

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epirubicin Accord 2 mg/ml injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje epirubicini hydrochloridum 2 mg.

Injekční lahvičky o objemu 5/10/25/50/100 ml obsahují epirubicini hydrochloridum 10/20/50/100/200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: obsahuje 3,54 mg/ml (0,154 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý červený roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Epirubicin se používá při léčbě řady nádorových onemocnění, což zahrnuje;

- Karcinom prsu
- Karcinom žaludku
- Pokročilý ovariální karcinom
- Malobuněčný karcinom plic

Při intravezikálním podání prokázal epirubicin přínos při léčbě

- Papilárního karcinomu močového měchýře z přechodných buněk
- Karcinomu močového měchýře *in situ*
- Profylaxe rekurence povrchového karcinomu močového měchýře po jeho transuretrální resekci

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Bezpečnost a účinnost epirubicinu u dětí nebyla stanovena.

##### ***Obvyklá (konvenční) dávka***

##### Dávkovací režim pro obvyklé dávky

Je-li epirubicin podáván v monoterapii, je doporučená dávka pro dospělé pacienty 60-90 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla podávaná intravenózní injekcí po dobu 5-10 minut v intervalech 21 dní v závislosti na stavu krve a kostní dřeni.

Pokud se objeví známky toxicity, včetně závažné neutropenie/febrilní neutropenie a trombocytopenie (které mohou přetrvávat v den 21), může být zapotřebí úprava nebo odložení následující dávky.

### ***Vysoká dávka***

#### ***Dávkovací režim pro vysoké dávky***

#### ***Karcinom plic***

Epirubicin se používá v monoterapii k léčbě karcinomu plic ve vysokých dávkách dle následujících schémat:

- Malobuněčný karcinom plic (SCLC) u nepředléčených pacientů: 120 mg/m<sup>2</sup> v den 1, každé tři týdny.

Přípravek musí být podáván jako intravenózní bolus po dobu 5-10 minut nebo jako intravenózní infuze po dobu maximálně 30 minut.

#### ***Karcinom prsu***

V adjuvantní léčbě počátečního stadia karcinomu prsu s pozitivním nálezem v mízních uzlinách se doporučené dávky pohybují od 100 mg/m<sup>2</sup> do 120 mg/m<sup>2</sup> podávané každé 3-4 týdny.

Nižší dávky (60-75 mg/m<sup>2</sup> nebo 105-120 mg/m<sup>2</sup> ve vysokých dávkovacích režimech) se doporučují u pacientů se sníženou rezervou kostní dřeně v důsledku předchozí chemo- a/nebo radioterapie, ve vyšším věku nebo s nádorovým onemocněním kostní dřeně. Celkovou dávku pro cyklus lze rozdělit do 2-3 po sobě jdoucích dnů.

Následující dávky epirubicinu se běžně používají při monoterapii a kombinované chemoterapii pro různé typy nádorů:

Název karcinomu	Dávka epirubicinu (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monoterapie	Kombinovaná terapie
Karcinom ovaria	60–90	50–100 <sup>b</sup>
Karcinom žaludku	60–90	50
Malobuněčný karcinom plic	120	120 <sup>b</sup>
Karcinom močového měchýře	50 mg/50 ml nebo 80 mg/50 ml (karcinom <i>in situ</i> ) Profylaxe: 50 mg/50 ml jednou týdně po 4 týdny, pak jednou měsíčně po dobu 11 měsíců	
Karcinom prsu		100-120 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Dávky se většinou podávají v den 1 nebo den 1, 2 a 3 v intervalu 21 dní.

<sup>b</sup> Při použití v kombinaci s jinými cytostatiky je třeba dávky adekvátně snížit.

<sup>c</sup> U pacientů se sníženou funkcí kostní dřeně se doporučují nižší dávky (60-75 mg/m<sup>2</sup> nebo 105-120 mg/m<sup>2</sup> ve vysokých dávkovacích režimech).

#### ***Karcinom močového měchýře***

Epirubicin lze podávat intravezikálně k léčbě povrchového karcinomu močového měchýře a karcinomu *in situ*. Nesmí být tímto způsobem používán k léčbě invazivních nádorů, které pronikly stěnou močového měchýře, kde je vhodnější systémová léčba nebo chirurgický zákrok. Epirubicin byl také úspěšně použit intravezikálně jako profylaktický přípravek po transuretrální resekci povrchových nádorů s cílem zabránit recidivám.

Při léčbě neinvazivního papilárního karcinomu z přechodných buněk se doporučují intravezikální instilace 50 mg (ve 25-50 ml fyziologického roztoku nebo destilované sterilní vody) jednou týdně po dobu osmi týdnů; v případě lokální toxicity (chemická cystitida) musí být jednorázová dávka snížena na 30 mg.

