

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Epirubicin "Ebewe"/Епирубицин "Ебеве" 10 mg/5 ml концентрат за раствор за инфузија
Epirubicin "Ebewe"/Епирубицин "Ебеве" 50 mg/25 ml концентрат за раствор за инфузија
Epirubicin "Ebewe"/Епирубицин "Ебеве" 100 mg/50 ml концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml концентрат за раствор за инфузија содржи 2 mg епирубицин хидрохлорид.

За целосната листа на помошни состојки, видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.
Бистар црвен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Епирубицин продуцира терапевски одговори кај широк ранг на неопластични состојби, вклучувајќи карцином на дојка, карцином на овариуми, гастричен карцином, карцином на бели дробови и колоректален карцином, малигни лимфоми, леукемии и мултипли миеломи.

При интравезикална администрација, епирубицин се покажал корисен во третманот на суперфицијален карцином на мочниот меур, in-situ карцином на мочниот меур и во профилакса на рецидиви по трансуретрална ресекција.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Епирубицин не е активен кога се дава перорално и не треба да се инјектира интрамускуларно или итратекално.

Се препорачува инјектирање на епирубицин преку катетерот на постојана интравенозна инфузија од физиолошки раствор по проверка дали иглата е правилно поставена во вената. Овој метод го минимизира ризикот од екстравазација и обезбедува вената да се испере со физиолошки раствор по администрацијата на лекот. Екстравазација на епирубицин од вената во тек на инјектирањето може да доведе до тешко оштетување на ткивата, дури и некроза. Инјектирање во малите садови или повторувани инјекции во истата вена можат да доведат до склероза на вената.

Вообичаени дози

Доколку епирубицин се применува како монотерапија, препорачаното дозирање кај возрасни изнесува 60-90 mg/m² телесна површина. Епирубицин треба да се инјектира интравенозно во време од 3-5 минути. Истата доза се повторува на секои 21 дена, во зависност од хематомедуларниот статус на пациентот.

Висока доза

Епирубицинот како монотерапија за лекување на карцином на бели дробови со висока доза треба да се администрира според следните режими:

Карцином на белите дробови



- Ситно клеточен карцином на бели дробови (претходно не-третиран): 120 mg/m^2 првиот ден, секои 3 недели.
- Не-ситно клеточен карцином на бели дробови (сквамозен, големо клеточен и аденокарцином, претходно не-третиран): 135 mg/m^2 првиот ден или 45 mg/m^2 првиот, вториот, третиот ден, секои 3 недели.

Карцином на дојка

При адјувантно лекување на ран карцином на дојка, кај пациентки со позитивен наод на лимфни јазли, се препорачуваат интравенозни дози на епирубицин на секои 3-4 недели кои се движат од 100 mg/m^2 (првиот ден како единечна доза) до 120 mg/m^2 (во две поделени дози, првиот и осмиот ден), во комбинација со интравенозен циклофосфамид и 5-флуороурацил и тамоксифен даден перорално.

Лекот треба да се даде како интравенозна болус инјекција во време од 3-5 минути или како инфузија со времетраење до 30 минути. Пониски дози ($60-75 \text{ mg/m}^2$ за конвенционален третман и $105-120 \text{ mg/m}^2$ за режими со високи дози) се препорачуваат за пациенти чија функција на коскената срцевина е веќе нарушена од претходна хемотерапија или радиотерапија, од возраста, или инфилтрација на неопластична коскена срцевина. Вкупната доза по циклус може да се подели во тек на 2-3 последователни дена.

Кога лекот се користи во комбинација со други антитуморски лекови, дозите мора адекватно да се намалат. Бидејќи главниот начин на елиминација на епирубицин е хепатобилијарниот систем, дозата треба да се намали кај пациенти со пореметена функција на црниот дроб, со цел да се избегне зголемување на севкупната токсичност. Умерено хепатално оштетување (билирубин: $1.4-3 \text{ mg/100 ml}$) налага намалување на дозата за 50%, додека пак тешко оштетување (билирубин $>3 \text{ mg/100 ml}$) налага намалување на дозата за 75%.

При умерено бубрежно оштетување нема потреба од намалување на дозата поради ограничената количина од епирубицин која се излучува преку овој пат (бубрезите).

