

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FARMORUBICIN PFS, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg epirubicyny chlorowodorku (*Epirubicini hydrochloridum*).

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 10 mg epirubicyny chlorowodorku.

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 50 mg epirubicyny chlorowodorku.

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 200 mg epirubicyny chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

FARMORUBICIN PFS, 10 mg/ 5 ml (2 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań i infuzji, zawiera 17,7 mg sodu w każdej fiole 5 ml.

FARMORUBICIN PFS, 50 mg/ 25 ml (2 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań i infuzji, zawiera 88,5 mg sodu w każdej fiole 25 ml.

FARMORUBICIN PFS, 200 mg/ 100 ml (2 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań i infuzji, zawiera 354 mg sodu w każdej fiole 100 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Czerwony, przejrzysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

FARMORUBICIN PFS jest wskazany w leczeniu następujących typów nowotworów:

- rak pęcherza moczowego wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego
- rak piersi wczesny, rak piersi zaawansowany i (lub) z przerzutami
- rak żołądka
- chemioterapia paliatywna raka połączenia przełykowo-żołądkowego
- nowotwory głowy i szyi
- białaczka
- niedrobnokomórkowy rak płuca
- drobnokomórkowy rak płuca
- chłoniaki nieziarnicze złośliwe, ziarnica złośliwa
- szpiczak mnogi
- rak jajnika
- rak trzustki w leczeniu skojarzonym wg schematu PEFG (cisplatyna, epirubicyna, 5-fluorouracyl i gemcytabina)
- rak okrężnicy i odbytnicy
- mięsaki tkanek miękkich

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: dożylna, dopęcherzowa.

Chlorowodorek epirubicyny jest zazwyczaj podawany w postaci wlewu dożylnego. Podawanie dopęcherzowe przynosi korzyści w leczeniu powierzchownych postaci raka pęcherza moczowego oraz zapobieganiu nawrotom nowotworu po resekcji przełykowej.

Podanie dożylne (iv.)

Całkowita dawka chlorowodoru epirubicyny w jednym cyklu leczenia może być różna w zależności od zastosowanego schematu leczenia (np. produkt może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytostatykami) oraz wskazania.

Chlorowodorek epirubicyny powinien być podawany do przewodu, przez który swobodnie przepływa roztwór (0,9% sodu chlorek lub 5% glukoza) stanowiący wlew dożylny. Czas wlewu wynosi zwykle od 3 do 20 minut (w zależności od dawki produktu i objętości roztworu), co ma na celu zmniejszenie ryzyka zakrzepicy lub wydostania się produktu poza żyłę. Bezpośrednie wstrzyknięcie produktu nie jest zalecane z uwagi na ryzyko wynaczynienia, do którego może dojść nawet wówczas, gdy przed podaniem produktu do strzykawki zostanie zaaspirowana odpowiednia ilość krwi (patrz punkt 4.4).

Schematy leczenia ze standardową dawką początkową

Zalecana standardowa dawka początkowa chlorowodoru epirubicyny stosowana w monoterapii u dorosłych to 60–120 mg/m² powierzchni ciała na jeden cykl leczenia. Zalecana dawka początkowa chlorowodoru epirubicyny stosowana jako składnik terapii uzupełniającej u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych to 100–120 mg/m² pc. Całkowita dawka początkowa w danym cyklu może zostać podana jako dawka pojedyncza lub podzielona na 2–3 kolejne dni. Jeżeli skutki toksycznego działania produktu (przede wszystkim supresja szpiku kostnego i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) ustępują prawidłowo, cykle leczenia można powtarzać co 3–4 tygodnie. Jeżeli chlorowodorek epirubicyny jest stosowany w leczeniu skojarzonym z innymi cytostatykami, których działania niepożądane mogą się sumować, należy odpowiednio zmniejszyć zalecaną dawkę na jeden cykl (patrz referencje dla poszczególnych wskazań).

Schematy leczenia z dużą dawką początkową

Duże dawki początkowe chlorowodoru epirubicyny mogą być stosowane w leczeniu raka piersi i płuca. Przy stosowaniu produktu w monoterapii, zalecana duża dawka początkowa chlorowodoru epirubicyny na jeden cykl u dorosłych (do 135 mg/m² pc.) powinna być podawana w dniu 1. lub podzielona na dni 1., 2. i 3., co 3–4 tygodnie. W leczeniu skojarzonym zalecana duża dawka początkowa (do 120 mg/m² pc.) powinna być podawana w dniu 1., co 3–4 tygodnie.

Modyfikacja dawki

Zaburzenia czynności nerek

Chociaż dane dotyczące pacjentów z niewydolnością nerek są ograniczone i nie pozwalają na sformułowanie ścisłych zaleceń co do dawkowania, należy rozważyć zastosowanie mniejszych dawek początkowych u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 5 mg/dl).

Zaburzenia czynności wątroby

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z następującymi wartościami stężeń w surowicy:

- stężenie bilirubiny 1,2–3 mg/dl lub AspAT od 2 do 4 razy przekraczające górną granicę normy: 50% zalecanej dawki początkowej;
- stężenie bilirubiny > 3 mg/dl lub AspAT > 4 razy przekraczające górną granicę normy: 25% zalecanej dawki początkowej.

Inne specjalne grupy pacjentów

U pacjentów wcześniej intensywnie leczonych lub pacjentów, u których nacieki nowotworowe zajmują

szpik kostny, może być konieczne rozważenie mniejszych dawek początkowych lub dłuższych odstępów pomiędzy cyklami (patrz punkt 4.4). U osób w podeszłym wieku stosowano standardowe dawki początkowe i schematy leczenia.

Podanie dopełcherzowe

Chlorowodorek epirubicyny należy podać przez cewnik, a następnie zatrzymać w pęcherzu moczowym przez 1 godzinę. Podczas wlewu chory powinien zmieniać pozycję ciała w celu zapewnienia jak najlepszego kontaktu błony śluzowej pęcherza moczowego z roztworem produktu. Aby uniknąć nadmiernego rozcieńczenia produktu w moczu, pacjent powinien zostać poinformowany, by nie pił żadnych płynów przez 12 godzin przed wlewem. Po zakończeniu zabiegu pacjentowi należy polecić, by oddał mocz. Dopełcherzowe podawanie produktu nie powinno być wykorzystywane do leczenia nowotworów inwazyjnych, naciekających błonę mięśniową pęcherza moczowego.