Při léčbě karcinomu *in situ* může být dávka zvýšena na 80 mg v závislosti na individuální snášenlivosti.

V profylaxi relapsů po transuretrální resekci povrchových nádorů se doporučují intravezikální instilace 50 mg jednou týdně po dobu čtyř týdnů, následované měsíčními instilacemi ve stejné dávce po dobu jedenácti měsíců.

### **Porucha funkce jater**

Nejdůležitější cestou eliminace přípravku je hepatobiliární systém, u pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje snížit dávky epirubicinu, aby se zabránilo globální toxicitě.

Obecně řečeno, pokud jsou hladiny bilirubinu v krvi mezi 1,4–3 mg/100 ml a retence bromsulfoftaleinu (BSF) je 9–15 %, doporučuje se polovina normální dávky přípravku.

Bilirubin v séru	AST*	Snížení dávky
1,4 – 3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4krát nad normální limit	75 %

\*AST – aspartátaminotransferáza

Pokud jsou hladiny bilirubinu a retence BSF stále vyšší, doporučuje se čtvrtina normální dávky.

### **Porucha funkce ledvin**

Zdá se, že středně těžká porucha funkce ledvin nevyžaduje snížení dávky s ohledem na limitované množství epirubicinu vylučovaného touto cestou. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (kreatinin v séru > 450 μmol/l) se mají zvážet nižší počáteční dávky.

### **Způsob podání**

Epirubicin je určen pouze k intravenóznímu nebo intravezikálnímu podání.

### **Intravenózní podání**

Po kontrole správného umístění jehly v žíle se doporučuje podávat epirubicin hadičkou s volně tekoucí intravenózní infuzí fyziologického roztoku. Je třeba dbát na to, aby nedošlo k extravazaci (viz bod 4.4). V případě extravazace je třeba podávání okamžitě zastavit.

Doporučuje se provádět intravenózní podání po dobu 5-10 minut. Tato technika snižuje riziko extravazace přípravku a zajišťuje proplachování žíly na konci podání.

V případě extravazace epirubicinu během podávání existuje riziko tkáňových lézí, včetně nekrózy.

Žilní skleróza se může objevit, pokud se injekce aplikuje do malých cév nebo opakovaně do stejné žíly.

### **Intravezikální podání**

Epirubicin pro instilaci katetrem musí být ponechán *in situ* po dobu jedné hodiny. Pacient musí být poučen, aby 12 hodin před instilací nepil žádné tekutiny. Během instilace může být vhodné otáčet pánví pacienta, aby byl zajištěn širší kontakt roztoku se sliznicí močového měchýře.

### **TABULKA ŘEDĚNÍ ROZTOKŮ PRO INSTILACI DO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE**

Požadovaná dávka epirubicinu	Objem injekce epirubicin-hydrochloridu 2 mg/ml	Objem sterilní vody pro injekci nebo 0,9% sterilního fyziologického roztoku	Celkový objem pro instilaci do močového měchýře
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 ml	25 ml	25 ml	50 ml
80 ml	40 ml	10 ml	50 ml

### 4.3 Kontraindikace

Epirubicin je kontraindikován u:

- Pacientů s prokázanou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na jiné antracykliny nebo antracendiony
- Kojení

*Intravenózní podání:*

- Pacienti s přetrvávající myelosupresí
- Těžká porucha funkce jater
- Těžká srdeční insuficience
- Nedávný infarkt myokardu
- Závažné arytmie
- Předchozí léčba maximálními kumulativními dávkami epirubicinu a/nebo jiných antracyklinů a antracendionů (viz bod 4.4)
- Pacienti s akutní systémovou infekcí
- Nestabilní angina pectoris
- Kardiomyopatie

*Intravezikální podání:*

- Infekce močových cest
- Invazivní nádory močového měchýře
- Problémy s katetrizací
- Zánět močového měchýře
- Hematurie

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### **Obecná**

Epirubicin-hydrochlorid musí být podáván pod dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s používáním cytotoxické léčby.

Před zahájením léčby epirubicin-hydrochloridem se pacienti musí zotavit z akutní toxicity vyvolané předchozí cytotoxickou léčbou (jako je stomatitida, neutropenie, trombocytopenie a generalizované infekce).

Zatímco léčba vysokými dávkami epirubicin-hydrochloridu (např.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> každé 3 až 4 týdny) způsobuje nežádoucí účinky, které jsou zpravidla podobné těm, které byly pozorovány při podávání standardních dávek ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> každé 3 nebo 4 týdny), neutropenie a stomatitida/mukozitida mohou být závažnější. Léčba vysokými dávkami epirubicin-hydrochloridu vyžaduje zvláštní péči kvůli možným komplikacím v důsledku těžké myelosuprese.

**Srdeční funkce** – Rizikem léčby antracykliny je kardiotoxicita, která se může projevit akutními nebo opožděnými příhodami.

