

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EPISINDAN 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă
EPISINDAN 50 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

EPISINDAN 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă:

Fiecare flacon conține clorhidrat de epirubicină 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține para-hidroxibenzoat de metil 2 mg.

EPISINDAN 50 mg pulbere pentru soluție injectabilă:

Fiecare flacon conține clorhidrat de epirubicină 10 mg

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține para-hidroxibenzoat de metil 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Masă compactă sau fragmente de culoare roșu-portocaliu, cu aspect poros.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EPISINDAN a determinat răspunsuri terapeutice semnificative într-un număr de neoplazii, printre care:

Carcinom tranzițional al vezicii urinare

Cancer al glandei mamare în stadiu incipient

Cancer al glandei mamare metastatic (avansat)

Cancer gastro-esofagian

Cancere la nivelul capului și gâtului

Carcinom hepatocelular primitiv

Leucemie acută

Cancer bronho-pulmonar non-microcelular

Cancer bronho-pulmonar microcelular
Limfom non-Hodgkinian
Limfom Hodgkin
Mielom multiplu
Cancer ovarian
Cancer pancreatic
Cancer al prostatei refractar la terapia hormonală
Cancer colorectal
Sarcoame ale țesuturilor moi și osoase

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea clorhidratului de epirubicină trebuie restrânsă la unitățile specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice, iar acest medicament trebuie administrat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei.

Clorhidratul de epirubicină se administrează numai pe cale intravenoasă sau intravezicală. Nu există date privind siguranța și eficacitatea administrării epirubicinei la copii.

Pulberea uscată prin înghețare poate fi reconstituită în clorură de sodiu 0,9% soluție pentru preparate injectabile sau în apă pentru preparate injectabile.

Administrarea intravenoasă

Doza totală de clorhidrat de epirubicină per ciclu poate să difere în funcție de schema terapeutică în cadrul căruia este administrată (în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice) și în funcție de indicație.

Regimuri cu doză standard

Când clorhidratul de epirubicină este administrată în monoterapie, doza standard de inițiere a tratamentului recomandată la adulți per ciclu este de 60 - 90 mg/m² suprafață corporală.

Clorhidratul de epirubicină se administrează intravenos, într-un interval de 3-5 minute. Doza trebuie repetată la intervale de 21 de zile, în funcție de rezerva medulară a pacientului. Dacă apar semne de toxicitate, inclusiv neutropenie severă/febră neutropenică și trombocitopenie (care pot persista până în ziua 21), poate fi necesară ajustarea dozei sau amânarea administrării următoarei doze.

Regimuri cu doză mare

În monoterapie, clorhidratul de epirubicină trebuie administrat conform următoarei scheme de tratament:

- Carcinom bronho-pulmonar microcelular (netratat anterior): 120 mg/m² în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni.

În regimuri de doză mare, clorhidratul de epirubicină poate fi administrat în bolus intravenos, pe o perioadă de 3-5 minute sau ca perfuzie pe o perioadă de până la 30 de minute.

- Cancer al glandei mamare

În tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer al glandei mamare în stadiu incipient, având ganglioni limfatici invadați, se recomandă doze intravenoase de la 100 mg/m² (ca doză unică în ziua 1) până la 120 mg/m² clorhidrat de epirubicină (în două doze divizate, în zilele 1 și 8), la fiecare 3-4 săptămâni, în combinație cu ciclofosamidă și 5-fluoruracil intravenos, respectiv tamoxifen oral.

În cazul pacienților având funcția măduvei hematogene afectată de tratamente oncologice anterioare (chimioterapie sau radioterapie), sunt recomandate doze mai mici (60-75 mg/m² pentru un regim de doză standard și 105-120 mg/m² pentru regim cu doză mare), în funcție de vârstă sau de starea măduvei hematogene.

Doza totală per serie poate fi împărțită pe 2-3 zile succesive.

