprawdzeniu, że igła jest prawidłowo umieszczona w żyłę. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wynacznienia leku (patrz punkt 4.4). W przypadku wynacznienia, wlew należy natychmiast przerwać.

Dawki standardowe

W przypadku podawania epirubicyny w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała. Chlorowoderek epirubicyny powinien być podawany dożylnie przez okres 3 do 5 minut. Dawkę należy powtarzać w odstępach 21 dniowych w zależności od stanu czynnościowego szpiku.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności, w tym ciężkiej neutropenii/gorączki neutropenicznej oraz trombocytopenii (które utrzymują się do dnia 21.), należy rozważyć modyfikację kolejnej dawki lub jej późniejsze podanie.

Duże dawki

W monoterapii raka płuc duże dawki chlorowodoru epirubicyny powinny być podawane według następującego schematu:

- Rak drobnokomórkowy płuc (poprzednio nieleczony): 120 mg/m² w dniu 1., co 3 tygodnie.

W trakcie stosowania dużych dawek chlorowodoru epirubicyny może być podawany w dożylnym bolusie przez 3 do 5 minut lub we wlewie trwającym do 30 minut.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym raka piersi we wczesnym stadium z przerzutami do węzłów chłonnych zaleca się dożylne podawanie chlorowodoru epirubicyny w dawce od 100 mg/m² (jako pojedyncza dawka w dniu 1) do 120 mg/m² (w dwóch dawkach podzielonych w dniu 1. i 8.) co 3-4 tygodnie, w połączeniu z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem podawanymi dożylnie oraz tamoksyfenem podawanym doustnie.

Podawanie mniejszych dawek (60-75 mg/m² w leczeniu standardowym oraz 105-120 mg/m² w leczeniu dużymi dawkami) jest zalecane u pacjentów w zahamowaniu czynności szpiku spowodowanym wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, wiekiem lub nowotworowym naciekiem szpiku. Całkowita dawka przewidziana na cykl może być podzielona i podawana w kolejnych 2-3 dniach.

Poniżej wymienione dawki chlorowodoru epirubicyny są powszechnie stosowane w monoterapii i terapii skojarzonej różnych nowotworów:

Wskazanie	Dawka chlorowodoru epirubicyny (mg/m ² pc.) ^a	
	Monoterapia	Terapia skojarzona
Zaawansowany rak jajnika	60-90	50-100
Rak żołądka	60-90	50
Rak drobnokomórkowy płuc	120	120
Rak pęcherza moczowego	50 mg/50 ml lub 80 mg/50 ml	

	(rak <i>in situ</i>) Profilaktyka: 50 mg/50 ml tygodniowo przez 4 tygodnie, następnie co miesiąc przez 11 miesięcy	
--	---	--

^a Dawki zwykle podawane w dniu 1. lub dniu 1., 2. i 3. w odstępach 21-dniowych

Terapia skojarzona

W przypadku stosowania chlorowodorku epirubicyny w połączeniu z innymi lekami cytotoksycznymi, jego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Zwykle stosowane dawki wymienione są w powyższej tabeli.

Zaburzenia czynności wątroby

Główną drogą eliminacji 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:

SGOT [*])	Redukcja dawki
2-5 x GGN	o 50%
>5 x GGN	o 75%

^{*}) aminotransferaza glutaminowo-szczawianowa surowicy

Zaburzenia czynności nerek

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

Podanie dopecherzowe

Chlorowodorek epirubicyny może być stosowany dopecherzowo w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego i raka *in situ*. Epirubicyny nie należy podawać dopecherzowo w leczeniu raka inwazyjnego, w takich przypadkach bardziej właściwe jest zastosowanie terapii ogólnej lub leczenia chirurgicznego (patrz punkt 4.3). Chlorowodorek epirubicyny może być także skutecznie stosowany w profilaktyce nawrotów po zabiegu przezcewkowej resekcji nowotworów powierzchniowych pęcherza moczowego.

W leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego zalecany jest następujący schemat dawkowania, przy zastosowaniu poniższej tabeli rozcieńczeń:

Przez 8 tygodni jeden wlew tygodniowo o stężeniu 50 mg/50 ml (rozcieńczonych w soli fizjologicznej lub sterylnej wodzie destylowanej). W przypadku wystąpienia objawów toksyczności miejscowej: zaleca się zmniejszenie dawki do 30 mg/50 ml.