**Akutní toxicita:** Časná kardiotoxicita epirubicin-hydrochloridu spočívá především v sinusové tachykardii a/nebo abnormalitách EKG, jako jsou nespecifické změny vlny ST-T. Rovněž byly hlášeny tachyarytmie, včetně předčasných kontrakcí komor, komorové tachykardie, bradykardie, a také atrioventrikulární blokáda a blokáda ramének. Tyto účinky obvykle nepředpovídají následný rozvoj pozdní kardiotoxicity, mají zřídka klinický význam a obecně nejsou důvodem k přerušení léčby epirubicinem.

**Pozdní toxicita:** Pozdní kardiotoxicita se obvykle objevuje na konci léčby epirubicinem nebo během 2 až 3 měsíců po ukončení léčby, ale byly hlášeny i pozdější případy (několik měsíců nebo let po

ukončení léčby). Pozdní kardiomyopatie se projevuje sníženou ejekční frakcí levé komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) a/nebo známkami a příznaky městnavého srdečního selhání (congestive heart failure, CHF), jako je dušnost, plicní edém, edém závislý na poloze těla, kardiomegalie a hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální výpotek a cvalový rytmus (galop). Život ohrožující CHF je nejzávažnější formou antracykliny navozené kardiomyopatie a představuje kumulativní toxicitu limitující dávku přípravku.

Riziko vzniku městnavého srdečního selhání se rychle zvyšuje se zvýšením celkových kumulativních dávek epirubicin-hydrochloridu nad 900 mg/m<sup>2</sup>; tato kumulativní dávka smí být překročena pouze s extrémní opatrností (viz bod 5.1).

Před zahájením léčby epirubicin-hydrochloridem musí být vyhodnocena srdeční funkce. Monitorování srdce pacientů léčených epirubicinem je velmi důležité, aby se minimalizovalo riziko závažného poškození srdce. Doporučuje se hodnotit srdeční funkci neinvazivními technikami. Změny na elektrokardiogramu (EKG) mohou svědčit o kardiomyopatii vyvolané antracykliny, ale EKG není citlivá ani specifická metoda pro sledování kardiotoxicity související s antracykliny. Riziko závažného srdečního postižení lze snížit pravidelným sledováním ejekční frakce levé komory (LVEF) v průběhu léčby s okamžitým přerušением podávání epirubicinu při prvních známkách poruchy srdeční funkce. Upřednostňovanou metodou pro opakované hodnocení srdeční funkce je hodnocení míry LVEF pomocí vícenásobné radionuklidové angiografie (MUGA) nebo echokardiografie (ECHO). Doporučuje se základní hodnocení srdeční činnosti pomocí EKG a vyšetření MUGA nebo ECHO, zejména u pacientů s rizikovými faktory pro zvýšení srdeční toxicity. Má být provedeno opakované stanovení LVEF pomocí MUGA nebo ECHO, zejména při vyšších kumulativních dávkách antracyklinů. Technika použitá pro hodnocení má být konzistentní po celou dobu sledování. U pacientů s rizikovými faktory, zejména s předchozím užíváním antracyklinů nebo antracendionů, musí být sledování srdeční funkce obzvláště přísné.

S ohledem na riziko vzniku kardiomyopatie smí být kumulativní dávka epirubicin-hydrochloridu 900 mg/m<sup>2</sup> překročena pouze s extrémní opatrností.

Rizikové faktory pro srdeční toxicitu zahrnují aktivní či němé kardiovaskulární onemocnění, předchozí či souběžnou radioterapii v perikardiální mediastinální oblasti, předchozí léčbu antracykliny nebo antracendiony, současné užívání dalších léčivých přípravků se schopností potlačovat kontraktilitu srdce nebo užívání kardiotoxických přípravků (např. trastuzumab) (viz bod 4.5). Riziko kardiotoxicity se zvyšuje také u starších osob.

Srdeční selhání (New York Heart Association, NYHA třídy II-IV) bylo pozorováno u pacientů léčených trastuzumabem v monoterapii nebo v kombinaci s antracykliny, jako je epirubicin. Srdeční selhání může být středně těžké až těžké a bylo spojeno s úmrtím.

Trastuzumab a antracykliny, jako je epirubicin, obvykle nesmí být používány v kombinaci s výjimkou dobře kontrolovaných klinických studií s monitorováním srdce. Pacienti, kteří dříve dostávali antracykliny, jsou při léčbě trastuzumabem rovněž ohroženi kardiotoxicitou, i když riziko je nižší než při současném užívání trastuzumabu a antracyklinů.