Интравезикална употреба

Епирубицин може да се примени по интравезикален пат за лекување на површински карцином на мочниот меур и карцином in-situ. Лекот не треба да се применува по интравезикален пат за лекување на инвазивни тумори кои веќе навлегле во сидот на мочниот меур; во вакви ситуации посоодветна е системска терапија или хируршки зафат. Епирубицин исто така се користи и како профилактично средство за да се спречи повторно јавување по трансуретална ресекција.

Се употребуваат разни начини на дозирање. Како упатство можат да се користат следниве информации: **за терапија**, инстилација на мочниот меур еднаш неделно со 50 mg/ 50 ml (растворен со физиолошки раствор или стерилна вода) во период од 8 недели. Во случај на локална токсичност (хемиски циститис) се препорачува намалување на дозата на 30 mg/ 50 ml . **За карцином ин-ситу**, во зависност од подносливоста на пациентот, дозата може да се зголеми до 80 mg/ 50 ml . **За профилакса**, најчестиот третман кој се користи е примена на 50 mg/ 50 ml , 4 пати неделна администрација, следена со 11 пати месечна администрација на истата доза.

Растворот треба да се одржува интравезикално за време од 1 час. За да се избегне прекумерно растворање со урина, пациентот треба да добие инструкции да не прима никакви течности 12 часа пред инстилацијата на растворот. Во текот на инстилацијата пациентот треба да се врти од време на време, и исто така треба да му се дадат инструкции да измокри по завршувањето на периодот на инстилација.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителни кон епирубицин, други антрациклини или антраценедиони или на било која од помошните состојки;
- Доење



Интравенозна употреба

- перзистирачка миелосупресија,
- тешко хепатално нарушување,
- тешка миокардна инсуфициенција,
- неодамнешен инфаркт на миокардот,
- тешки аритмии,
- претходни третмани со максимални кумулативни дози епирубицин и/или други антрациклини или антрацендиони (видеете дел 4.4).
- пациенти со акутни системски инфекции,
- нестабилна ангина пекторис,
- миокардиопатија.

Интравезикална употреба:

- инфекции на уринарниот тракт,
- воспаление на мочниот меур,
- хематурија,
- инвазивни тумори кои пенетрираат во мочниот меур,
- проблеми со катетеризацијата.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општи - епирубицинот треба да се администрира само под надзор на доктори, искусни во употребата на цитотоксична терапија.

Пациентите треба да закрепнат од акутната токсичност на претходниот цитостатски третман (како стоматитис, неутропенија, тромбоцитопенија и генерализирани инфекции), пред почетокот на лекувањето со епирубицин.

Иако терапијата со високи дози епирубицин ($\geq 90 \text{ mg/m}^2$ на секои 3 до 4 недели) предизвикува несакани реакции кои, генерално, се слични на оние забележани при стандардните дози ($< 90 \text{ mg/m}^2$ на секои 3 до 4 недели), сериозноста на неутропенијата и стоматитисот/мукозитот може да е поголема. Лекувањето со високи дози епирубицин бара посебно внимание за можните клинички компликации, како резултат од тешката миелосупресија.

Срцева функција - кардиотоксичноста е еден од ризиците на третманот со антрациклини, која може да се манифестира како рана (на пр., акутна) или задоцнета (на пр., одложена).

Рана (акутна) кардиотоксичност: раната кардиотоксичност на епирубицинот се манифестира, главно, со синус тахикардија и/или абнормалности во електрокардиограмот (ЕКГ), како што се неспецифичните ST-T бран промени. Опишани се тахиаритмии, вклучувајќи предвремени вентрикуларни контракции, вентрикуларна тахикардија и брадикардија, како и атриовентрикуларен блок и блок на гранки. Овие ефекти обично не предвидуваат последователен развој на одложената кардиотоксичност, ретко се од клиничко значење и обично не се причина за прекинување на терапијата со епирубицин.

Касна (одложена) кардиотоксичност: одложената кардиотоксичност, обично, се развива подоцна во текот на терапијата со епирубицин или во рок од 2 до 3 месеци по нејзиното завршување, но опишани се и уште покасни случаи (од неколку месеци до повеќе години по завршувањето на терапијата). Одложената кардиотоксичност се манифестира со намалена ејекциона фракција на левата комора (LVEF) и/или знаци и симптоми на конгестивна срцева слабост (CHF) како диспнеја, пулмонален едем, застојни отоци, кардиомегалија и хепатомегалија, олигурија, асцитес, плеврален излив и галопен ритам. Витално-загрозувачката CHF претставува најтешка форма на антрациклин-индуцирана кардиомиопатија и претставува кумулативна дозно-лимитирана токсичност на лекот.