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

Profilaktyka: przez 4 tygodnie jeden wlew tygodniowo dawki 50 mg/50 ml, następnie 1 wlew w tej samej dawce miesięcznie przez 11 miesięcy.

TABELA ROZCIĘCZEŃ ROZTWORÓW DLA WLEWÓW DOPECHERZOWYCH

Wymagana dawka chlorowodorku epirubicyny	Objętość roztworu do iniekcji chlorowodorku epirubicyny	Objętość rozcieńczalnika - sterylnej wody do iniekcji lub 0,9%	Całkowita objętość wlewki dopecherzowej
---	--	---	--

	2 mg/ml	sterylnego roztworu soli fizjologicznej	
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 utrzymywać w pęcherzu przez 1-2 godziny. Aby uniknąć niepotrzebnego rozcieńczania roztworu przez mocz, należy poinformować pacjenta, aby powstrzymał się od spożywania jakichkolwiek płynów przez 12 godzin przed wlewką. W czasie utrzymywania wlewu w pęcherzu pacjent powinien okresowo zmieniać pozycję ciała, a po upływie czasu przeznaczonego na wlew powinien oddać mocz.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Episindan jest przeciwwskazany:

- W przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- U pacjentów z nasilonym zahamowaniem czynności szpiku w wyniku wcześniejszego stosowania innych leków przeciwnowotworowych lub radioterapii.
- U pacjentów leczonych maksymalnymi skumulowanymi dawkami innych antracyklin, takich jak doksorubicyna lub daunorubicyna.
- U pacjentów z obecnym lub przebyłym zaburzeniem pracy serca (w tym niewydolnością mięśnia sercowego IV stopnia wg klasyfikacji NYHA (ang. New York Heart Association), ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz przebyłym zawałem mięśnia sercowego skutkującym niewydolnością mięśnia sercowego III lub IV stopnia wg klasyfikacji NYHA, ostrymi chorobami zapalnymi serca, zaburzeniami rytmu serca z poważnymi następstwami hemodynamicznymi).
- U pacjentów z ostrymi uogólnionymi zakażeniami.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- U pacjentów z ostrymi zapaleniami śluzówki jamy ustnej, gardła, przełyku oraz żołądka i jelit.
- W okresie karmienia piersią.

Produkt leczniczy Episindan jest przeciwwskazany do podawania dopęcherzowego w przypadku:

- Zakażeń układu moczowego.
- Nowotworów inwazyjnych penetrujących ścianę pęcherza moczowego.
- Problemów z cewnikowaniem.
- Stanu zapalnego pęcherza moczowego
- Znacznej objętości moczu zalegającego w pęcherzu moczowym.
- Obkurzonego pęcherza moczowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Episindan należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza specjalisty, posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Wszelkie środki diagnostyczne i terapeutyczne powinny być dostępne celem przeprowadzenia terapii i leczenia możliwych powikłań związanych z zaburzeniami czynności szpiku, zwłaszcza wywołanych stosowaniem dużych dawek epirubicyny.

Epirubicyna może mieć działanie genotoksyczne. Należy poinformować pacjentów płci męskiej, aby powstrzymali się od stosunków płciowych mających na celu prokreację w trakcie leczenia oraz w okresie 6 miesięcy od jego zakończenia oraz zasięgnęli opinii w sprawie zabezpieczenia nasienia przed leczeniem z powodu ryzyka wystąpienia niepłodności po leczeniu epirubicyną.

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia epirubicyną. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Wynacznienie epirubicyny w trakcie podawania może powodować ciężkie uszkodzenie tkanek i martwicę. Podanie leku do małych naczyń lub wielokrotne podawanie do tej samej żyły może powodować stwardnienie naczynia żylnego.

Przed rozpoczęciem stosowania epirubicyny należy uważnie monitorować różne parametry laboratoryjne oraz czynność serca.