Bylo hlášeno, že trastuzumab má variabilní poločas. Trastuzumab může zůstat v oběhu až sedm měsíců po přerušení léčby. Pacienti, kteří dostávají antracykliny, jako je epirubicin, mohou mít po přerušení léčby trastuzumabem zvýšené riziko kardiotoxicity. Kdykoli je to možné, musí se lékař vyhnout terapiím na bázi antracyklinů po dobu až sedmi měsíců po přerušení nebo ukončení podávání trastuzumabu. Pokud se používají antracykliny, jako je epirubicin, musí být pečlivě sledována srdeční funkce pacienta.

Pokud se během léčby trastuzumabem následované léčbou epirubicin-hydrochloridem objeví příznaky srdečního selhání, je nutné je léčit standardní léčebnou terapií.

Srdeční funkce musí být pečlivě sledována u pacientů užívajících vysoké kumulativní dávky a u pacientů s rizikovými faktory. Kardiotoxicita epirubicin-hydrochloridu se však může projevit při nižších kumulativních dávkách bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost rizikových faktorů pro srdeční toxicitu.

Po expozici epirubicinu *in utero* byly ojediněle hlášeny kardiotoxické příhody u plodu/novorozence, včetně úmrtí plodu (viz bod 4.6).

Je pravděpodobné, že toxicita epirubicinu a dalších antracyklinů nebo antracendionů je aditivní.

**Hematologická toxicita** – Podobně jako u jiných cytotoxických látek může i epirubicin způsobit myelosupresi. Krevní profil, včetně diferenciálního počtu leukocytů, musí být vyhodnocen před i během každého léčebného cyklu epirubicinem. Toxicita krve se projevuje hlavně jako reverzibilní a na dávce závislá leukopenie a/nebo granulocytopenie (neutropenie), které představují nejčastější projevy akutní toxicity limitující dávku tohoto léčivého přípravku. Leukopenie a neutropenie jsou obvykle závažnější při vysokých léčebných dávkách, s nejnižší hodnotou ve většině případů mezi 10. a 14. dnem po podání přípravku. To je obecně přechodné a počet leukocytů/neutrofilů se vrátí k normálu do 21 dnů. Může se též objevit trombocytopenie a anémie. Klinické důsledky těžké myelosuprese jsou: horečka, infekce, sepse/septikemie, septický šok, krvácení, tkáňová hypoxie nebo úmrtí.

**Sekundární leukemie** – Sekundární leukemie bez preleukemické fáze nebo s ní byla hlášena u pacientů léčených antracykliny, včetně epirubicinu. Sekundární leukemie je častější, jsou-li takové přípravky podávány v kombinaci s cytostatiky poškozujícími DNA, v kombinaci s radiační léčbou, pokud byli pacienti masivně předléčeni cytotoxickými léčivými přípravky nebo pokud byly zvýšeny dávky antracyklinů. U těchto leukemií může být období latence 1 až 3 roky (viz bod 5.1).

**Gastrointestinální trakt** – Epirubicin-hydrochlorid vyvolává zvracení. Mukozitida/stomatitida se obvykle vyskytuje brzy po podání přípravku a je-li závažná, může během několika dní přejít v ulceraci sliznic. U většiny pacientů dojde k zotavení z těchto nežádoucích účinků během třetího týdne léčby.

**Jaterní funkce** – Hlavní cestou eliminace epirubicin-hydrochloridu je hepatobiliární systém. Před zahájením léčby epirubicinem i během léčby je třeba vyhodnotit jaterní funkce (SGOT, SGT, AST, alkalická fosfatáza, bilirubin) (viz bod 4.2). U pacientů se zvýšeným bilirubinem nebo AST může dojít ke zpomalení clearance přípravku se zvýšením celkové toxicity. U těchto pacientů se doporučují nižší dávky (viz body 4.2 a 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí epirubicin-hydrochlorid používat (viz bod 4.3).

**Renální funkce** – Před léčbou a během ní musí být měřena hladina kreatininu v séru. U pacientů, kteří mají hladinu kreatininu v séru > 5 mg/dl, je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

**Účinky v místě vpichu** – Injekce do malé cévy nebo opakované injekce do stejné žíly mohou způsobit flebosklerózu. Riziko flebitidy/tromboflebitidy v místě podání injekce lze minimalizovat dodržováním doporučených postupů podávání (viz bod 4.2).

**Extravazace** – Extravazace epirubicin-hydrochloridu během intravenózní injekce může způsobit místní bolest, závažná poranění tkáně (vznik vezikul, těžkou flegmónu) a nekrózu. Pokud se během intravenózní aplikace epirubicin-hydrochloridu objeví známky nebo příznaky extravazace, musí být infuze léčivého přípravku okamžitě přerušena. Nežádoucím účinkům vyplývajícím z extravazace antracyklinů lze předejít nebo je snížit okamžitým použitím specifické léčby, např. dexrazoxanem (viz příslušné informace o použití přípravku). Bolest pacienta lze zmírnit ochlazením příslušného místa a udržováním chladu za použití kyseliny hyaluronové a dimethylsulfoxidu (DMSO). Během následujícího období musí být pacient pečlivě sledován, protože několik týdnů po extravazaci může dojít k nekróze. Možnost excize je třeba konzultovat s plastickým chirurgem.