Ризикот за развивање на CHF рапидно се зголемува, со зголемување на вкупната кумулативна доза епирубицин над 900 mg/m^2 . Оваа кумулативна доза треба да биде надмината само со посебна претпазливост (видете дел 5.1).



Срцевата функција треба да се процени пред пациентите да ја започнат терапијата со епирубицин и мора да се следи за време на терапијата, со цел да се намали ризикот од појава на тешко срцево нарушување. Ризикот може да се намали со редовно следење на LVEF во текот на терапијата и брзо прекинување на епирубицинот при појава на првите знаци на нарушена срцева функција. Соодветниот квантитативен метод за повторна проценка на срцевата функција (евалуација на LVEF) вклучува радионуклидна ангиографија (multi-gated radionuclide angiography - MUGA) или ехокардиографија (ECHO). Се препорачува основна проценка на срцевата функција со EKG, и MUGA скен или ECHO, посебно кај пациентите со ризик фактори за зголемена кардиотоксичност. Треба да се извршат повторни определувања на LVEF со MUGA или ECHO, особено при примена на повисоки, кумулативни дози на антрациклини. Техниката што се користи за проценка, треба да биде постојана во текот на лекувањето.

Со оглед на ризикот од кардиомиопатија, кумулативната доза од 900 mg/m² епирубицин треба да биде надмината само со голема претпазливост.

Ризик факторите за кардиотоксичност вклучуваат активна или неактивна кардиоваскуларна болест, претходна или истовремена радиотерапија во пределот на медијастинумот / перикардот, претходна терапија со други антрациклини или антрацендиони и истовремена употреба на други лекови, супресори на срцевата контрактилност или кардиотоксични лекови (на пр. трастузумаб) (видете дел 4.5), со зголемен ризик кај повозрасната популација.

Кај пациентите кои примаат монотерапија со трастузумаб или во комбинација со антрациклини (епирубицин) била забележана умерена до тешка срцева слабост, поврзана со смрт (New York Heart Association [NYHA] класа II-IV).

Трастузумаб и антрациклините како што е епирубицин не треба да се користат истовремено, освен во клинички испитувања под добро контролирани услови, со надзор на срцевата работа. Пациентите кои биле на терапија со антрациклини во минатото се исто така изложени на ризик од кардиотоксичност при третман со трастузумаб, иако ризикот е помал во споредба со истовремена терапија на двата лека.

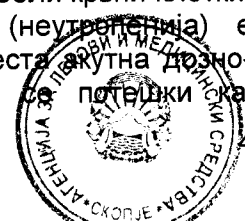
Поради тоа што полуживотот на трастузумаб изнесува приближно 28-38 дена, тој може да биде присутен во циркулацијата до 27 недели по прекинувањето со третманот. Пациентите кои се на терапија со антрациклини како епирубицин после прекинување на третманот со трастузумаб може да бидат изложени на зголемен ризик од кардиотоксичност. Доколку е возможно лекарите треба да избегнуваат препишување на терапија со антрациклини до 27 недели по прекинување на третманот со трастузумаб. Доколку се користат антрациклини како епирубицин, треба внимателно да се мониторира срцевата работа на пациентот (видете дел 4.5).

Доколку се развие симптоматска срцева слабост за време на терапијата со трастузумаб, после терапија со епирубицин, треба да се третира со стандардна терапија за ваква состојба.

Следењето на срцевата функција е задолжително кај пациенти кои примаат високи кумулативни дози и кај оние со ризик фактори. Сепак, при употребата на епирубицинот може да се појави кардиотоксичност и при пониски кумулативни дози, независно од кардијалните ризик фактори.

Веројатно, токсичноста на епирубицинот и на другите антрациклини или антрацендиони има адитивен карактер.

Хематолошка токсичност - како и другите цитостатици и епирубицинот може да предизвика миелосупресија. Хематолошкиот статус треба да се одреди пред и за време на секој циклус на терапија со епирубицин, вклучувајќи ги и диференцијалните бели крвни клетки. Дозно-зависната, реверзибилна леукопенија и/или гранулоцитопенија (неутропенија) е најзабележана појава на хематолошка токсичност на епирубицинот и најчеста акутна дозно-лимитирана токсичност на овој лек. Леукопенијата и неутропенијата се потенцијално



високодозните шеми, и најниски нивоа достигнуваат околу 10. до 14. ден по употребата на лекот. Оваа состојба е транзиторна и леукоцитите/неутрофилите се враќаат на нормалните вредности до 21. ден. Може да се јават тромбоцитопенија и анемија. Клиничките последици на тешката миелосупресија вклучуваат треска, инфекции, сепса/септикемија, септичен шок, хеморагии, хипоксија на ткивата или смрт.