Należy dokładnie monitorować liczbę czerwonych i białych krwinek, neutrofilów oraz płytek krwi, zarówno przed, jak i w trakcie każdego kursu terapii. Leukopenia i neutropenia występująca w trakcie stosowania standardowych i wysokich dawek leku jest zwykle przejściowa i osiąga maksymalne natężenie między 10. a 14. dniem terapii, a powrót do wartości prawidłowych powinien nastąpić do 21 dnia terapii. Leukopenia i neutropenia są zwykle bardziej nasilone przy stosowaniu dużych dawek. Trombocytopenia ($<100\,000$ płytek/ mm^3) występuje u niewielkiej liczby pacjentów, nawet po stosowaniu dużych dawek epirubicyny.

Leczenie epirubicyną można rozpocząć dopiero po wyleczeniu ciężkiego zapalenia błon śluzowych, w tym błony śluzowej jamy ustnej.

Ustalając maksymalną skumulowaną dawkę epirubicyny, należy wziąć pod uwagę wszystkie jednocześnie stosowane leki o potencjalnie kardi toksycznym działaniu. Stosując zarówno standardowe, jak i wysokie dawki epirubicyny, można przekroczyć skumulowaną dawkę 900-1000 mg/m^2 wyłącznie z zachowaniem najwyższej ostrożności. Podczas stosowania tych wyższych dawek znacząco wzrasta ryzyko nieodwracalnej zastoinowej niewydolności serca. Zalecane jest przeprowadzenie badania EKG przed i po każdym kursie terapii. Zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie lub odwrócenie załamka T, obniżenie odcinka S-T lub wystąpienie arytmii, zwykle przejściowe i odwracalne, nie musi być uznawane za wskazanie do przerywania leczenia. Stwierdzono, że stosując dawkę skumulowaną $<900\text{ mg}/\text{m}^2$, toksyczne działanie na serce występuje rzadko. Jednakże w trakcie leczenia należy uważnie monitorować czynność serca, aby zminimalizować ryzyko niewydolności serca występującej podczas stosowania innych antracyklin. W razie wystąpienia niewydolności serca, należy przerwać stosowanie epirubicyny.

Kardiomiopatia wywołana stosowaniem antracyklin związana jest z utrzymującym się obniżeniem amplitudy zespołu QRS, wydłużeniem poza granice normy przerwy skurczowej (PEP/LVET) oraz zmniejszeniem frakcji wyrzutowej. Monitorowanie czynności serca u pacjentów przyjmujących epirubicynę jest szczególnie istotne i dlatego zaleca się ocenę czynności serca nieważnymi technikami. Zmiany w zapisie EKG mogą być oznaką kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny, jednak badanie EKG nie jest czułą, ani swoistą metodą kontroli kardi toksycznego działania antracyklin. Ryzyko ciężkiego zaburzenia czynności serca może być zmniejszone dzięki regularnemu monitorowaniu frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w trakcie terapii oraz natychmiastowemu przerywaniu stosowania epirubicyny w razie pierwszych oznak zaburzenia czynności serca. Zalecaną metodą okresowego badania czynności serca jest ocena LVEF metodą kardiografii izotopowej (MUGA) lub echokardiografii (ECHO).

Przed rozpoczęciem terapii zaleca się przeprowadzenie wyjściowej oceny czynności serca badaniem EKG oraz metodą MUGA lub ECHO, zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kardi toksyczności. Badanie LVEF metodą MUGA lub ECHO należy powtarzać, szczególnie u pacjentów leczonych wysokimi, skumulowanymi dawkami antracyklin. Należy stosować tą samą metodę badania w trakcie obserwacji. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka należy monitorować czynność serca ze szczególną uwagą, zwłaszcza przed rozpoczęciem stosowania antracyklin lub antracendionu.

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

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

Epirubicyna jest eliminowana głównie przez wątrobę. Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną i, jeśli jest to możliwe, w trakcie jej stosowania należy monitorować czynność wątroby (aktywność AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej, stężenie bilirubiny). U pacjentów ze zmniejszoną wydolnością wątroby klirens epirubicyny bywa mniejszy. U pacjentów tych zaleca się zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Stężenie kreatyniny w surowicy powinno być regularnie oznaczane przed i w trakcie leczenia. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny (>5 mg/ml) należy rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Epirubicyna może powodować czerwone zabarwienie moczu przez 1 lub 2 dni po podaniu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Epirubicyna może być stosowana jednocześnie z innymi lekami przeciwnowotworowymi, ale u pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku nasilenia toksyczności, zwłaszcza toksycznego działania na szpik oraz żołądek i jelita.