**Ostatní** – Stejně jako u dalších cytotoxických látek byla při použití epirubicin-hydrochloridu hlášena tromboflebitida a tromboembolické příhody včetně plicní embolie (v některých případech fatální).

**Syndrom nádorového rozpadu** – Epirubicin-hydrochlorid může způsobit hyperurikemii v důsledků rozsáhlého katabolismu purinů, spojeného s rychlým rozpadem nádorových buněk vyvolaných léčivým přípravkem (syndrom nádorového rozpadu). Po zahájení léčby je nutné změřit hladiny kyseliny močové v krvi, draslíku, fosforečnanu vápenatého a kreatininu. Hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem kvůli prevenci kyseliny močové v krvi může minimalizovat potenciální komplikace syndromu nádorového rozpadu.

**Imunosupresivní účinky/zvýšená citlivost vůči infekcím** – Podávání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům imunosuprimovaným chemoterapeutiky, včetně epirubicin-hydrochloridu, může způsobit závažné nebo fatální infekce (viz bod 4.5).

U pacientů léčených epirubicin-hydrochloridem je nutné se vyvarovat očkování živou vakcínou. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny mohou být podány, ale odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

**Reprodukční systém** – Epirubicin-hydrochlorid může způsobit genotoxicitu. Muži a ženy léčení epirubicin-hydrochloridem musí během léčby epirubicinem a po určitou dobu po ukončení léčby používat vhodné metody antikoncepce (viz bod 4.6). Pacienti, kteří po skončení léčby chtějí mít děti, musí požádat o genetické poradenství, je-li vhodné a dostupné.

**Intravezikální podání** – Podávání epirubicin-hydrochloridu může způsobit symptomy chemické cystitidy (jako je dysurie, polyurie, nykturie, strangurie, hematurie, diskomfort močového měchýře, nekróza stěny močového měchýře) a konstrikci močového měchýře. Zvláštní pozornost je třeba věnovat problémům s katetrizací (např. uretrální obstrukce způsobená velkými intravezikálními nádory).

**Intraarteriální cesta** – Intraarteriální podání epirubicin-hydrochloridu (transkatetrová arteriální embolizace k lokalizované nebo regionální léčbě primárního hepatocelulárního karcinomu nebo jaterních metastáz) může vyvolat (navíc k systémové toxicitě kvalitativně podobné té, která byla pozorována po intravenózním podání epirubicin-hydrochloridu) lokalizované nebo regionální nežádoucí účinky, které zahrnují gastroduodenální vředy (pravděpodobně v důsledku refluxu léků do gastrické arterie), a zúžení žlučového v důsledku sklerotizující cholangitidy vyvolané přípravkem. Tato cesta podání může vést k rozšířené nekróze perfundované tkáně.

## **Pomocné látky**

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Epirubicin-hydrochlorid lze také použít v kombinaci s jinými protinádorovými chemoterapeutiky. Kumulativní toxicita se může projevit účinky na kostní dřeň/krev a gastrointestinální systém (viz bod 4.4). Použití epirubicin-hydrochloridu v chemoterapii s dalšími potenciálně kardiotoxickými látkami, stejně jako konkomitantní použití s kardioaktivními sloučeninami (např. blokátory kalciového kanálu), vyžaduje sledování srdeční funkce v průběhu celé léčby.

Epirubicin-hydrochlorid je extenzivně metabolizován v játrech. Změny v jaterním metabolismu vyvolané souběžnými terapiemi mohou ovlivnit metabolismus epirubicin-hydrochloridu, jeho farmakokinetiku, terapeutickou účinnost a/nebo toxicitu (viz bod 4.4).

Antracykliny včetně epirubicinu se nesmí podávat v kombinaci s dalšími kardiotoxickými látkami, pokud není srdeční funkce pacienta pečlivě sledována. Pacienti užívající antracykliny po přerušení nebo ukončení léčby jinými kardiotoxickými látkami, zejména těmi s dlouhým poločasem, jako je trastuzumab, mohou být také vystaveni zvýšenému riziku nástupu kardiotoxicity. Trastuzumab má variabilní poločas a může zůstat v oběhovém systému až sedm měsíců. Je-li to možné, musí se lékaři vyhnout léčbě na bázi antracyklinů po dobu až sedmi měsíců po ukončení léčby trastuzumabem. Pokud jsou antracykliny použity před tímto obdobím, musí být srdeční funkce pečlivě sledována.

U pacientů užívajících epirubicin-hydrochlorid je nutné se vyvarovat očkování živou vakcínou. Mohou být podávány usmrcené nebo inaktivované vakcíny; odpověď na takové vakcíny však může být snížena.