Секундарна леукемија – секундарната леукемија, со или без предлеукемична фаза, е опишана кај пациентите лекувани со антрациклини, вклучително и епирубицин. Секундарната леукемија е почеста кога овие лекови се применуваат во комбинација со ДНК-оштетувачки антинеопластични препарати, кај пациенти кои се премногу третирани со цитостатици или кога дозите на антрациклини биле зголемени. Оваа леукемија може да има латентен период од 1 до 3 години (видете дел 5.1).

Гастроинтестинални промени – епирубициноот е еметоген. Мукозитот/стоматитисот обично се појавуваат брзо по употребата на лекот и ако се во тежок облик, за неколку денови може да прогредираат до улцерации на мукозата. Повеќето пациенти закрепнуваат од оваа несакана реакција до третата недела од терапијата.

Хепатална функција – главниот пат за елиминација на епирубициноот е преку хепатобилијарниот систем. Вкупниот серумски билирубин и нивото на AST треба да бидат евалуирани пред и во тек на терапијата со епирубицин. Кај пациентите со покачен билирубин или AST, може да има побавен клиренс на лекот и зголемување на општата токсичност. Кај овие пациенти се препорачуваат пониски дози (види секција 4.2 и 5.2). Пациентите со тешко хепатално нарушување не треба да примаат епирубицин (видете дел 4.3).

Бубрежна функција - серумскиот креатинин треба да се следи, пред и за време на терапијата. Прилагодувањето на дозата е потребно кај пациентите со серумски креатинин > 5 mg/dl (видете дел 4.2).

Ефекти на местото на инјектирање – инјектирањето на лекот во мал крвен сад или повеќекратно инјектирање во една иста вена може да резултира со флебосклероза. Ризикот од развивање флебитис/тромбофлебитис на местото на инјектирање може да се намали, ако се следат препорачаните процедури за администрација (видете дел 4.2).

Екстравазација – екстравазацијата на епирубициноот во тек на интравенска инјекција може да предизвика локални болки, тешки лезии на ткивото (создавање везикули, тежок целулитис) и некроза. При појава на знаци и симптоми на екстравазација, за време на интравенската администрација на епирубициноот, инфузијата треба веднаш да се прекине. Несаканите ефекти од екстравазацијата предизвикани од антрациклините може да се превенира или намали со непосредна употреба на специфична терапија, на пример дексразоксан (Ве молиме видете го упатството за употреба на лекот). Болката може да се намали со ладење на местото и со одржување на местото ладно со употреба на хијалуронска киселина и DMSO. Пациентот треба внимателно да се мониторира во следниот период, затоа што е можна појавата на некроза по неколку недели по екстравазацијата, па е потребна и консултација со пластичен хирург за можна ексцизија.

Друго - како и кај другите цитотостатици, при употреба на епирубициноот, можни се случаи на тромбофлебитис и тромбоемболии, вклучително и пулмонална емболија (во некои случаи може да биде фатална).

Tumor-Lysis Syndrome – епирубициноот, поради екстензивниот катаболизам на пурините, може да предизвика хиперурикемија, придружено со брзо лек-индуцирано лизирање на неопластичните клетки (tumor-lysis syndrome). Нивоата на уричната киселина, калиумот, калциум фосфатот и креатининот во крвта треба да се евалуираат по првичниот третман. Хидратацијата, алкализирањето на урината и профилаксата со алопуринол, може да ја спречат хиперурикемијата и да ги намалат потенцијалните компликации од tumor-lysis syndrome.



Ефекти на имуносупресија/зголемена подложност на инфекции - администрацијата на живи или живи-атенуирани вакцини кај пациенти имунокомпромитирани од хемотерапевтски агенси, меѓу кои и епирубицинот, може да доведе до сериозни или до фатални инфекции (видете дел 4.5). Вакцинацијата со живи вакцини треба да се избегнува кај пациентите кои се на терапија со епирубицин, може да се администрираат инактивирани вакцини но реакцијата кон ваквите вакцини може да биде намалена.

Репродуктивен систем: епирубицин може да предизвика генотоксичност. Мажите и жените кои примаат епирубицин треба да примаат соодветни контрацептиви. Пациентите кои сакаат да имаат деца по завршувањето на терапијата треба да посетат генетско советувајште (ако има и е на располагање).