Următoarele doze de clorhidrat de epirubicină sunt folosite în mod uzual în monoterapie sau chimioterapie combinată, pentru diferite tumori:

Indicații	Doza de clorhidrat de epirubicină (mg/m ²) ^a	
	Monoterapie	Terapie combinată
Carcinom ovarian în stadiu avansat	60-90	50-100
Carcinom gastric	60-90	50
Carcinom bronho-pulmonar microcelular	120	120
Carcinom al vezicii urinare	50 mg/50 ml sau 80 mg/50 ml (carcinom <i>in situ</i>); Profilaxie: 50 mg/50 ml săptămânal timp de 4 săptămâni, apoi lunar timp de 11 luni	

^aDozele sunt administrate în general în ziua 1 sau în zilele 1,2 și 3 (doze divizate), la intervale de 21 de zile

Polichimioterapie

Când clorhidratul de epirubicină este utilizat în combinație cu alte produse citotoxice, doza trebuie redusă în mod adecvat. Dozele uzuale sunt redată în tabelul de sus.

Insuficiență renală.

Insuficiența renală moderată nu pare să impună reducerea dozei, având în vedere excreția limitată de epirubicină pe această cale. Unele ajustări de doză pot fi totuși necesare în cazul pacienților cu creatinină serică >5 mg/dl.

Insuficiență hepatică

Calea principală de eliminare a clorhidratului de epirubicină este prin sistemul hepatobiliar. La pacienții cu disfuncții hepatice, doza trebuie redusă în funcție de bilirubina serică sau de nivelurile de ASAT, după cum urmează:

Insuficiența hepatică moderată (bilirubină: 1,43 – 3 mg/100 ml) impune o reducere cu 50% a dozei, în timp ce insuficiența severă (bilirubina >3 mg/100 ml) necesită o reducere de 75% a dozei de clorhidrat de epirubicină.

ASAT*	Reducere a dozei
2-5 x limita superioară normală	50%
>5 x limita superioară normală	75%

*)Aspartat aminotrasferaza

Alte categorii speciale de pacienți.

La pacienții tratați anterior cu doze mari sau la pacienții cu infiltrare medulară neoplazică pot fi necesare doze mai mici de începere sau intervale mai mari între cicluri (vezi pct. 4.4). La persoanele în vârstă, s-au folosit doze și regimuri standard de inițiere a terapiei.

Administrarea intravezicală

În tratamentul tumorilor superficiale ale vezicii urinare și al carcinomului *in situ*, clorhidratul de epirubicină poate fi administrat intravezical. Nu se va administra intravezical în tratamentul tumorilor invazive care au penetrat peretele vezical; în această situație, terapia sistemică sau intervenția chirurgicală sunt mai adecvate (vezi pct. 4.3).

De asemenea, clorhidratul de epirubicină a fost utilizat intravezical, cu succes, ca și agent profilactic pentru prevenția recurențelor după rezecția transuretrală a tumorilor superficiale.

Înainte de administrare, soluția reconstituită se va dilua în apă sterilă pentru preparate injectabile sau în soluție salină sterilă 0.9%.

Tumori superficiale ale vezicii urinare.

Se recomandă 8 instilații săptămânale a câte 50 mg/50 ml clorhidrat de epirubicină (pentru prepararea diluției vezi pct.6.6). În caz de toxicitate locală (cistită chimică), doza trebuie redusă la 30 mg într-un volum total de 50 ml soluție.

Carcinom in situ: În funcție de toleranța individuală, doza intravezicală poate fi crescută până la 80 mg într-un volum total de 50 ml soluție.

Profilaxia recurențelor:

Pacienților li se pot administra 4 instilații săptămânale de câte 50 mg/50 ml, urmate de 11 instilații lunare cu aceeași doză.

TABEL DE DILUȚIE PENTRU SOLUȚIILE DE INSTILAȚIE VEZICALĂ

Doza necesară de clorhidrat de epirubicină	Volumul de soluție Epirubicină Actavis 2 mg/ml	Volumul de solvent soluție de clorură de sodiu 0,9% /apă pentru preparate injectabile	Volum total de instilat
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Soluția trebuie menținută intravezical timp de 1-2 ore. În vederea evitării unei diluții nedorite cu urină, pacientul trebuie instruit ca 12 ore înaintea instilației să nu bea lichide. În timpul instilației pacientul va fi instruit să se rotească cu 90° la fiecare 15-30 minute și va urina după încheierea intervalului de timp de 1-2 ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la clorhidrat de epirubicină, la alte antraciline sau antracendione sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- sarcina și alăptarea.