Cimetidin zvyšuje AUC epirubicin-hydrochloridu o 50 % a užívání tohoto léčivého přípravku musí být během léčby epirubicin-hydrochloridem přerušeno.

Ukázalo se, že paklitaxel zvyšuje plazmatické koncentrace nezměněného epirubicin-hydrochloridu a jeho metabolitů, podává-li se před epirubicin-hydrochloridem, přičemž metabolity však nebyly toxické ani účinné. Souběžné podávání paklitaxelu nebo docetaxelu neovlivnilo farmakokinetiku epirubicin-hydrochloridu, pokud byl epirubicin-hydrochlorid podán před taxanem.

Tuto kombinaci lze použít při střídavém podávání obou látek. Infuze epirubicin-hydrochloridu a paklitaxelu má být podána alespoň s 24hodinovým intervalem mezi oběma látkami.

Dexverapamil může změnit farmakokinetiku epirubicin-hydrochloridu a případně zvýšit jeho tlumivé účinky na kostní dřeň.

Jedna studie zjistila, že docetaxel může zvýšit plazmatické koncentrace metabolitů epirubicin-hydrochloridu, pokud je podán bezprostředně po epirubicin-hydrochloridu.

Chinin může urychlit počáteční distribuci epirubicin-hydrochloridu z krve do tkání a může ovlivňovat dělení erytrocytů při užívání epirubicin-hydrochloridu.

Souběžné podávání interferonu  $\alpha_2b$  může způsobit snížení konečného poločasu a celkové i částečné clearance epirubicin-hydrochloridu.

Při (předcházející) léčbě přípravky, které ovlivňují kostní dřeň (tj. cytostatika, sulfonamidy, chloramfenikol, difenylhydantoin, deriváty amidopyrinu, antiretrovirotika), je nutné pamatovat na možnost výrazného narušení hematopoiezy.

Pacienti, kteří dostávají terapii v kombinaci s antracykliny a dexrazoxanem, mohou trpět zvýšenou myelosupresí.

Epirubicin může vyvolat hyperurikemii v důsledku rychlého rozpadu nádorových buněk. Pokud se epirubicin používá současně s jinými léčivými přípravky, které zpomalují vylučování kyseliny močové (např. sulfonamidy, některá diuretika), může se hyperurikemie zesílit.

Epirubicin je chemicky inkompatibilní s heparinem; při smíchání obou složek může dojít k precipitaci a ztrátě účinnosti obou látek (viz bod 6.2).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen**

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby neotěhotněly, a musí používat účinné antikoncepční metody během léčby a nejméně 7 měsíců po poslední dávce.



Muži podstupující léčbu epirubicin-hydrochloridem musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používat účinné metody antikoncepce.

### **Těhotenství**

Údaje o použití epirubicinu u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Epirubicin se nesmí používat během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu epirubicinem.

Vyhňte se používání epirubicinu během prvního trimestru. Dostupné údaje u člověka neprokazují přítomnost či nepřítomnost závažných vrozených vad a potratů v souvislosti s používáním epirubicinu během druhého a třetího trimestru.

Po expozici epirubicinu *in utero* během druhého a/nebo třetího trimestru byly hlášeny ojedinělé případy přechodné fetální a/nebo neonatální ventrikulární hypokineze, přechodného zvýšení srdečních enzymů a úmrtí plodu v důsledku podezření na kardiotoxicitu vyvolanou antracykliny (viz bod 4.4). Monitorujte plod a/nebo novorozence z hlediska kardiotoxicity a provádějte vyšetření v souladu s místními standardy péče.

### **Fertilita**

Epirubicin-hydrochlorid může způsobit chromozomální poškození spermatozoí u člověka. Muži léčení epirubicin-hydrochloridem mají být upozorněni na možnost konzervace spermií, protože léčba může způsobit nevratnou neplodnost.

Epirubicin-hydrochlorid může způsobit amenoreu nebo předčasnou menopauzu u premenopauzálních žen.

### **Kojení**

Není známo, zda se epirubicin-hydrochlorid vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se mnoho léků, včetně jiných antracyklinů, vylučuje do lidského mateřského mléka a vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům epirubicin-hydrochloridu na kojené děti, nesmí matky během léčby epirubicinem a nejméně 7 dní po poslední dávce kojit.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly hlášeny žádné konkrétní nežádoucí účinky související s účinkem na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby epirubicinem s následujícími frekvencemi:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

U více než 10 % léčených pacientů se mohou vyvinout nežádoucí účinky. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou myelosuprese, gastrointestinální poruchy, anorexie, alopecie a infekce.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Infekce infestace</b> <b>a</b>	Infekce, konjunktivitida		Sepse*, pneumonie*			Septický šok, celulitida