Дополнителни предупредувања и мерки на претпазливост кај други начини на администрација

Интравезикален начин - администрацијата на епирубицинот може да предизвика симптоми на хемиски циститис (како дизурија, полиурија, ноктурија, странгурија, хематурија, непријатност во мочниот меур, некроза на сидот на мочниот меур) и констрикција на мочниот меур. Посебна претпазливост е потребна за проблеми при катетеризација (на пр., опструкција на уретрата поради масивни интравезикални тумори).

Интраартеријален начин - интраартериската администрација на епирубицинот (транскатетерска артериска емболизација при локална или регионална терапија на примарен хепатоцелуларен карцином или метастази на црниот дроб) може да предизвика (дополнително кон системската токсичност, квалитативно слична на онаа забележана при интравенската администрација на епирубицинот) локализирани или регионални настани, кои вклучуваат гастродуоденални улкуси (најверојатно поради рефлукс на лековите во гастричната артерија) и стеснување на жолчните канали, поради лек-индуцираниот склерозирачки холангитис. Овој начин на употреба може да доведе до голема некроза на ткивото.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Епирубицинот обично се користи во комбинација со други цитотоксични лекови. Може да се појави дополнителна токсичност, особено во однос на ефектите врз коскената срцевина/хематолошкиот систем и гастроинтестиналниот тракт (видете дел 4.4). Употребата на епирубицинот во комбинирана хемотерапија со други потенцијално кардиотоксични лекови, како и истовремената употреба на други кардиоактивни лекови (на пр. блокатори на калциумовите канали), бара следење на срцевата функција за време на терапијата.

Епирубицинот екстензивно се метаболизира преку црниот дроб. Промените во хепаталната функција, предизвикани од комбинираната терапија, може да влијаат на метаболизмот, фармакокинетиката, терапевтската ефикасност и/или токсичноста на епирубицинот (видете дел 4.4).

Антрациклините, вклучително и епирубицинот, не треба да се применуваат во комбинација со други кардиотоксични лекови, освен ако срцевата функција на пациентот се следи внимателно. Пациентите коишто примаат антрациклини по прекилот на лекувањето со други кардиотоксични агенси, особено оние со долг полуживот, како што е трастузумабот, исто така може да имаат зголемен ризик за развој на кардиотоксичност. Полуживотот на трастузумабот е околу 28-38 дена и може да е присутен во циркулацијата и до 27 недели. Затоа, кога е можно, лекарите треба да избегнуваат терапија базирана на антрациклини до 27 недели по прекилот на лекувањето со трастузумаб. Ако антрациклините се користат пред овој период, се препорачува внимателно следење на срцевата функција.

Вакцинација со жива вакцина треба да се избегнува кај пациенти кои примаат епирубицин. Мртви или неактивни вакцини можат да се администрираат, но одговорот од овие вакцини може да биде ослабен.



Циметидинот го зголемува AUC на епирубицинот до 50% и треба да се прекине за време на терапијата со епирубицин.

Паклитакселот, применет пред епирубицинот, може да доведе до зголемени плазма-концентрации на непроменетиот епирубицин и неговите метаболити кои, пак, не се ниту токсични ниту активни. Кoadминистрацијата на паклитакселот или доцетакселот не влијае на фармакокинетиката на епирубицинот, кога тој е употребуван пред таксаните.

Оваа комбинација може да се користи ако постои поширок временски интервал помеѓу двата лека. Инфузија на паклитаксел и епирубицин треба да се даде со најмалку 24 часовен интервал помеѓу двата лека.

Дексверапамил може да влијае врз фармакокинетиката на епирубицин и може да ги зголеми депресираните ефекти врз коскената срцевина.

Во една студија е пронајдено дека доцетаксел може да влијае врз плазматските концентрации на метаболитите на епирубицин кога се администрира веднаш по епирубицин.

Кининот може да ја забрза почетната дистрибуција на епирубицин од крвта во ткивата и може да има влијание врз еритроцитите кои немаат епирубицин.

Истовремена администрација на интерферон $\alpha 2b$ може да предизвика намалување и во терминалниот полуживот на елиминација и вкупниот клиренс на епирубицин.