Obserwowano interakcje epirubicyny z cymetydyną, dekswerapamilem, deksrazoksanem, docetakselem, interferonem α_2b , paklitakselem i chininą.

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

Wcześniej podawanie wysokich dawek (900 mg/m² i 1200 mg/m²) deksrazoksanu może zwiększać klirens układu epirubicyny oraz powodować zmniejszenie AUC.

W jednym z badań zaobserwowano, że docetaksel może zwiększać stężenie metabolitów epirubicyny we osoczu, jeżeli jest podawany bezpośrednio po epirubicynie.

Jednoczesne podanie interferonu α_2b może powodować zarówno zmniejszenie końcowego okresu półtrwania jak i całkowitego klirensu epirubicyny.

Paklitaksel może wpływać na farmakokinetykę epirubicyny i jej metabolitu – epirubicynolu. W trakcie jednego z badań obserwowano zwiększoną toksyczność hematologiczną, gdy paklitaksel podawany był przed epirubicyną w porównaniu z podaniem po epirubicynie. W jednym z badań wykazano, że klirens paklitakselu jest zmniejszany 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 dziennie, podawana przed epirubicyną w dawce 100 mg/m² 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.

Należy brać pod uwagę występowanie nasilonych zaburzeń hemopoezy, gdy rozważa się wcześniejsze stosowanie leków wpływających na czynność szpiku (to jest cytostatyków, chloramfenikolu, sulfonamidów, difenylhydantoiny, pochodnych amidopirydyny, leków przeciwko reowirusom).

Ryzyko działania kardiotoksycznego może być zwiększone u pacjentów, którzy jednocześnie stosowali leki o działaniu kardiotoksycznym (takie jak 5-fluorouracyl, cyklofosamid, cisplatyna, taksany) lub jednocześnie (lub wcześniej) poddani byli radioterapii okolicy śródpiersia.

Jeżeli epirubicyna stosowana jest w połączeniu 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.

4.6 Cięża i laktacja

Nie ma jednoznacznych danych dotyczących negatywnego wpływu epirubicyny na płodność lub jej działanie teratogenne. Jednakże dane eksperymentalne sugerują, że epirubicyna może szkodzić płodowi. Tak jak inne leki przeciwnowotworowe, epirubicyna wykazywała działanie mutagenne i rakotwórcze u zwierząt. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety otrzymujące epirubicynę powinni być poinformowani o jej potencjalnym negatywnym wpływie na rozrodczość. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być w pełni poinformowane o potencjalnych zagrożeniach dla płodu, a w przypadku zajścia w ciążę w trakcie stosowania epirubicyny należy rozważyć konieczność wykonania badań genetycznych. Epirubicyna nie powinna być stosowana u kobiet ciężarnych lub kobiet w wieku rozrodczym, które mogą zajść w ciążę, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

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 ze zdolnością prowadzenia pojazdów i obsługą 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

Określenie częstości: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: Zahamowanie czynności szpiku (leukopenia, granulocytopenia, neutropenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, niedokrwistość). Mogą występować krwotoki i niedotlenienie tkanek (jako wynik zahamowania czynności szpiku).

Duże dawki epirubicyny stosowano bezpiecznie u znacznej liczby uprzednio nieleczonych pacjentów z różnymi guzami litymi i powodowały występowanie działań niepożądanych, które nie różniły się od tych, obserwowanych u pacjentów leczonych dawkami konwencjonalnymi, z wyjątkiem przejściowej ciężkiej neutropenii (500 neutrofilów/ mm³ przez okres <7 dni), występującej u większości pacjentów. Tylko kilku pacjentów wymagało hospitalizacji i leczenia podtrzymującego z powodu ciężkich powikłań infekcyjnych stosowania dużych dawek.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, wymioty, biegunka mogące prowadzić do odwodnienia, utrata apetytu i bóle brzucha. Może również wystąpić zapalenie przełyku i przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Łysienie, zwykle odwracalne, występujące u 60-90% pacjentów; towarzyszy mu zahamowanie wzrostu brody u mężczyzn.

Często: Uderzenia gorąca.