Pentru administrarea intravenoasă:

- Mielosupresie persistentă
- Afectare hepatică severă
- Insuficiență miocardică severă
- Infarct miocardic recent
- Aritmii severe
- Tratamente anterioare cu doze cumulative maxime de epirubicină și/sau alte antraciline și antracendione (a se vedea punctul 4.4 *Atenționări și precauții speciale*)
- Infecții sistemice acute
- Angină pectorală instabilă

Pentru administrarea intravezicală:

- Tumori invazive care au penetrat peretele vezical,
- Infecții urinare,
- Cistită,
- Hematurie,
- Probleme de cateterizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale – Clorhidratul de epirubicină trebuie administrată numai sub supravegherea unor medici calificați, cu experiență în administrarea tratamentului citotoxic.

Înainte de a începe tratamentul cu clorhidrat de epirubicină, pacienții trebuie să nu prezinte manifestări de toxicitate acută (cum sunt stomatita, neutropenia, trombocitopenia și infecțiile generalizate) consecutive unui tratament anterior cu citotoxice.

Deși tratamentul cu doze mari de clorhidrat de epirubicină (de exemplu ≥ 90 mg/m² la 3 - 4 săptămâni) determină reacții adverse asemănătoare în general cu cele apărute la doze standard (< 90 mg/m² la 3 - 4 săptămâni), severitatea neutropeniei și a stomatitei/mucozitei poate fi crescută.

Tratamentul cu doze mari de medicament necesită o atenție deosebită, urmărindu-se apariția posibilelor complicații datorate mielosupresiei profunde.

Funcția cardiacă

Cardiotoxicitatea constituie un risc al tratamentului cu antraciline, care se poate manifesta prin efecte imediate (acute) sau tardive (întârziate).

Efecte imediate (acute). Cardiotoxicitatea imediată a clorhidratului de epirubicină se manifestă în principal prin tahicardie sinusală și/sau anomalii ECG precum modificări ST-T nespecifice. Au mai fost raportate tahiaritmii, inclusiv contracții ventriculare premature, tahicardie ventriculară și bradicardie, precum și bloc atrioventricular sau de ramură. Aceste efecte nu sunt de obicei predictive pentru apariția ulterioară a cardiotoxicității tardive, au rareori importanță clinică și în general nu reprezintă motive de întrerupere a tratamentului cu clorhidrat de epirubicină.

Efecte tardive (întârziate). Cardiotoxicitatea tardivă apare de obicei târziu în cursul tratamentului cu clorhidrat de epirubicină sau în interval de 2-3 luni de la terminarea tratamentului, dar au fost raportate și efecte apărute după mai multe luni sau chiar ani de la terminarea tratamentului. Cardiomiopatia tardivă se manifestă prin reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și/sau semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă (ICC), precum dispnee, edem pulmonar, edeme, cardio-și hepatomegalie, oligurie, ascită, pleurezie și ritm de galop. ICC care poate pune viața în pericol este cea mai severă formă de cardiomiopatie indusă de antraciline și reprezintă fenomenul de toxicitate care limitează doza cumulată a medicamentului.

Riscul de apariție a ICC crește rapid cu doza totală cumulată de clorhidrat de epirubicină peste 900 mg/m²; se recomandă precauție deosebită în cazul depășirii acestei doze cumulate (vezi pct. 5.1).

Funcția cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienții să înceapă tratamentul cu clorhidrat de epirubicină și monitorizată pe parcursul terapiei, pentru a diminua riscul apariției unei insuficiențe cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS pe parcursul tratamentului, oprind administrarea epirubicinei la primul semn de disfuncție. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcției cardiace (evaluarea FEVS) este angiografia “multi-gated” cu radionuclizi (MUGA) sau ecocardiografia (ECHO). Se recomandă o evaluare cardiacă inițială prin ECG, însoțită de un examen MUGA sau ECHO, mai ales la pacienții cu factori de risc pentru cardiotoxicitate crescută. Vor trebui efectuate determinări repetate ale FEVS cu ajutorul MUGA sau ECHO în special când se ating doze mari, cumulate de antracilină. Tehnica folosită pentru evaluare trebuie să fie aceeași pe tot parcursul urmăririi.