Треба да се има во предвид можноста за забележително пореметување на хематопоезата со (пре)третман со лекови кои влијаат врз коскената срцевина (на пр. цитостатици, сулфонамид, хлорамфеникол, дифенилхидантоин, деривати на амјодарон, антиретровирални лекови). Кај пациентите кои примаат комбинирана терапија со антрациклини и дексразоксан може да се појави зголемување на миелосупресијата.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

(видете дел 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот).

Нарушување на фертилитетот

Епирубицинот може да предизвика хромозомско оштетување на сперматозоидите. Мажите подложени на третман со епирубицин треба да користат ефикасни методи за контрацепција.

Епирубицинот може да предизвика аменореја или предвремена менопауза кај предменопаузалните жени.

Бременост

Експерименталните податоци кај животни укажуваат дека епирубицинот може да предизвика штета на плодот, кога се администрира кај бремена жена. Ако епирубицинот се користи за време на бременоста или ако пациентката забремени додека го зема овој лек, треба да биде известена за потенцијалната опасност за плодот.

Не се спроведени студии кај бремени жени. Епирубицинот треба да се користи за време на бременоста, само ако потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Лактација

Не е познато дали епирубицинот се излучува во мајчиното млеко. Затоа што многу лекови, вклучувајќи ги и другите антрациклини, се излучуваат во млекото и поради потенцијалната можност за сериозни несакани реакции од епирубицинот кај доенчиња, мајките треба да го прекинат доењето пред да започнат со употребата на овој лек.

4.7 Влијание на способноста за возење или ракување со машини

Досега не се пријавени несакани ефекти поврзани со влијанието на способноста за управување со моторни возила и ракување со машини.



4.8 Несакани дејства

Следниве несакани дејства се забележани во тек на третман со епирубицин со следните честоти:

Многу чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Помалку чести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), Ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), Многу ретки ($< 1/10,000$), вклучувајќи извештаи за поединечни случаи.

Непозната честота (не може да биде проценето од достапните податоци)

Кај повеќе од 10% од пациентите се очекуваат несакани дејства. Најчестите несакани дејства се: миелосупресија, ефекти од гастроинтестиналниот тракт, анорексија, алопеција, инфекција.

Системски орган	Честота	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекција
	Непозната честота	Септичен шок, сепса, пневмонија
Бенигни неоплазми, малигни и неспецифични (вкл. полипи и цисти)	Ретки	Акутна лимфоцитна леукемија, акутна миелогена леукемија
Крв и нарушувања на лимфниот систем	Многу чести	Миелосупресија (леукопенија, гранулоцитопенија и неутропенија, анемија и фебрилна неутропенија)
	Помалку чести	Тромбоцитопенија
	Непозната честота	Крварење и хипоксија на ткивата како резултат на миелосупресија
Нарушувања на имуниот систем	Ретки	Анафилакса
Нарушувања на метаболизмот и нутрицијата	Чести	Анорексија, дехидратација
	Ретки	Хиперурикемија (видете дел 4.4)
Нарушувања на нервниот систем	Ретки	Замаеност
Нарушувања на видот	Непозната честота	Коњуктивитис, кератитис
Срцеви нарушувања	Ретки	Конгестивна срцева инсуфициенција, (диспнеја, едем, хепатомегалија, асцит, белодробен едем, плеврални ефузии, галопирачки ритам) кардиотоксичност (на пр. ECG абнормалности, аритмии, кардиомиопатија), вентрикуларна тахикардија, брадикардија, АВ блок, блок на гранка
Васкуларни нарушувања	Чести	Напливи на топлина
	Помалку чести	Флебитис, тромбофлебитис
	Непозната честота	Шок, тромбоемболизам, вклучувајќи белодробна емболија
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Мукозитис, езофагитис, стоматитис, повраќање, дијареја, мачнина
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Многу чести	Алопеција
	Ретки	Уртикарија
	Непозната честота	Локална токсичност, кожен исип, јадеж, промени на кожата, еритем, напливи на топлина, хиперпигментација на кожата и ноктите, фотосензитивност, пречувствителност на озрачена кожа (radiation-recall реакција)
Бубрежни и уринарни нарушувања	Многу чести	Црвено пребојување на урината во тек на 1 до 2 дена по администрацијата
Нарушувања во репродуктивниот систем и дојки	Ретки	Аменореја, азооспермија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Чести	Еритем на местото на инфузија
	Ретки	Замор, астенија, треска, напливи на ладно
Испитувања	Ретки	Промена во нивоата на трансминази
	Непозната честота	Асимптоматски пад во лево вентрикуларната ејекциона фракција