Powierzchnowe nowotwory pęcherza moczowego

Pojedynczy wlew

Zaleca się podanie pojedynczego wlewu 80–100 mg bezpośrednio po przezcewkowej resekcji guza (TUR).

Cykl leczenia trwający 4–8 tygodni, a następnie wlewy comiesięczne

Zaleca się podanie 8 wlewów po 50 mg (w 25–50 ml roztworu soli fizjologicznej) w odstępach tygodniowych, rozpoczynając 2–7 dni po zabiegu TUR. W przypadku miejscowego działania toksycznego (chemicznego zapalenia pęcherza moczowego) należy zmniejszyć dawkę do 30 mg. Można podać lek 4 razy po 50 mg w odstępach tygodniowych, a następnie 11 razy tę samą dawkę w odstępach miesięcznych.

4.3 Przeciwwskazania

Leczenie produktem FARMORUBICIN PFS jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na epirubicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne antracykliny lub antracenediony,
- w okresie laktacji.

Dożylne podanie produktu FARMORUBICIN PFS jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku,
- z ciężką niewydolnością wątroby,
- z kardiomiopatią,
- ze świeżym zawałem serca,
- z ciężką arytmia,
- po przebytym leczeniu maksymalnymi skumulowanymi dawkami chlorowodoru epirubicyny i (lub) innymi antracyklinami lub antracenedionami (patrz punkt 4.4),
- z ostrymi zakażeniami ogólnoustrojowymi,
- z dusznicą bolesną niestabilną.

Dopełcherzowe podanie produktu FARMORUBICIN PFS jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z zakażeniem dróg moczowych,
- z zapaleniem pęcherza moczowego,
- z krwimoczem,
- z inwazyjnymi nowotworami naciekającymi pęcherz moczowy,
- u których występują trudności w założeniu cewnika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

FARMORUBICIN PFS powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarzy, mających doświadczenie w zakresie leczenia cytotoksycznego.

Leczenie produktem FARMORUBICIN PFS można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów działania

toksycznego leczenia cytotoksycznego, zastosowanego wcześniej, takich jak: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, neutropenia, trombocytopenia lub uogólnione zakażenie.

Stosowanie dużych dawek chlorowodorku epirubicyny (np. $\geq 90 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3–4 tygodnie) prowadzi do wystąpienia działań niepożądanych podobnych do obserwowanych po podaniu dawek standardowych ($< 90 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3–4 tygodnie); nasilenie neutropenii i zapalenia błon śluzowych (w tym jamy ustnej) może jednak być większe. Leczenie chlorowodorkiem epirubicyny w dużych dawkach wymaga zwrócenia szczególnej uwagi na możliwe powikłania, zwłaszcza ciężką mielosupresję.

Czynność serca

Leczenie antracyklinami wiąże się z ryzykiem wystąpienia kardiotoksyczności, której objawem mogą być wczesne (ostre) lub późne działania niepożądane.

Działania wczesne

Wczesna kardiotoksyczność epirubicyny dotyczy głównie tachykardii zatokowej i (lub) nieprawidłowości zapisu EKG, takich jak niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Obserwowano również tachyarytmię, w tym przedwczesne skurcze komorowe, częstoskurcz komorowy, jak również bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy oraz blok odnóg pęczka Hisa. Działania te zwykle nie wiążą się z późniejszym rozwojem opóźnionej kardiotoksyczności, rzadko mają znaczenie klinicznie i na ogół nie wymagają przerwania leczenia epirubicyną.

Działania opóźnione

Opóźniona kardiotoksyczność zwykle rozwija się w późniejszej fazie leczenia epirubicyną lub w ciągu 2–3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Opisywano powikłania występujące kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak: duszność, obrzęk płuc, obrzęki obwodowe, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii powodowanej przez działanie antracykliny i stanowi działanie toksyczne produktu ograniczające maksymalną dawkę skumulowaną.

Ryzyko rozwoju CHF zwiększa się szybko wraz ze zwiększeniem całkowitej dawki skumulowanej chlorowodorku epirubicyny powyżej $900 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$; w przypadku przekroczenia tej dawki skumulowanej należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 5.1).

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

Z uwagi na ryzyko kardiomiopatii, dawkę skumulowaną chlorowodorku epirubicyny $900 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ można przekraczać tylko z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności są: choroby serca (w tym również bezobjawowe klinicznie), wcześniejsza lub równoczesna radioterapia na okolice śródpiersia i (lub) okolice osierdzia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenedionami, równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zaburzających czynność skurczową serca lub produktów działających kardiotoksycznie (np. trastuzumab) (patrz punkt 4.5), ze zwiększeniem ryzyka u osób starszych.

U pacjentów otrzymujących trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z antracyklinami, takimi jak epirubicyna obserwowano niewydolność serca (klasa II-IV wg New York Heart Association [NYHA]), która może mieć nasilenie umiarkowane lub ciężkie, i która była związana ze zgonem. Nie należy stosować trastuzumabu w skojarzeniu z antracyklinami, takimi jak epirubicyna z wyjątkiem dobrze kontrolowanych badań klinicznych, w których monitoruje się czynność serca (patrz punkt 4.5). U pacjentów uprzednio leczonych antracyklinami występuje również ryzyko kardiotoxyczności w trakcie leczenia trastuzumabem, jednak ryzyko jest mniejsze niż jednoczesne stosowanie trastuzumabu i antracyklin.

Raportowany okres półtrwania trastuzumabu jest zmienny. Trastuzumab może utrzymywać się w krwiobiegu do 7 miesięcy. Jeżeli jest to możliwe, lekarze powinni unikać terapii opartej na antracyklinach przez okres 7 miesięcy od zakończenia terapii trastuzumabem. Jeżeli nie jest to możliwe, czynność serca pacjenta powinna być ściśle monitorowana.

Jeżeli w trakcie terapii trastuzumabem po wcześniejszym leczeniu epirubicyną rozwinie się objawowa niewydolność serca, należy zastosować standardowe produkty lecznicze.