Având în vedere riscul de cardiomiopatie, depășirea unei doze cumulate de 900 - 1000 mg/m² de epirubicină necesită multă prudență. Factorii de risc pentru toxicitatea cardiacă includ prezența unei afecțiuni cardiovasculare active sau patente, radioterapie anterioară sau concomitentă pe aria mediastinală/precordială, tratament anterior cu alte antraciline sau antracendione și folosirea

concomitentă a altor medicamente care au capacitatea de a inhiba contractilitatea cardiacă (ex. trastuzumab) (vezi pct. 4.5), pacienții vârstnicii având un risc crescut.

La pacienții aflați în monoterapie cu trastuzumab sau în terapie combinată cu antraciline cum ar fi clorhidratul de epirubicină, s-au observat cazuri de insuficiență cardiacă (New York Heart Association [NYHA]).

Trastuzumab și antracilinele de genul epirubicinei nu trebuie utilizate în combinație decât în contextul unui studiu clinic bine controlat, cu monitorizare a activității cardiace. Pacienții care au utilizat anterior antraciline prezintă de asemenea un risc de cardiotoxicitate în timpul tratamentului cu trastuzumab, deși riscul este mai mic decât în cazul administrării concomitente de trastuzumab și antraciline.

Deoarece timpul de înjumătățire al trastuzumab este de aproximativ 28-38 de zile, acest medicament poate persista în circulație până la 27 de săptămâni de la oprirea tratamentului. Pacienții care utilizează antraciline ca epirubicina pot avea un risc crescut de cardiotoxicitate după întreruperea tratamentului cu trastuzumab. Dacă este posibil, medicii trebuie să evite recomandarea tratamentului cu antraciline timp de până la 27 de săptămâni după oprirea administrării de trastuzumab. În cazul utilizării de antraciline, ca de exemplu epirubicina, funcția cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenție.

Dacă în timpul terapiei cu trastuzumab apare insuficiență cardiacă simptomatică, aceasta trebuie tratată cu medicație standard destinată acestui scop.

Monitorizarea funcției cardiace trebuie să fie foarte strictă, în special la pacienții care primesc doze mari cumulate și la cei cu factori de risc. Totuși, cardiotoxicitatea asociată epirubicinei poate apărea și la doze cumulate mai mici, indiferent de prezența factorilor de risc.

Toxicitatea clorhidratului de epirubicină și a altor antraciline sau antracendione este probabil aditivă.

Toxicitatea hematologică

Similar altor citotoxice, clorhidratul de epirubicină poate produce mielosupresie. Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte și în timpul fiecărui ciclu de tratament cu epirubicină, inclusiv pe baza leucogramei. Manifestarea predominantă a toxicității hematologice asociată epirubicinei și fenomenul de toxicitate acută care limitează cel mai frecvent doza acestui medicament, este leucopenia și/sau granulocitopenia (neutropenia) reversibilă, dependentă de doză. În general, aceste manifestări sunt mai severe în cazul administrării regimurilor cu doze mari, în majoritatea cazurilor atingând un maximum între zilele 10 și 14 de tratament; de regulă, valorile leucocitelor/neutrofilelor revin la normal până în ziua 21. Mai pot apărea trombocitopenie și anemie. Consecințele clinice ale mielosupresiei severe sunt febra, infecția, sepsisul/septicemia, șocul septic, hemoragia, hipoxia tisulară și decesul.

Leucemia secundară

La pacienții tratați cu antraciline s-a raportat apariția leucemiei secundare, cu sau fără o fază preleucemică. Leucemia secundară este mai frecventă atunci când aceste medicamente se administrează în asocieră cu antineoplazice care alterează ADN-ul, în asocieră cu radioterapia, când pacienții au fost tratați anterior cu doze mari de medicamente citotoxice sau când dozele de antraciline au fost crescute. Leuceemiile pot avea o perioadă de latență de 1 - 3 ani.