Повреди, труење и процедурални компликации	Често	По интравезикална администрација понекогаш е забележан хемиски циститис, понекогаш хеморагичен (видете дел 4.4)
--	-------	---

Интравезикална администрација:

Тешки системски несакани реакции како и алергиски реакции се ретки, затоа што само мала количина од активната материја се ре-апсорбира по интравезикална инстилација. Често се пријавени локални реакции како што се чувство на печење и често мокрење (полакизурија). Повремено се пријавени бактериски и хемиски циститис (видете дел 4.4). Овие несакани дејства во најголем дел се реверзибилни.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот. Здравствените работници треба да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства преку Националниот систем за фармаковигиланца и до Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Македонија (електронски или преку соодветен формулар за пријавување на несакани дејства на лекови).

4.9 Предозирање

Акутното предозирање со епирубицинот ќе резултира со тешка миелосупресија (главно, леукопенија и тромбоцитопенија), гастроинтестинални токсични ефекти (главно мукозит) и акутни срцеви компликации.

Забележано е латентна срцева инсуфициенција со антрациклини неколку месеци до година по завршувањето на третманот (видете дел 4.4). Пациентите мора внимателно да се мониторираат. Ако се појават знаци на срцево оштетување, пациентите треба да се третираат според конвенционалните водичи.

Третман:

Симптоматски. Епирубицин не може да се отстрани со дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: Антинеопластичен лек.

АТС код: L01DB03

Механизмот на дејствување на епирубицинот зависи од неговата способност да формира комплексни соединенија со DNA. Експерименталните испитувања со клеточни култури покажале дека епирубицин навлегува во клетките многу брзо и се сместува во нуклеусот каде ја инхибира синтезата на нуклеинската киселина и митозата. Утврдено е дека епирубицинот е активен во однос на широк спектар на експериментални тумори, вклучувајќи L1210 и P388 леукемии, саркоми SA180 (во цврста и асцетна форма), меланом B16, карцином на дојката, Lewis карцином на белите дробови и карциномот на дебелото црево 38. Исто така забележан е ефект во однос на хумани тумори кои биле трансплантирани кај атимични голи глупци (меланом и карцином на дојката, белите дробови, простатата и оваријален карцином).

5.2 Фармакокинетика

Кај пациенти со нормална функција на црниот дроб и бубрезите концентрацијата на епирубицин во плазмата се намалува по интравенозно инјектирање на 60-150 mg/m² епирубицин на тро-експоненцијален начин, со прва фаза која е мошне брза и бавна последна фаза со период на полураспаѓање кој во просек изнесува 40 часа. Овие дози се движат во границите на фармакокинетската линеарност, како во однос на плазматскиот клиренс, така и во однос на метаболниот пат. Главни идентификувани метаболити се епирубицинол (3-ОН епирубицин) и глукурониди на епирубицин и на епирубицинол.



4-О глюкуронидацијата прави разлика меѓу епирубицин и доксорубицин и може да ја објасни побрзата елиминација на епирубицин и неговата редуцирана токсичност. Плазматските концентрации на најважниот метаболит, епирубицинол, се секогаш пониски од оние на непроменетиот лек и се движат скоро паралелно.

Епирубицин се елиминира главно преку црниот дроб; високите вредности на плазматскиот клиренс (0,9 l/min) укажуваат дека оваа спора елиминација е поради добрата дистрибуција во ткивата. Околу 9-10% од применетата доза се излучува преку урината во текот на 48 часа.

Епирубицин се лачи првенствено преку жолчката; околу 40% од применетата доза се враќа во жолчката во текот на 72 часа.

Лекот не ја минува крвно-мозочната бариера.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

По повторувано дозирање на епирубицин, целните органи кај стаорец, зајак и куче се хемолимфниот систем, дигестивниот тракт, бубрезите, црниот дроб и репродуктивните органи.

Епирубицинол се покажал генотоксичен, о слично на другите антрациклини, канцероген кај стаорци.

Епирубицинол се покажал ембриотоксичен кај стаорците. Кај стаорци или зајаци не се забележани малформации, но како и останатите антрациклини и цитотоксични лекови, епирубицин се смета за потенцијално тератоген.

Во студијата за процена на локалната подносливост кај стаорци и глвци е епоказано дека екстравазацијата на епирубицин предизвикува ткивна некроза.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Натриум хлорид

Хидрохлорна киселина, за прилагодување на рН вредноста

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Продолжен контакт со било кој раствор со алкален рН треба да се избегнува, бидејќи тоа ќе резултира со хидролиза на лекот.