<b>Novotvary benigní, maligní a blíže určené (zahrnující cysty a polypy)</b>			Akutní myeloidní leukemie, akutní lymfoblastická leukemie			
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Myelosuprese (anemie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie, trombocytopenie, febrilní neutropenie					
<b>Poruchy imunitního systému</b>				Hypersensitivita <sup>§</sup> , anafylaktická reakce*		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Snížená chuť k jídlu, dehydratace*		Hyperurikemie*		
<b>Poruchy nervového systému</b>		Pocit pálení <sup>§</sup>		Závrať		
<b>Poruchy oka</b>	Keratitida					
<b>Srdeční poruchy</b>		Ventrikulární tachykardie, atrioventrikulární blokáda, blokáda Tawarova raménka, bradykardie, kongestivní srdeční selhání^		Kardiotoxická		
<b>Cévní poruchy</b>	Návaly horka, flebitida*	Krvácení*, zrudnutí*	Embolie, arteriální			Šok*

			embolie *, tromboflebitida*			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Plicní embolie*			Hypoxie**
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea, zvracení, stomatitida, zánět sliznice, průjem	Gastrointestinální bolest*, gastrointestinální eroze*, ezofagitida, gastrointestinální vřed*	Gastrointestinální hemoragie*			Břišní diskomfort, eroze sliznice dutiny ústní, ulcerace v ústech, bolest v ústech, pocit pálení sliznic, krvácení z úst, bukalní pigmentace*
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Alopecie, kožní toxicita	Vyrážka/pruritus, pigmentace nehtů*, porucha kůže, hyperpigmentace kůže*	Urtikarie*, erytém*			Fotosenzitivní reakce*
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Chromaturie* +	Polakisurie§				
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Amenorea			Azoospermie		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Malátnost, horečka*	Erytém v místě podání, zimnice*	Astenie			Fleboskleróza, bolest, nekróza měkkých tkání <sup>ε</sup>
<b>Vyšetření</b>	Abnormální hladiny aminotransferáz	Snížená ejekční frakce				
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Chemická cystitida *§					Recall fenomén*=

\* NÚ identifikován po uvedení na trh.

\*\* vyvolané myelosupresí

+ červené zbarvení moči po dobu 1 až 2 dnů po podání

<sup>ε</sup> po náhodné paravenózní injekci

§ po intravezikální aplikaci

= přecitlivělost ozářené kůže (reakce vyvolaná po radiaci)  
^ (dušnost, edém, hepatomegalie, ascites, plicní edém, pleurální výpotek, galopový rytmus).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Akutní předávkování epirubicin-hydrochloridem může způsobit těžkou myelosupresi (především leukopenii, trombocytopenii), toxické gastrointestinální účinky (především mukozitidu) a akutní srdeční komplikace. Při podání antracyklinů bylo pozorováno zpožděné srdeční selhání, které se projevilo několik měsíců až let po ukončení léčby (viz bod 4.4). Pacienty je nutné pečlivě sledovat. Pokud se objeví známky srdečního selhání, musí být pacienti léčeni podle zavedených pravidel.

#### Léčba:

Symptomatická. Epirubicin nelze odstranit dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytotoxická antibiotika – antracykliny.

ATC kód: L01D B03.

Mechanismus účinku epirubicin-hydrochloridu souvisí s jeho schopností vázat se na DNA. Studie buněčných kultur ukázaly rychlou buněčnou penetraci, lokalizaci v jádru a inhibici syntézy nukleových kyselin a mitózy. Prokázalo se, že epirubicin-hydrochlorid je aktivní u širokého spektra experimentálních tumorů, včetně leukemií L1210 a P388, sarkomů SA180 (solidní a ascitické formy), melanomu B16, karcinomu prsu, Lewisova karcinomu plic a rakoviny tračníku (38) a také lidských tumorů transplantovaných athymickým nahým myším (melanom, karcinomy prsu, plic, prostaty a vaječníků).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

U pacientů s normální funkcí jater a ledvin sledují plazmatické hladiny epirubicin-hydrochloridu po intravenózním podání v dávce 60-150 mg/m<sup>2</sup> tri-exponenciálně klesající vzorec s velmi rychlou první fází a pomalou koncovou fází s průměrným poločasem přibližně 40 hodin.

Tyto dávky jsou v mezích farmakokinetické linearit, pokud jde o hodnoty plazmatické clearance, i co se týče metabolické cesty.

Hlavními metabolity, které byly identifikovány, jsou epirubicinol (13-OH epirubicin) a glukuronidy epirubicin-hydrochloridu a epirubicinolu.

Epirubicin-hydrochlorid odlišuje od doxorubicinu 4'-O-glukuronidace, která může vysvětlovat rychlejší eliminaci epirubicin-hydrochloridu a jeho sníženou toxicitu. Plazmatické hladiny hlavního metabolitu 13-OH derivátu (epirubicinol) jsou v souladu s tím nižší a téměř se shodují s hladinami nezměněného léku.