Efecte gastro-intestinale

Clorhidratul de epirubicină are efect emetizant. Mucozita/stomatita apare în general la scurt timp după administrarea medicamentului, iar atunci când este severă, poate progresa în decurs de câteva zile până la ulceratii de mucoasă. La majoritatea pacienților acest efect advers dispare până în cea de-a treia săptămână de tratament.

Funcția hepatică

Eliminarea clorhidratului de epirubicină se face în principal prin sistemul hepato-biliar. Concentrațiile serice de bilirubină totală și ASAT trebuie evaluate înainte și în timpul tratamentului cu epirubicină. Pacienții cu valori crescute ale bilirubinei și ASAT pot avea un clearance scăzut al medicamentului și

o creștere a toxicității generale. La acești pacienți se recomandă doze mai mici (vezi pct. 4.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu vor urma tratament cu clorhidrat de epirubicină (vezi pct. 4.3).

Funcția renală

Creatinina serică trebuie determinată înainte și în timpul tratamentului. La pacienții cu creatinina serică > 5 mg/dl este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Efecte la locul de injectare

Injectarea într-un vas mic sau injectările repetate în aceeași venă pot provoca apariția flebosclerozei. Respectarea procedurilor recomandate de administrare poate micșora riscul de flebită/tromboflebită la locul de injectare (vezi pct. 6.6).

Extravazarea

Extravazarea epirubicinei în timpul injectării intravenoase poate produce durere locală, leziuni tisulare grave (vezicule, celulită severă) și necroză. Dacă în timpul administrării intravenoase a epirubicinei apar semne sau simptome de extravazare, perfuzia trebuie oprită imediat. Durerea poate fi redusă prin răcirea și păstrarea rece a zonei, folosirea acidului hialuronic sau al DMSO. Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape în perioada imediat următoare, deoarece poate apărea necroză ca urmare a extravazării pe timpul a câteva săptămâni, și trebuie consultat un chirurg plastician în perspectiva unei eventuale excizii.

Altele

Similar altor citotoxice, în asociere cu folosirea clorhidratului de epirubicină au fost raportate tromboflebite și fenomene tromboembolice, inclusiv embolie pulmonară (letală în anumite cazuri). Epirubicina poate induce hiperuricemie determinată de catabolismul accelerat al purinelor, care însoțește liza rapidă a celulelor tumorale indusă de medicament (sindromul lizei tumorale). După tratamentul inițial, trebuie evaluate concentrațiile sanguine ale acidului uric, potasiului, fosfatului de calciu și creatininei. Potențialele complicații ale sindromului de liză tumorală pot fi reduse la minimum prin hidratare, alcalinizarea urinei și profilaxia cu alopurinol pentru prevenirea hiperuricemiei.

Efecte de imunosupresie/ Susceptibilitate crescută la infecții

Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate pacienților imunocompromiși prin agenți chimioterapeutici, inclusiv epirubicină, poate cauza infecții grave sau fatale (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților care utilizează clorhidrat de epirubicină, vaccinurile vii trebuie evitate. Pot fi administrate vaccinuri inactivate sau omorâte, însă răspunsul la asemenea vaccinuri poate fi diminuat.

Sistemul reproducător

Clorhidratul de epirubicină poate cauza genotoxicitate. Bărbații și femeile tratați cu epirubicină trebuie să utilizeze contraceptive adecvate. Pacienților care doresc să conceapă copii după finalizarea tratamentului li se recomandă consilierea genetică, dacă aceasta este adecvată și disponibilă.

Avertismente și precauții suplimentare pentru calea intravezicală de administrare

Calea intravezicală - Administrarea epirubicinei poate determina simptome de cistită chimică (cum sunt disuria, poliuria, nicturia, stranguria, hematuria, disconfortul vezical, necroza peretelui vezical) și stricturi vezicale. O atenție deosebită trebuie acordată problemelor legate de cateterizare (de exemplu obstrucția ureterală ca urmare a tumorilor masive intravezicale).