Niezbyt często: Przebarwienia skóry i paznokci. Zaczerwienienie skóry.

Rzadko: Pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: Hiperurykemia (jako wynik szybkiego rozpadu komórek nowotworowych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość nieznana: Gorączka, infekcje, zapalenie płuc, sepsa i wstrząs septyczny mogą wystąpić jako rezultat 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 cysty i polipy)

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

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Zakrzepowe zapalenie żył.

Częstość nieznana: Zdarzenia o charakterze zakrzepowo-zatorowym, w tym zatorowość płucna (w pojedynczych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zapalenie błon śluzowych, występujące 5-10 dni od rozpoczęcia leczenia, także pod postacią zapalenia błony śluzowej jamy ustnej z bolesnymi nadżerkami, owrzodzeniami i krwawieniem, zwykle umiejscowione wzdłuż brzegu języka i podjęzykowo.

Zaczerwienie wzdłuż żyły, do której podaje się lek. Miejscowe zapalenie żył, stwardnienie żył.

Miejscowy ból i martwica tkanki (po przypadkowym podaniu leku poza żyłę).

Niezbyt często: Ból głowy.

Rzadko: Gorączka, dreszcze, zawroty głowy, bardzo wysoka gorączka, złe samopoczucie, 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 rozrodczego i piersi

Rzadko: brak miesiączki, 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. W tym okresie należy zastosować leczenie podtrzymujące obejmujące antybiotykoterapię, transfuzje krwi oraz izolację pacjenta. Stwierdzano występowanie opóźnionej niewydolności serca do 6 miesięcy po przedawkowaniu antracyklin. Pacjenta należy uważnie obserwować, a w przypadku oznak niewydolności serca zastosować standardowe postępowanie.

Epirubicyna nie jest usuwana w czasie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, 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 szeroki zakres działania epirubicyny w nowotworach eksperymentalnych, w tym w białaczkach L1210 i P388, w mięsakach SA 180 (formy lite i wysiękowe), w czerniaku B16, w raku piersi; w raku płuc Lewisa i w guzach okrężnicy 38. Wykazano także działanie produktu 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 60-150 mg/m² leku, 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 z zakresie farmakokinetyki liniowej, zarówno odnośnie wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego. Pomiedzy dawką 60 a 120 mg/m² obserwuje się znaczącą liniowość farmakokinetyki, a dawka 150 mg/m² jest granicą dla liniowości dawki. Głównymi metabolitami są epirubicynol (13-OH epirubicyna) oraz glukuronian epirubicyny i epirubicynolu.

W trakcie badań farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem *in situ* pęcherza moczowego, stężenie epirubicyny w osoczu po podaniu dopecherzowym 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 operacyjnych) należy spodziewać się zwiększonego nasilenia wchłaniania ogólnoustrojowego.

Proces 4'-O-glukuronizacji odróżnia epirubicynę od doksorubicyny i może odpowiadać za szybszą eliminację epirubicyny i jej mniejszą toksyczność. Stężenie w osoczu głównego metabolitu leku - pochodnej 13-OH jest niższe i zależy od stężenia leku niezmienionego.

Epirubicyna jest wydalana głównie przez wątrobę; wysokie wartości klirensu surowicy (0,9 l/min) wskazują, że powolne wydalanie jest spowodowane nasiloną dystrybucją leku do tkanek. Wraz z moczem eliminowane jest około 9-10% podanej dawki w ciągu 48 godzin.

Wydzielanie do żółci uważane jest za główną drogę eliminacji leku, w ciągu 72 godzin w żółci wykrywa się około 40% podanej dawki.

Lek nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu epirubicyny, narządami docelowymi u szczurów, królików i psów był układ krwiotwórczy, układ pokarmowy, nerki, wątroba i narządy rozrodcze. Epirubicyna wykazywała także działanie kardiotoksyczne u szczurów, królików i psów.

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

Nie stwierdzono malformacji u szczurów i królików, jednak tak jak w przypadku innych antracyklin i leków cytotoksycznych, epirubicynę należy uważać za lek o potencjalnych działaniu teratogennym.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny (do pH 3,0)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać dłuższego kontaktu z jakimkolwiek roztworem o zasadowym pH (w tym roztworów zawierających sodu dwuwęglan) ponieważ może on powodować hydrolizę leku. Należy stosować wyłącznie rozcieńczalniki wymienione w punkcie 6.6.