Czynność serca musi być szczególnie ściśle monitorowana u pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka. Kardiotoxyczność w następstwie stosowania epirubicyny może jednak wystąpić przy mniejszych dawkach skumulowanych, niezależnie od obecności czynników ryzyka.

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

Prawdopodobnie toksyczność epirubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów ma charakter addytywny.

Toksyczność hematologiczna

Podobnie jak inne leki cytotoxyczne, epirubicyna może spowodować supresję szpiku. Przed każdym cyklem leczenia epirubicyną i w jego czasie należy określić profil hematologiczny, w tym wzór odsetkowy krwinek białych. Zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) to najczęstsze ograniczające dawkę ostre działania toksyczne tego produktu. Leukopenia i neutropenia są na ogół cięższe przy stosowaniu schematów z dużymi dawkami produktu; leukopenia i neutropenia zazwyczaj są maksymalnie nasilone od 10. do 14. dnia po podaniu produktu; działanie to ma zwykle charakter przemijający, a liczba leukocytów i (lub) neutrofilów wraca w większości przypadków do wartości prawidłowych około 21. dnia. Może również wystąpić trombocytopenia lub niedokrwistość. Klinicznymi następstwami ciężkiej supresji szpiku mogą być: gorączka, zakażenia, posocznica, wstrząs septyczny, krwawienia, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka

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

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

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

Czynność wątroby

Główną drogą eliminacji epirubicyny jest wątroba i układ żółciowy. Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną i w jego trakcie należy ocenić stężenie bilirubiny całkowitej i AspAT w osoczu.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub AspAT, klirens produktu może być zmniejszony, a jego ogólne działanie toksyczne bardziej nasilone. U takich pacjentów zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stosowanie epirubicyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

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

Działanie w miejscu wstrzyknięcia

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

Wynaczynienie

Wydostanie się chlorowodoru epirubicyny poza żyłę podczas wstrzykiwania może spowodować ból, ciężkie uszkodzenie tkanek (powstawanie pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki podskórnej) oraz martwicę. W przypadku wystąpienia przedmiotowych bądź podmiotowych objawów wynaczynienia podczas dożylnego podawania chlorowodoru epirubicyny, należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu. Działaniom niepożądanym związanym z wynaczynieniem po zastosowaniu antracyklin można zapobiec, lub zmniejszyć ich nasilenie przez natychmiastowe podanie specyficznego leczenia np. deksrazoksanu (patrz odpowiednie druki informacyjne). Ból pacjenta można zmniejszyć poprzez ochłodzenie miejsca wkłucia, zastosowanie kwasu hialuronowego i DMSO. Należy ściśle obserwować pacjenta przez pewien czas, ponieważ martwica może wystąpić po kilku tygodniach od wystąpienia wynaczynienia. Należy skonsultować się z chirurgiem plastycznym w celu możliwego wycięcia.

Inne

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

Zespół lizy guza

Epirubicyna może powodować hiperurykemię w wyniku nasilenia katabolizmu puryn towarzyszącego szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych w wyniku działania produktu (zespół lizy guza). Po leczeniu wstępnym należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. W celu ograniczenia potencjalnych powikłań zespołu lizy guza, należy nawadniać pacjenta, alkalizować mocz i zapobiegać hiperurykემii poprzez podawanie allopurinolu.

Działanie immunosupresyjne i (lub) zwiększona podatność na zakażenia

Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z zaburzeniem odporności na skutek stosowania produktów chemioterapeutycznych, w tym epirubicyny, może prowadzić do ciężkich lub prowadzących do śmierci zakażeń (patrz punkt 4.5). Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów otrzymujących epirubicynę. Można podać szczepionki zawierające martwe lub inaktywowane drobnoustroje, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Układ rozrodczy

Epirubicyna może wykazywać działania genotoksyczne. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety leczeni epirubicyną powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne (patrz punkt 4.6). Pacjentom, którzy planują posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia, należy zalecić konsultację w poradni genetycznej.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące innych dróg podawania produktu

Podanie dopęcherzowe

Dopęcherzowe podanie chlorowodoru epirubicyny może wywołać objawy chemicznego zapalenia

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

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczej

Sód

Produkt leczniczy FARMORUBICIN PFS, 10 mg/ 5 ml (2 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji, zawiera 17,7 mg sodu na każdą fiolkę 5 ml, co odpowiada 0,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy FARMORUBICIN PFS, 50 mg/ 25 ml (2 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji, zawiera 88,5 mg sodu na każdą fiolkę 25 ml, co odpowiada 4,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy FARMORUBICIN PFS, 200 mg/ 100 ml (2 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań i infuzji, zawiera 354 mg sodu na każdą fiolkę 100 ml, co odpowiada 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy może być dalej przygotowywany do podania z roztworami zawierającymi sód (patrz punkt 4.2) i należy wziąć to pod uwagę w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Epirubicyna jest zwykle stosowana w leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytotoksycznymi. Może wystąpić addytywne działanie toksyczne, w szczególności na szpik kostny i (lub) układ krwiotwórczy, oraz układ pokarmowy (patrz punkt 4.4). Stosowanie epirubicyny w leczeniu skojarzonym z innymi lekami potencjalnie kardi toksycznymi, jak również jednoczesne stosowanie innych leków kardioaktywnych (np. blokerów kanału wapniowego), wymaga monitorowania czynności serca przez cały czas leczenia.

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

Nie należy podawać antracyklin, w tym epirubicyny, w skojarzeniu z innymi produktami o działaniu kardi toksycznym, dopóki czynność serca pacjenta nie jest ściśle monitorowana. Pacjenci otrzymujący antracykliny po zakończeniu leczenia innymi lekami o działaniu kardi toksycznym, zwłaszcza charakteryzującymi się długim okresem półtrwania, tak jak w przypadku trastuzumabu, mogą też być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań kardi toksycznych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących epirubicynę należy unikać szczepień z zastosowaniem żywych szczepionek. Można podawać szczepionki zawierające martwe lub inaktywowane drobnoustroje, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

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

Paklitaksel podawany przed epirubicyną może powodować zwiększenie stężenia niezmienionej epirubicyny i jej metabolitów w surowicy, choć metabolity te nie są ani toksyczne, ani aktywne. Równoczesne podawanie paklitakselu lub docetakselu nie wpływało na farmakokinetykę epirubicyny w przypadku podawania epirubicyny przed taksanem.