Calea intra-arterială - Administrarea intra-arterială a clorhidratului de epirubicină (embolizarea arterială transcateterală pentru tratamentul localizat sau regional al carcinomului hepatocelular primitiv sau al metastazelor hepatice) poate produce (pe lângă fenomenele sistemice de toxicitate, similare din punct de vedere calitativ cu cele observate după administrarea intravenoasă a epirubicinei), efecte locale sau regionale cum sunt ulcerele gastro-duodenale (probabil datorate refluxului medicamentului în artera gastrică) și îngustarea canalelor biliare datorate colangitei sclerozante induse de medicament.

Această cale de administrare poate conduce la necroza masivă a țesutului perfuzat.

Excipienți

Episindan conține metilparahidroxibenzoat. Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clorhidratul de epirubicină este utilizat în principal în asociere cu alte medicamente citotoxice.

Fenomenele de toxicitate aditivă survin în special la nivel medular/hematologic și gastro-intestinal (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale*). Folosirea clorhidratului de epirubicină în cadrul regimurilor chimioterapice cu alte medicamente potențial cardiotoxice, precum și folosirea concomitentă a altor compuși cardioactivi (de exemplu blocante ale canalelor de calciu), impune monitorizarea funcției cardiace pe tot parcursul tratamentului.

Clorhidratul de epirubicină este metabolizat extensiv în ficat. Modificările de funcție hepatică induse de terapiile concomitente pot afecta metabolismul, farmacocinetica, eficacitatea terapeutică și/sau toxicitatea epirubicină.

Antraciclinele, inclusiv clorhidratul de epirubicină, nu trebuie administrate în combinație cu alți agenți cardiotoxici decât dacă funcția cardiacă a pacientului este monitorizată îndeaproape. Pacienții cărora li se administrează antracicline după oprirea tratamentului cu alți agenți cardiotoxici, în special cu aceia având timpi de înjumătățire lungi cum ar fi trastazumab, pot de asemenea prezenta un risc crescut de cardiotoxicitate. Timpul de înjumătățire a trastazumab-ului este de aproximativ 28-38 de zile și acesta poate persista în circulație până la 27 de săptămâni.

Dacă este posibil, medicii trebuie să evite recomandarea tratamentului cu antracicline timp de până la 27 de săptămâni după oprirea administrării de trastazumab.

În cazul utilizării de antracline, ca de exemplu epirubicina, funcția cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenție.

Vaccinarea cu virusuri vii trebuie evitată la pacienții tratați cu epirubicină. Vaccinurile inactivate pot fi administrate; cu toate acestea, răspunsul la aceste tipuri de vaccinuri poate fi diminuat.

Cimetidina a crescut ASC a epirubicinei cu 50%, de aceea administrarea ei trebuie oprită în timpul tratamentului cu epirubicină.

Administrat înaintea clorhidratului de epirubicină, paclitaxel poate crește concentrațiile plasmatice ale acesteia și ale metaboliților săi, cei din urmă nefiind însă toxici sau activi. Atunci când clorhidratul de epirubicină a fost administrat înaintea taxanului, co-administrarea de paclitaxel sau docetaxel nu a afectat farmacocinetica epirubicinei.

Această combinație poate fi folosită în cazul administrării alternative a celor doi agenți. Perfuziile cu clorhidrat de epirubicină, respectiv paclitaxel trebuie administrate la un interval de cel puțin 24 de ore una față de cealaltă.

Dexverapamil poate schimba farmacocinetica epirubicinei și poate crește efectul său supresiv asupra măduvei osoase hematogene.

Un studiu a demonstrat că docetaxel poate crește concentrațiile plasmatice ale metaboliților epirubicină, atunci când este administrat imediat după epirubicină.

Quinidina poate accelera distribuția inițial a epirubicinei din sânge în țesuturi și poate influența distribuția acesteia pe eritrocite.

Co-administrarea de interferon $\alpha 2b$ poate cauza o reducere a timpului de înjumătățire prin eliminare, cât și a clearance-ului total al epirubicinei.