Produktu leczniczego Episindan, zarówno przed przygotowaniem do użycia, jak i gotowego do użycia roztworu nie należy mieszać z innymi lekami. Zgłaszano fizyczną niezgodność z heparyną.

Epirubicyny nie należy mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Okres ważności leku w opakowaniu przygotowanym do sprzedaży:

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika:

Fiolki leku są wyłącznie do jednorazowego wykorzystania, a każda niewykorzystana część leku musi być usunięta. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek należy wykorzystać niezwłocznie po pierwszym przekłuciu gumowego korka. Jeżeli lek nie zostanie natychmiast użyty, stosowanie leku w późniejszym terminie odbywa się wyłącznie na odpowiedzialność osoby podającej lek.

Okres ważności po przygotowaniu roztworu do użycia:

Lek należy wykorzystać niezwłocznie po pierwszym przekłuciu gumowego korka. Jeżeli lek nie zostanie natychmiast użyty, stosowanie leku w późniejszym terminie odbywa się wyłącznie na odpowiedzialność osoby podającej lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2–8°C).

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu pojemnika, patrz punkt 6.3.

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, aby chronić lek od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka (typu I) z korkiem z gumy bromobutylowej oraz metalową (aluminiową) nasadką z polipropylenowym krążkiem.

Fiolka produktu leczniczego Episindan może być zapakowana lub nie w zabezpieczające opakowanie foliowe.

Wielkości opakowania:

1 fiolka po 5 ml fiolka (10 mg/5 ml)

1 fiolka po 10 ml fiolka (20 mg/10 ml)

1 fiolka po 25 ml fiolka (50 mg/25 ml)

1 fiolka po 50 ml fiolka (100 mg/50 ml)

1 fiolka po 100 ml fiolka (200 mg/100 ml)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Podanie dożylnie: Zaleca się podawanie produktu leczniczego Episindan przez cewnik we wlewie dożylnym kroplowym soli fizjologicznej (patrz punkt 4.2).

Podanie dopecherzowe: Produkt leczniczy Episindan należy uprzednio rozcieńczyć w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub 0,9% jałowym roztworze chlorku sodu bezpośrednio przed użyciem (patrz punkt 4.2).

Roztwór do wstrzykiwań nie zawiera środków konserwujących, dlatego każda niewykorzystana porcja leku powinna być niezwłocznie usunięta.

Wytyczne dotyczące bezpiecznego przygotowywania i usuwania leków przeciwnowotworowych:

1. Przygotowanie roztworu do wlewu powinno być przeprowadzone w sterylnych warunkach przez odpowiednio wyszkolony personel.
2. Przygotowanie roztworu do wlewu należy przeprowadzać w wyznaczonym sterylnym pomieszczeniu.
3. Personel powinien nosić odpowiednie ochronne rękawiczki, okulary, ubranie i maskę.
4. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności, aby uniknąć przypadkowego kontaktu leku ze oczami. W razie kontaktu leku z oczami, należy przepłukać je dużą ilością wody i (lub) 0,9% roztworem chlorku sodu. Następnie należy skonsultować się z lekarzem.
5. W przypadku kontaktu leku ze skórą, należy starannie umyć skażony obszar mydłem i wodą lub roztworem dwuwęglanu sodu. Jednakże nie należy trzeć skóry szczotką. Należy zawsze umyć ręce po zdjęciu rękawiczek.
6. Wyciek lub rozlanie leku należy usunąć, najlepiej poprzez nasiąkanie, stosując rozcieńczony roztwór podchlorynu sodu (1% dostępnego chlorynu), a następnie wodę. Wszystkie użyte środki czyszczące należy usunąć zgodnie z poniższą instrukcją.
7. Kobiety w ciąży nie mogą przygotowywać do użycia leków cytostatycznych.
8. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności przy usuwaniu materiałów (strzykawki, igły, itp.) stosowanych przy przygotowywaniu i (lub) rozcieńczaniu leków cytotoksycznych. Niewykorzystany lek i jakiegokolwiek jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnie ustalonymi wytycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group hf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

14603

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

29.04.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.04.2008