Skojarzenie takie można stosować w przypadku naprzemiennego podawania obu produktów. Wlewy epirubicyny i paklitakselu należy wykonywać z zachowaniem odstępu co najmniej 24 godzin

pomiędzy podaniem każdego z tych dwóch produktów.

Dekswerapamil może zmieniać farmakokinetykę epirubicyny oraz prawdopodobnie zwiększać jej wpływ supresyjny na szpik kostny.

Jedno z badań wykazało, że docetaksel podawany bezpośrednio po zastosowaniu epirubicyny może zwiększać stężenie metabolitów epirubicyny w osoczu.

Chinina może przyspieszać początkową dystrybucję epirubicyny z krwi do tkanek oraz wpływać na gromadzenie epirubicyny w krwinkach czerwonych.

Jednoczesne podawanie interferonu- α 2b może zmniejszać zarówno końcowy okres półtrwania, jak i całkowity klirens epirubicyny.

Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia wyraźnych zaburzeń hematopoezy w trakcie i po uprzednim leczeniu lekami wpływającymi na szpik kostny (tj. lekami cytotoksycznymi, sulfonamidami, chloramfenikolem, difenylhydantoiną, pochodnymi amidopiryny, produktami antyretrowirusowymi).

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie antracykliną i deksrazoksanem może wystąpić zwiększenie mielosupresji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epirubicyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane eksperymentalne z badań na zwierzętach wskazują, że epirubicyna podana kobiecie w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Epirubicyny nie należy stosować podczas pierwszego trymestru. Dostępne dane dotyczące stosowania epirubicyny u ludzi nie wskazują, aby wywoływała ona ciężkie wady wrodzone lub poronienia związane z jej stosowaniem w drugim i trzecim trymestrze. Jeżeli epirubicyna jest stosowana podczas ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego produktu, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Epirubicyny nie należy stosować podczas ciąży, chyba że potencjalna korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko wobec płodu.

Zgłaszano sporadyczne przypadki przemijającej hipokinezy komorowej u płodów i (lub) noworodków, przemijającego zwiększenia aktywności enzymów sercowych oraz zgonu płodu z powodu podejrzanej kardiotoxyczności wywołanej antracyklinami po ekspozycji *in utero* na epirubicynę w drugim i (lub) trzecim trymestrze (patrz punkt 4.4). Płód i (lub) noworodka należy monitorować w kierunku działań kardiotoxycznych i przeprowadzać badania zgodne ze standardowymi zasadami postępowania.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epirubicyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z tym, że wiele produktów, w tym inne antracykliny, przenika do mleka ludzkiego oraz z uwagi na możliwość wywołania przez epirubicynę ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety w okresie laktacji należy poinformować, aby nie karmiły piersią podczas leczenia epirubicyną i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Epirubicyna może uszkadzać chromosomy ludzkich plemników.

Epirubicyna może powodować brak miesiączki lub przedwczesną menopauzę u kobiet przed okresem menopauzy.

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że płodność samców i samic może być nieodwracalnie upośledzona (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia zdecydowanie zaleca się zasięgnąć porady dotyczącej zachowania płodności u mężczyzn i kobiet.

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby podczas leczenia unikały zachodzenia w ciążę i stosowały skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 6,5 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyzn leczonych epirubicyną należy poinformować o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 3,5 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ epirubicyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie został zbadany.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane, które były obserwowane i zgłaszane podczas leczenia epirubicyną, wg częstości ich występowania:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko < 1/ 10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, zapalenie spojówek		Posocznica*, zapalenie płuc*			Wstrząs septyczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele polipy)			Ostra białaczka mieloblastyczna, ostra białaczka limfoblastyczna			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, leukopenia, granulocyto-penia, neutropenia, trombocyto-penia, gorączka neutropeniczna					Krwotok i niedotlenienie tkanek na skutek mielosupresji
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszone łaknienie, odwodnienie*		Hiperurykemia*		
Zaburzenia				Zawroty		

układu nerwowego				głowy		
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki					
Zaburzenia serca		Częstoskurcz komorowy, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, bradykardia, zastoinowa niewydolność serca (duszność, obrzęki, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, rytm cwałowy)		Działania kardiotoksyczne (np. nieprawidłowości w badaniu EKG, zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia)		
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, zapalenie żył*	Krwotok*, nagłe zaczerwienienie twarzy*	Zator, zator tętniczy*, zakrzepowe zapalenie żył*			Wstrząs*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna*			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, biegunka	Ból żołądka i jelit*, nadżerka w przewodzie pokarmowym*, owrzodzenie żołądka i jelit*	Krwawienie z przewodu pokarmowego*			Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, pigmentacja błony śluzowej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, miejscowe działania toksyczne na skórę	Wysypka/świąd, nadmierna pigmentacja paznokci, zmiany skórne, nadmierna pigmentacja skóry	Pokrzywka*, rumień*			Nadwrażliwość na światło*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Chromaturia* [†]					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki			Brak plemników w nasieniu		
Zaburzenia ogólne i stany	Złe samopoczucie,	Dreszcze*, rumień w	Astenia			Stwardnienie ścian

w miejscu podania	gorączka*	miejscu podania				żyły, miejscowy ból, ciężka postać zapalenia tkanki łącznej, martwica tkanki po przypadkowym wstrzyknięciu w okolicę żyły
Badania diagnostyczne	Zmiany aktywności aminotransferaz	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Chemiczne zapalenie pęcherza moczowego*§					Nadwrażliwość skóry poddanej wcześniej promieniowaniu (wystąpienie odczynu zapalnego skóry po podaniu leku w miejscu wcześniej naświetlanym)*

*Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

† Czerwone zabarwienie moczu 1-2 dni po podaniu produktu leczniczego.

§ Po podaniu dopęcherzowym.