În cazul unui (pre)tratament cu medicamente care influențează măduva hematogenă (ca citostatice, sulfonamidă, cloramfenicol, difenilhidantoină, derivați de amidopirină, antiretrovirale), trebuie luată în considerare posibilitatea unei tulburări semnificative a hematopoiezei.

La pacienții aflați în tratament combiant cu antraciclină și dexrazoxan poate avea loc creșterea efectului mielosupresiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Este probabil ca epirubicina să dăuneze cromozomilor din spermatocele umane. Bărbații care primesc tratament cu clorhidrat de epirubicină trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Din cauza posibilității instalării infertilității ireversibile, trebuie să ceară îndrumări legate de conservarea spermei, dacă acest lucru este adecvat și posibil.

Clorhidratul de epirubicină poate induce amenoree sau menopauză prematură în cazul femeilor aflate la premenopauză.

Sarcina

Femeilor aflate la vârsta fertilă li se recomandă să evite apariția unei sarcini în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Datele provenite din studiile non-clinice sugerează că epirubicina poate afecta fătul dacă este administrată la femeia gravidă. În condițiile în care clorhidratul de epirubicină este administrat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, ea trebuie avertizată cu privire la efectul potențial nociv al medicamentului asupra fătului.

Nu există studii la femei gravide. Epirubicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul scontat justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se știe dacă epirubicina este excretată în laptele uman. Deoarece multe medicamente, inclusiv alte antracicline sunt excretate în laptele uman și deoarece există potențialul ca epirubicina să determine efecte adverse severe la copiii hrăniți natural, mamele trebuie să întrerupă alăptatul înainte de a lua epirubicină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectul epirubicinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje nu a fost evaluat în mod sistematic.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu clorhidrat de epirubicină, cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvent ($\geq 1/10$);

Frecvent ($\geq 1/100$ și $\leq 1/10$);

Mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$);

Rar ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$);

Foarte rar ($\leq 1/10000$);

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Este de așteptat ca mai mult de 10% dintre pacienți să prezinte reacții adverse.

Cele mai des întâlnite reacții adverse sunt mielosupresie, reacții gastro-intestinale, anorexie, alopecie, infecții.

Clasificarea pe aparate și sisteme conform MedRA	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestații	Frecvente	Infecții
	Cu frecvență necunoscută	Șoc septic, septicemie, pneumonie
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Rare	Leucemie acută limfocitară, leucemie acută mielogenă (cu latență scurtă de 1-3 ani)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Mielosupresie (leucopenie, granulocitopenie, neutropenie, anemie și neutropenie febrilă)
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie
	Cu frecvență necunoscută	Hemoragie și hipoxie a țesuturilor, ca urmare a mielosupresiei
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie, deshidratare
	Rare	Hiperuricemie (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Amețeli
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Conjunctivită, keratită
Tulburări cardiace	Rare	Insuficiență cardiacă congestivă (dispnee, edem, hepatomegalie, ascită, edem pulmonar, efuziune pleurală, ritm cardiac galopant), cardiotoxicitate (anomalii ale EKG, aritmii, cardiomiopatie), tahicardie ventriculară, bradicardie, bloc atrioventricular, bloc de ramură
Tulburări vasculare	Frecvente	Bufeuri
	Mai puțin frecvente	Flebită, tromboflebită
	Cu frecvență necunoscută	Șoc, tromboembolie, inclusiv embolie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Mucozită, esofagită, stomatită, vărsături, diaree, greață
	Cu frecvență necunoscută	Eroziune a mucoasei bucale, ulceratii ale gurii, durere la nivelul gurii, senzație de arsură a mucoasei bucale, hemoragii la nivel bucal, pigmentație bucală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie
	Rare	Urticarie
	Cu frecvență necunoscută	Toxicitate locală, erupții, mâncărimi, modificări ale pielii, eritem, înroșire, hiperpigmentație a pielii și unghiilor, fotosensibilitate, hipersensibilitate a pielii iradiate (revenirea după reacții de iradiere).
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Colorarea în roșu a urinei 1 -2 zile după administrare.
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Rare	Amenoree, azoospermie
Tulburări generale și la	Frecvente	Eritem la nivelul locului de perfuzare