Поради хемиската инкомпатибилност Епирубицин "Ебеве" не треба да се меша со хепарин, бидејќи може да дојде до појава на преципитација кога лековите ќе се најдат во одредени пропорции.

Кога епирубицин се администрира во комбинација со други цитостатици, не треба да се мешаат во ист раствор.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во стаклени вијали во фрижидер (2-8 °C) .

Да се чува на места недостапни за деца

Кога се чува во фрижидер, може да се формира гелозна состојба на лекот. После 2-4 часа на контролирана собна температура (15-25°C), оваа гелозна состојба преминува во слабо вискозна до течна.



Стабилноста на инфузионите раствори приготвени од Епирубицин "Ебеве" концентрат за раствор за инфузија со соодветни инфузиони вехикулуми (5% глюкоза, 0,9 % натриум хлорид) е прикажана при концентрации од 0,1 mg/ml и 1 mg/ml.

Инфузионите раствори со 0,9% натриум хлорид и 5% глюкоза во концентрации од 0,1 mg/ml и 1 mg/ml се стабилни најмалку 28 дена кога се чуваат во фрижидер.

На собна температура со или без заштита од светлина растворите се стабилни 4 дена.

Од микробиолошко гледиште, производот треба веднаш да се примени. Доколку не се примени веднаш, времето на употреба и условите на чување пред примената се на одговорност на оној кој го применува.

6.5 Пакување

Содржина на пакувањето:

Кутија со 1 вијала од 5 ml (10 mg/5 ml).

Кутија со 1 вијала од 25 ml (50 mg/25 ml).

Кутија со 1 вијала од 50 ml (100 mg/50 ml).

6.6 Упатство за употреба/ракување

Интравенска администрација: Епирубицин треба да се администрира преку катетерот на постојана интравенозна инфузија со физиолошки раствор (0,9% NaCl). За да се минимизира ризикот од тромбоза или од перивенозна екстравазација, вообичаено времетраењето на инфузијата треба да биде помеѓу 3 и 20 минути во зависност од дозата и волуменот на инфузијата. Директно инјектирање не се препорачува поради ризикот од екстравазација, дури и ако е извршена правилна аспирација на иглата (видете дел 4.4).

Неискористениот раствор треба да се отстрани.

Интравезикална администрација: Епирубицин може да се инстилира со помош на катетер и да се одржува интравезикално за време од 1 час. За да се избегне прекумерно растворање со урина, пациентот треба да добие инструкции да не прима никакви течности 12 часа пред инстилацијата на растворот. Во текот на инстилацијата пациентот треба да се врти од време на време, и исто така треба да му се дадат инструкции да измокри по завршувањето на периодот на инстилација.

Заштитни мерки

Со оглед на токсичноста на лекот, се препорачуваат следните заштитни мерки:

- Персоналот треба да биде обучен со техниките за адекватно припремање и ракување со лекот;
- Бремени жени од медицинскиот персонал не треба да ракуваат со лекот;
- Персоналот кој ракува со епирубицин треба да носи заштитан облека: заштитни очила, ракавици и маска за лице;
- За припрема на лекот треба да се избере посебна површина (најдобро под ламинарен проточен систем), работната површина треба да биде заштитена со пластично обложена абсорбентна хартија;
- Целокупната опрема што е користена за реконституција, администрација или чистење, вклучувајќи ги и ракавиците треба да се стави во контејнери за високо-ризичен отпаден материјал за уништување на висока температура. Деловите од растворот кои се истечени надвор најпрвин треба да се третираат со разреден натриум хипохлорид (1% хлорид), најдобро со впивање, а потоа со вода;
- Целокупниот материјал за чистење треба да се третира како што е претходно наведено;
- Во случај на контакт со кожата истата треба веднаш обилно да се измие со вода и сапун или раствор на натриум бикарбонат. Да не се иритира кожата со четкање.

Во случај на контакт со очите, истите треба широко да се отворат и обилно да се измијат со вода во тек на 15 минути.

Потоа треба да се консултира доктор.



- Секогаш измијте ги рацете по отстранувањето на заштитните ракавици.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр 33, Скопје

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Кутија со 1 вијала од 5 ml (10 mg/5 ml): 15-7782/10

Кутија со 1 вијала од 25 ml (50 mg/25 ml): 15-7783/10

Кутија со 1 вијала од 50 ml (100 mg/50 ml): 15-7784/10

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Април 2011 година

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2017 година