Podanie dopęcherzowe

Ponieważ po podaniu dopęcherzowym wchłaniana jest jedynie niewielka ilość substancji czynnej, ciężkie ogólnoustrojowe działania niepożądane produktu, podobnie jak reakcje alergiczne, występują rzadko. Często obserwuje się reakcje miejscowe, takie jak uczucie pieczenia i częste oddawanie moczu (częstomocz). Rzadko obserwowano bakteryjne lub chemiczne zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4). Te działania niepożądane są zwykle odwracalne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie chlorowodoru epirubicyny prowadzi do ciężkiego zahamowania czynności szpiku (objawiającego się głównie leukopenią i trombocytopenią), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (głównie zapalenia błony śluzowej) i ostrych powikłań kardiologicznych. Po kilku miesiącach, a nawet kilku latach od zakończenia leczenia antracyklinami u pacjentów obserwowano opóźnioną niewydolność serca (patrz punkt 4.4). W związku z tym pacjenci powinni być uważnie monitorowani. W razie wystąpienia objawów niewydolności serca u pacjentów, należy ich leczyć zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Leczenie: Objawowe. Epirubicyny nie można usunąć drogą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, kod ATC: L01DB03.

Epirubicyna jest lekiem cytotoksycznym z grupy antracyklin. Chociaż wiadomo, że antracykliny mogą zaburzać szereg biochemicznych i biologicznych funkcji komórek eukariotycznych, dokładne mechanizmy cytotoksycznego i (lub) antyproliferacyjnego działania epirubicyny nie zostały całkowicie wyjaśnione.

Epirubicyna tworzy kompleks z DNA poprzez interkalację (wsunięcie) planarnych elementów cząsteczki (pierścieni) pomiędzy pary zasad nukleinowych, co powoduje zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych (DNA i RNA) oraz białek. Interkalacja uruchamia proces rozszczepiania DNA przez topoizomerazę II, przez co powoduje śmierć komórki. Epirubicyna hamuje również aktywność helikazy DNA, zapobiegając enzymatycznemu rozdzieleniu podwójnej nici DNA i zakłócając replikację i transkrypcję. Epirubicyna bierze również udział w reakcjach utleniania i redukcji poprzez wytwarzanie cytotoksycznych wolnych rodników. Uważa się, że antyproliferacyjne i cytotoksyczne działanie epirubicyny jest wynikiem powyższych lub innych możliwych mechanizmów.

Epirubicyna wykazuje aktywność cytotoksyczną *in vitro* wobec wielu mysich i ludzkich linii komórkowych, oraz pierwotnych hodowli ludzkich komórek nowotworowych. Jest również aktywna *in vivo* wobec wielu mysich nowotworów oraz przeszczepów ludzkich nowotworów (ksenograftów), w tym guzów sutka, u myszy bezgrasiczych.

Badania kliniczne

Leczenie uzupełniające u pacjentów z wczesnym rakiem piersi

W dwóch randomizowanych, otwartych badaniach wielośrodkowych oceniano zastosowanie chlorowodoru epirubicyny w dawce 100–120 mg/m² w skojarzeniu z cyklofosfamidem i fluorouracylem w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, bez stwierdzonych przerzutów odległych (stopień zaawansowania II lub III). W badaniu MA-5 oceniano chlorowodorek epirubicyny w dawce 120 mg/m² na jeden cykl leczenia skojarzonego z cyklofosfamidem i fluorouracylem (schemat CEF-120). W badaniu tym kobiety przed okresem menopauzy lub w okresie okołomenopauzalnym, u których stwierdzono obecność przerzutów w przynajmniej jednym węźle chłonnym, przydzielano losowo do grupy otrzymującej schemat leczenia CEF-120 zawierający chlorowodorek epirubicyny bądź schemat CMF. W badaniu GFEA-05 oceniano zastosowanie chlorowodoru epirubicyny w dawce 100 mg/m² na jeden cykl leczenia skojarzonego z fluorouracylem i cyklofosfamidem (FEC-100). W badaniu tym kobiety przed okresem

menopauzy i po nim przydzielano losowo do grupy otrzymującej schemat FEC-100 bądź schemat FEC-50 z zastosowaniem niższych dawek. W badaniu GFEA-05 kryterium włączenia stanowiła obecność przerzutów w ≥ 4 węzłach chłonnych lub – w przypadku zajęcia 1–3 węzłów – brak stwierdzonych receptorów dla estrogenów lub progesteronu oraz stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu 2 lub 3. W obu badaniach brało udział łącznie 1281 kobiet. Pacjentki z miejscowym zaawansowaniem guza odpowiadającym stopniowi T4 nie były włączane do badań.

Tabela 1 przedstawia schematy leczenia stosowane u pacjentek. Głównym punktem końcowym badań był czas przeżycia wolnego od nawrotu, tj. czas do pojawienia się miejscowej, regionalnej lub odległej wznowy, lub zgonu na skutek choroby. Pacjentki, u których pojawił się rak piersi po stronie przeciwnej, inny nowotwór pierwotny lub doszło do zgonu z przyczyn innych niż rak piersi, wyłączano z badania przyjmując jako czas zakończenia udziału ostatnią wizytę przed tym zdarzeniem.

Tabela 1. Schematy leczenia stosowane w badaniach fazy 3 z udziałem pacjentek z wczesnym rakiem sutka

	Grupy badane	Lek	Schemat
MA-5 ¹ N = 716	CEF-120 (łącznie 6 cykli) ² N = 356	Cyklofosfamid Chlorowodorek epirubicyny	75 mg/m ² po., d. 1–14, co 28 dni 60 mg/m ² iv., d. 1 i 8, co 28 dni
	CMF (łącznie 6 cykli) N = 360	Fluorouracyl Cyklofosfamid Metotreksat Fluorouracyl	500 mg/m ² iv., d. 1 i 8, co 28 dni 100 mg/m ² po., d. 1–14, co 28 dni 40 mg/m ² iv., d. 1 i 8, co 28 dni 600 mg/m ² iv., d. 1 i 8, co 28 dni
GFEA-05 ³ N = 565	FEC-100 (łącznie 6 cykli) N = 276	Fluorouracyl Chlorowodorek epirubicyny	500 mg/m ² iv., d. 1, co 21 dni 100 mg/m ² iv., d. 1, co 21 dni
	FEC-50 (łącznie 6 cykli) N = 289 Tamoksifen 30 mg dziennie x 3 lata; kobiety po menopauzie, niezależnie od wyniku badania receptorów	Cyklofosfamid Fluorouracyl Chlorowodorek epirubicyny Cyklofosfamid	500 mg/m ² iv., d. 1, co 21 dni 500 mg/m ² iv., d. 1, co 21 dni 50 mg/m ² iv., d. 1, co 21 dni 500 mg/m ² iv., d. 1, co 21 dni

¹ U kobiet poddanych lumpektomii zaplanowano radioterapię piersi po zakończeniu chemioterapii w ramach badania.