Epirubicin-hydrochlorid se eliminuje především játry; vysoké hladiny plazmatické clearance (0,9 l/min) ukazují, že tato pomalá eliminace je způsobena rozsáhlou distribucí v tkáních.

Vylučování močí představuje přibližně 9-10 % podané dávky během 48 hodin.

Vylučování žlučí představuje hlavní cestu eliminace, kdy se ve žluči izoluje během 72 hodin asi 40 % podané dávky. Léčivá látka neprochází hematoencefalickou bariérou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Hlavní cílové orgány u potkanů, králíků a psů po opakovaném podávání zahrnovaly hemolymfopoetický systém, gastrointestinální trakt, ledviny, játra a reprodukční orgány.

Epirubicin-hydrochlorid byl také kardiotoxický u testovaných druhů.

Byl genotoxický, a jako ostatní antracykliny, kancerogenní u potkanů.

Epirubicin-hydrochlorid byl embryotoxický u potkanů. U potkanů nebo králíků nebyly pozorovány žádné malformace, ale stejně jako jiné antracykliny a cytotoxické léčivé látky musí být i epirubicin-hydrochlorid považován za potenciálně teratogenní.

Studie lokální snášenlivosti u potkanů a myši ukázala, že extravazace epirubicin-hydrochloridu způsobuje nekrózu tkáně.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Je třeba se vyvarovat kontaktu epirubicin-hydrochloridu s jakýmkoliv roztokem alkalického pH, protože to povede k hydrolýze léku.

Epirubicin-hydrochlorid se nesmí mísit s heparinem z důvodu chemické nekompatibility, která může vést k precipitaci, pokud jsou přípravky v určitých poměrech.

Epirubicin-hydrochlorid lze použít v kombinaci s jinými protinádorovými látkami, ale nedoporučuje se, aby se mísil s jinými léky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti před otevřením:

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření:

Injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití a jakýkoliv nepoužitý obsah musí být zlikvidován. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po prvním propíchnutí pryžové zátky. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti po naředění:

Epirubicin Accord lze dále ředit v aseptických podmínkách 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného a podat jako intravenózní infuzi. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně tato doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávání po naředění, viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5ml a 10ml lahvičky: Injekční lahvička z trubicového skla třídy I s 20mm chlorbutylovou RTS pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem s bílým krytem.

25ml lahvička: Injekční lahvička z trubicového skla třídy I s 20mm chlorbutylovou RTS pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem s krytem barvy bílé/královské modři.

50ml lahvička: Injekční lahvička z čirého tvarovaného skla třídy I s 20mm chlorbutylovou RTS pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem s krytem barvy královské modři.

100ml lahvička: Injekční lahvička z čirého tvarovaného skla třídy I s 20mm chlorbutylovou RTS pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem s krytem barvy bílé/královské modři.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Epirubicin Accord lze dále ředit 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného a podat jako intravenózní infuzi. Informace o stabilitě infuzních roztoků naleznete v bodě 6.3.

Injekční nebo infuzní roztok neobsahuje žádné konzervační látky a veškerý nespotřebovaný přípravek se musí neprodleně zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

##### **Pokyny pro bezpečné zacházení s cytostatiky a jejich likvidaci:**

1. Jestliže se má připravit infuzní roztok, musí to provést školený personál v aseptických podmínkách.
2. Příprava infuzního roztoku se má provádět ve vyhrazeném aseptickém prostoru.
3. Personál musí používat odpovídající ochranné jednorázové rukavice, ochranné brýle, plášť a obličejovou masku.
4. Je třeba učinit taková bezpečnostní opatření, aby se zabránilo náhodnému kontaktu léčivého přípravku s očima. V případě kontaktu s očima je vypláchněte velkým množstvím vody a/nebo 0,9% roztokem chloridu sodného. Pak vyhledejte lékařskou pomoc.
5. V případě kontaktu s kůží důkladně omyjte postiženou oblast mýdlem a vodou nebo roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Nedřete však kůži kartáčem. Po sundání rukavic si vždy umyjte ruce.
6. V případě rozlití nebo úniku kapaliny je třeba ošetřit potřísněný povrch zředěným roztokem chlornanu sodného (1% chlóru), nejlépe namáčením a pak vodou. Všechny čisticí materiály mají být zlikvidovány dále uvedeným postupem.
7. S cytotoxickými látkami nesmí manipulovat těhotné ženy.
8. Při likvidaci předmětů (stříkačky, jehly atd.) použitých k rekonstituci a/nebo ředění cytotoxických léčivých přípravků je nutno dbát odpovídající opatrnosti a učinit odpovídající bezpečnostní

opatření. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677, Varšava  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/588/09-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. 7. 2009  
Datum posledního prodloužení registrace: 27. 2. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 7. 2024