² Pacjentki otrzymywały również fluorochinolon bądź trimetoprym i sulfametoksazol w ramach profilaktycznej antybiotykoterapii przez cały czas chemioterapii.

³ U wszystkich kobiet zaplanowano radioterapię piersi po zakończeniu chemioterapii.

Mediana wieku pacjentek uczestniczących w badaniu MA-5 wynosiła 45 lat. U około 60% pacjentek 1 do 3 węzłów chłonnych było zajęte przez nowotwór, a u około 40% – ≥ 4 węzły. W badaniu GEFA-05 mediana wieku pacjentek wynosiła 51 lat; około połowę pacjentek stanowiły kobiety po menopauzie. Około 17% pacjentek miało 1 do 3 zajętych węzłów, zaś 80% pacjentek miało ≥ 4 zajęte węzły. W obu badaniach grupy były dobrze zrównoważone pod względem danych demograficznych i charakterystyki nowotworów.

W każdym z badań punkty końcowe dotyczące skuteczności, tj. przeżycie wolne od nawrotu (Relapse Free Survival; RFS) i przeżycie całkowite (Overall Survival; OS), analizowano metodą Kaplana-Meiera zgodnie z zakładanym leczeniem (Intent-To-Treat; ITT). Wstępnej analizy wyników dotyczących punktów końcowych dokonano po obserwacji trwającej do 5 lat; wyniki te przedstawiono w tekście poniżej oraz w tabeli 2. Wyniki dla obserwacji trwającej do 10 lat przedstawiono w tabeli 2. W badaniu MA-5 wykazano znamienne wyższe RFS dla schematu leczenia skojarzonego zawierającego chlorowodorek epirubicyny (CEF-120) w porównaniu z CMF (oceniany odsetek po 5 latach wynosił 62% wobec 53%, $p = 0,013$ dla całkowitego RFS w teście log-rank z uwzględnieniem stratyfikacji). Oceniana redukcja ryzyka nawrotu w ciągu 5 lat wynosiła 24%. Również całkowite przeżycie (OS) było wyższe dla zawierającego chlorowodorek epirubicyny schematu CEF-120 niż dla schematu CMF (ocena po 5 latach – 77% wobec 70%; $p = 0,043$ dla przeżycia całkowitego w teście

log-rank z uwzględnieniem stratyfikacji; bez uwzględnienia stratyfikacji $p = 0,13$). Oceniana redukcja ryzyka zgonu w ciągu 5 lat wynosiła 29%.

W badaniu GFEA-05 pacjentki leczone zgodnie ze schematem zawierającym wyższą dawkę chlorowodoru epirubicyny (FEC-100) uzyskały po 5 latach istotnie wyższe RFS (oceniany odsetek wynosił 65% wobec 52%, $p = 0,007$ dla całkowitego RFS w teście log-rank) oraz OS (76% wobec 65%, $p = 0,007$ dla całkowitego przeżycia w teście log-rank) w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi niższe dawki (schemat FEC-50). Oceniana redukcja ryzyka nawrotu w ciągu 5 lat wynosiła 32%. Oceniana redukcja ryzyka zgonu w ciągu 5 lat wynosiła 31%.

Wyniki dla obserwacji trwającej do 10 lat (mediana czasu obserwacji w badaniu MA-5 i GFEA-05 wyniosła odpowiednio 8,8 lat i 8,3 lat) przedstawiono w tabeli 2.

Chociaż moc badań nie pozwalała na analizy w podgrupach, w badaniu MA-5 obserwowano poprawę w grupie CEF-120 w porównaniu z CMF w zakresie RFS i OS zarówno wśród pacjentek z zajęciem przez nowotwór 1–3 węzłów, jak i ≥ 4 węzłów. W badaniu GFEA-05 obserwowana poprawa w zakresie RFS i OS wśród pacjentek leczonych schematem FEC-100 w porównaniu z FEC-50 dotyczyła zarówno kobiet przed menopauzą, jak i po menopauzie.

Analizę statystyczną danych po 5 i 10 latach przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Wyniki dotyczące skuteczności – badania fazy 3 z udziałem pacjentek z wczesnym rakiem sutka*

	Badanie MA-5		Badanie GFEA-05	
	CEF-120 N = 356	CMF N = 360	FEC-100 N = 276	FEC-50 N = 289
RFS po 5 latach (%)	62	53	65	52
Hazard względny [†]	0,76		0,68	
Dwustronny 95% przedział ufności (CI)	(0,60; 0,96)		(0,52; 0,89)	
Test log-rank z uwzględnieniem stratyfikacji**	(p = 0,013)		(p = 0,007)	
OS po 5 latach (%)	77	70	76	65
Hazard względny [†]	0,71		0,69	
Dwustronny 95% przedział ufności (CI)	(0,52; 0,98)		(0,51; 0,92)	
Test log-rank z uwzględnieniem stratyfikacji**	(p = 0,043) (bez stratyfikacji p = 0,13)		(p = 0,007)	
RFS po 10 latach (%)	51	44	49	43
Hazard względny [†]	0,78		0,78	
Dwustronny 95% przedział ufności (CI)	(0,63; 0,95)		(0,62; 0,99)	
Test log-rank z uwzględnieniem stratyfikacji**	(p = 0,017) (bez stratyfikacji p = 0,023)		(p = 0,040) (bez stratyfikacji p = 0,09)	
OS po 10 latach (%)	61	57	56	50
Hazard względny [†]	0,82		0,75	
Dwustronny 95% przedział ufności (CI)	(0,65; 1,04)		(0,58; 0,96)	
Test log-rank z uwzględnieniem stratyfikacji**	(p = 0,100) (bez stratyfikacji p = 0,18)		(p = 0,023) (bez stratyfikacji p = 0,039)	
* Ocena metodą Kaplana-Meiera.				
** W badaniu MA-5 stratyfikowano pacjentki według liczby zajętych węzłów chłonnych (1–3, 4–10 i > 10), rodzaju zabiegu chirurgicznego (lumpektomia lub mastektomia) oraz obecności receptorów dla hormonów (obecne ER lub PR (≥ 10 fmol), obydwa nieobecne (< 10 fmol) lub status nieznany). W badaniu GFEA-05 stratyfikowano pacjentki według liczby zajętych węzłów chłonnych (1–3, 4–10 i > 10).				
† Hazard względny: CMF:CEF-120 w badaniu MA-5, FEC-50:FEC-100 w badaniu GFEA-05.				

Czynność serca

W badaniu retrospektywnym obejmującym 9144 pacjentów, w większości z zaawansowanymi guzami litymi, prawdopodobieństwo rozwoju zastoinowej niewydolności serca (Congestive Heart Failure; CHF) zwiększało się wraz ze zwiększeniem skumulowanej dawki chlorowodorku epirubicyny (rysunek 5). Oszacowane ryzyko rozwoju klinicznie jawnej CHF u pacjentów leczonych chlorowodorkiem epirubicyny wynosiło 0,9% przy dawce skumulowanej 550 mg/m², 1,6% przy 700 mg/m² i 3,3% przy 900 mg/m². Maksymalna dawka skumulowana stosowana w badaniach klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego w raku piersi wynosiła 720 mg/m². Ryzyko rozwoju CHF przy nieobecności innych sercowych czynników ryzyka zwiększało się gwałtownie po przekroczeniu skumulowanej dawki chlorowodorku epirubicyny równej 900 mg/m².

W innym badaniu retrospektywnym obejmującym 469 leczonych chlorowodorkiem epirubicyny pacjentów z rakiem piersi wczesnym lub z przerzutami ryzyko CHF było porównywalne z obserwowanym w większym badaniu, w którym udział wzięło ponad 9000 pacjentów.

Białaczka wtórna

Analiza danych 7110 pacjentów, którzy w ramach kontrolowanych badań klinicznych otrzymywali chlorowodorek epirubicyny jako składnik schematu wielolekowej chemioterapii uzupełniającej we wczesnym raku piersi, wykazała, że skumulowane ryzyko rozwoju ostrej białaczki mieloblastycznej lub zespołu mielodysplastycznego (Acute Myelogenous Leukemia/Myelodysplastic Syndrom; AML/MDS) wynosi 0,27% (przybliżony 95% CI: 0,14–0,40) po 3 latach, 0,46% (przybliżony 95% CI: 0,28–0,65) po 5 latach i 0,55% (przybliżony 95% CI: 0,33–0,78) po 8 latach.

Częstość AML/MDS wzrastała wraz z dawką chlorowodorku epirubicyny na jeden cykl oraz dawką skumulowaną. Na przykład w badaniu MA-5 u pacjentów otrzymujących duże dawki chlorowodorku epirubicyny (120 mg/m²) zapadalność na AML/MDS wyniosła 1,1% w ciągu 5 lat; w ciągu kolejnych 5 lat obserwacji (lata 6–10) nie stwierdzono dalszych zachorowań.

Szczególnie duże skumulowane prawdopodobieństwo rozwoju AML/MDS obserwowano u pacjentów, którzy otrzymali większą niż maksymalna zalecana dawka skumulowana chlorowodorku epirubicyny (720 mg/m²) lub cyklofosfamidu (6300 mg/m²), jak przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Skumulowane prawdopodobieństwo AML/MDS w odniesieniu do skumulowanych dawek chlorowodorku epirubicyny i cyklofosfamidu

Lata od początku leczenia	Skumulowane prawdopodobieństwo rozwoju AML/MDS % (95% CI)			
	Skumulowana dawka cyklofosfamidu ≤ 6300 mg/m ²		Skumulowana dawka cyklofosfamidu > 6300 mg/m ²	
	Skumulowana dawka chlorowodorku epirubicyny ≤ 720 mg/m ² N = 4760	Skumulowana dawka chlorowodorku epirubicyny > 720 mg/m ² N = 111	Skumulowana dawka chlorowodorku epirubicyny ≤ 720 mg/m ² N = 890	Skumulowana dawka chlorowodorku epirubicyny > 720 mg/m ² N = 261
3	0,12 (0,01–0,22)	0,00 (0,00–0,00)	0,12 (0,00–0,37)	4,37 (1,69–7,05)
5	0,25 (0,08–0,42)	2,38 (0,00–6,99)	0,31 (0,00–0,75)	4,97 (2,06–7,87)
8	0,37 (0,13–0,61)	2,38 (0,00–6,99)	0,31 (0,00–0,75)	4,97 (2,06–7,87)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka epirubicyny ma charakter liniowy w zakresie dawek od 60 do 150 mg/m² chlorowodorku epirubicyny; na klirens osoczowy nie wpływa czas trwania infuzji ani schemat podawania.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym epirubicyna ulega szybkiej i szerokiej dystrybucji do tkanek. Epirubicyna wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami, w około 77%, niezależnie od stężenia produktu. Epirubicyna kumuluje się również w erytrocytach – stężenia produktu we krwi pełnej są około dwa razy wyższe niż w osoczu.

Metabolizm

Epirubicyna jest intensywnie i szybko metabolizowana w wątrobie; jest także metabolizowana przez inne narządy i komórki, w tym erytrocyty. Zidentyfikowano cztery główne szlaki metaboliczne:

- (1) redukcja grupy ketonowej C-13 z wytworzeniem 13(S)-dihydropochodnej – epirubicynolu;
- (2) sprzężenie niezmienionego leku oraz epirubicynolu z kwasem glukuronowym;
- (3) utrata grupy aminocukrowej poprzez hydrolizę z wytworzeniem aglikonów doksorubicyny i doksorubicynolu;
- (4) utrata grupy aminocukrowej poprzez proces utleniania/redukcji z wytworzeniem 7-deoksyaglikonu doksorubicyny i 7-deoksyaglikonu doksorubicynolu.

Aktywność cytotoksyczna epirubicynolu *in vitro* jest dziesięciokrotnie mniejsza niż epirubicyny. Ponieważ stężenia epirubicynolu w osoczu są niższe niż leku niezmienionego, jest mało prawdopodobne, aby osiągał on stężenia cytotoksyczne *in vivo*. Nie stwierdzono istotnej aktywności lub toksyczności innych metabolitów.

Eliminacja

Epirubicyna i jej główne metabolity wydalone są z żółcią oraz – w mniejszym stopniu – z moczem. Po podaniu produktu znakowanego radioaktywnym izotopem u 1 pacjenta wykazano obecność około 60% całkowitej dawki w kale (34%) i moczu (27%). Dane te są zgodne z uzyskanymi u 3 pacjentów z pozawątrobową obstrukcją dróg żółciowych i drenażem przezskórnym; w ciągu 4 dni od podania produktu około 35% i 20% podanej dawki wykryto w postaci epirubicyny lub jej głównych metabolitów odpowiednio w żółci i w moczu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność wątroby

Epirubicyna jest eliminowana poprzez metabolizm w wątrobie i wydalanie z żółcią; jej klirens jest zmniejszony u pacjentów z dysfunkcją wątroby. W badaniu dotyczącym wpływu dysfunkcji wątroby pacjentów z guzami litymi podzielono na 3 grupy. U pacjentów w grupie 1 (n = 22) poziom AspAT (SGOT) w surowicy przekraczał górną granicę normy (mediana: 93 IU/l), zaś poziom bilirubiny w surowicy był normalny (mediana: 0,5 mg/dl); otrzymywali oni chlorowodorek epirubicyny w dawkach 12,5–90 mg/m². U pacjentów w grupie 2 stwierdzono zwiększone stężenia zarówno AspAT (mediana: 175 IU/l), jak i bilirubiny (mediana: 2,7 mg/dl) w surowicy i otrzymywali chlorowodorek epirubicyny w dawce 25 mg/m² (n = 8). Farmakokinetykę produktu u tych pacjentów porównywano z danymi uzyskanymi u pacjentów z prawidłowymi stężeniami AspAT i bilirubiny w osoczu, którzy otrzymywali chlorowodorek epirubicyny w dawkach 12,5–120 mg/m². Mediana klirensu osoczowego epirubicyny była (w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją wątroby) mniejsza o około 30% u pacjentów w grupie 1. i o 50% u pacjentów w grupie 2. Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie byli w ten sposób badani (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność nerek

U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy < 5 mg/dl nie obserwowano istotnych zmian farmakokinetyki epirubicyny ani jej głównego metabolitu, epirubicynolu. U czterech pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 5 mg/dl obserwowano zmniejszenie klirensu osoczowego o 50% (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie badano pacjentów dializowanych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt obserwowano mutagenne, rakotwórcze oraz uszkodzające chromosomy działanie epirubicyny.

Głównymi narządami, na których wykazano działanie toksyczne po podaniu epirubicyny u zwierząt są: układ krwiotwórczy, przewód pokarmowy, serce, nerki, wątroba i narządy rozrodcze.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że epirubicyna działała toksycznie na męskie i żeńskie narządy rozrodcze. U samców szczurów podawanie epirubicyny powodowało zmniejszenie wielkości/masy jąder i (lub) najądrzy oraz zahamowanie spermatogenezy. U samic epirubicyna powodowała znaczne zmiany w jajnikach i macicy u szczurów oraz zanik macicy u szczurów i psów.

Epirubicyna podawana ciężarnym szczurom w okresie organogenezy miała działanie embriotoksyczne i teratogenne, przy czym obserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych. Jednak, u królików nie zaobserwowano wad rozwojowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu chlorek
kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH)
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Chlorowodorku epirubicyny nie należy mieszać z innymi lekami. Należy unikać mieszania z roztworami zasadowymi, ponieważ dochodzi wówczas do hydrolizy chlorowodorku epirubicyny. Chlorowodorku epirubicyny nie należy mieszać z heparyną z powodu niezgodności chemicznej, która może prowadzić do precypitacji.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.
Roztwór należy zużyć w ciągu 24 godzin od pierwszego przebicia gumowej zatyczki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 polipropylenowa fiolka o pojemności 5 ml, 25 ml lub 100 ml zamknięta gumowym korkiem (silikonowanym, halobutylovym) z aluminiowym kapslem i plastikową nakładką w tekturowym pudełku.

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

Chlorowodorek epirubicyny należy zużyć w ciągu 24 godzin od pierwszego przebicia gumowej zatyczki. Pozostały (niezużyty) roztwór należy usunąć.

Środki ochronne

Z uwagi na toksyczność substancji zaleca się przestrzeganie następujących reguł:

- personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowej techniki rozpuszczania i obchodzenia się z produktem;
- kobiety w ciąży nie powinny być dopuszczane do pracy z tym produktem;
- osoby mające kontakt z chlorowodorkiem epirubicyny powinny nosić odzież ochronną: okulary, fartuchy, jednorazowe rękawiczki i maseczki;
- rozpuszczanie produktu powinno odbywać się w wyznaczonym obszarze (najlepiej wyposażonym w system laminarnego przepływu powietrza); powierzchnia robocza powinna być chroniona jednorazowym papierem absorpcyjnym ze spodnią warstwą plastikową;
- wszystkie materiały używane do rozpuszczania, podawania produktu lub oczyszczania, w tym rękawiczki, powinny być umieszczane w workach na odpady wysokiego ryzyka, a następnie spalane w wysokiej temperaturze;
- rozlany lub wyciekający produkt powinien być zmyty rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (1% dostępnego chloru), a następnie wodą;
- wszystkie materiały używane do usunięcia zanieczyszczenia powinny zostać usunięte w sposób opisany powyżej;
- w przypadku kontaktu produktu ze skórą miejsce należy starannie umyć wodą z mydłem lub roztworem węgla sodu. Nie należy jednak używać szczotki, aby nie spowodować otarcia naskórka;
- w przypadku dostania się produktu do oka należy odsunąć powiekę i przepłukiwać oko dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. Następnie należy poddać się badaniu lekarskiemu;
- po zdjęciu rękawiczek należy zawsze umyć ręce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7525

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 lutego 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 października 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.03.2023