nivelul locului de administrare	Rare	Senzație generală de rău, astenie, febră, frisoane
	Cu frecvență necunoscută	Fleboscloză, durere locală, celulită severă, necroză tisulară după injecția paravenoasă
Investigații diagnostice	Rare	Modificări ale valorilor transaminazelor
	Cu frecvență necunoscută	Scăderi asimptomatice ale valorilor fracției de ejecție ventriculare stângi
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Cistită chimică, uneori hemoragică, observată după administrarea intravezicală (vezi pct. 4.4)

Administrare intravezicală

Având în vedere cantitatea mică de substanță activă care se reabsoarbe după instilația intravezicală, reacțiile adverse sistemice și cele alergice sunt rare. Au fost raportate frecvent reacții locale, cum ar fi senzație de arsură și urinări frecvente (polakiurie). Ocazional au fost semnalate cazuri de cistită bacteriană sau chimică (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sunt, în cea mai mare parte, reversibile.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut cu clorhidrat de epirubicină va determina mielosupresie severă (în principal leucopenie și trombocitopenie), efecte toxice gastrointestinale (în principal mucozită) și complicații cardiace acute.

S-a observat insuficiența cardiacă latentă la pacienții tratați cu antraciline, la câteva luni până la câțiva ani de la finalizarea tratamentului.

Dacă apar semne de insuficiență cardiacă, pacienții trebuie tratați conform regulilor convenționale.

Tratament: simptomatic. Epirubicina nu este hemodializabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice citostatice și substanțe înrudite, antraciline, codul ATC: L01DB03

Mecanismul de acțiune al epirubicinei se datorează capacității acesteia de a se lega de lanțurile de ADN. S-a constatat că epirubicina este activă pe un spectru larg de tumori experimentale, în special leucemii (LK 1210, P 388), sarcoame (SA 180 solid și ascitic), melanom (B 16), carcinoame ale sânului, carcinom pulmonar Lewis, carcinom de colon și de asemenea pe tumori umane transplantate la șoareci atimici (melanom, carcinom mamar, carcinom pulmonar, de prostată și de ovar).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții cu funcție hepatică și renală normală, concentrațiile plasmatice de clorhidrat de epirubicină consecutive administrării intravenoase a 60 - 150 mg/m² urmează o scădere gradată tri-exponențială, cu o primă fază foarte rapidă și o fază finală lentă caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică mediu de aproximativ 40 de ore.

Aceste doze se încadrează în limitele unui model farmacocinetic liniar, atât în privința clearance-ului plasmatic, cât și în privința profilului metabolic. Între 60 și 120 mg/m², farmacocinetica este liniară, 150 mg/m² fiind limita liniarității de doză. Principalii metaboliți identificați sunt epirubicinol (13-OH epirubicină) și glucuronide ale epirubicinei și epirubicinolului.

Concentrațiile plasmatice ale derivatului 13-OH, sunt în mod constant mai mici și practic paralele cu cele ale compusului nemodificat. Medicamentul are o eliminare în principal hepatică; valori crescute ale clearance-ului plasmatic (0,9 l/min) arată că eliminarea lentă se datorează distribuției largi la nivelul țesuturilor.

Într-un studiu farmacocinetic pe pacienți cu carcinom *in situ* de vezică urinară, nivelurile plasmatice ale epirubicinei după administrarea intravezicală au fost în mod normal mici (<10 ng/ml). De aceea absorbția sistemică semnificativă nu este considerată relevantă.

Glucuronidarea 4'-O distinge epirubicina față de doxorubicină și ar putea fi responsabilă pentru eliminarea mai rapidă și toxicitatea redusă a epirubicinei. Nivelurile plasmatice ale principalului metabolit, derivatul 13-OH (epirubicinol) sunt semnificativ mai mici decât cele ale medicamentului nemodificat.

Epirubicina este eliminată în principal prin ficat; valorile mari ale clearance-ului plasmatic (0,9 l/min) indică faptul că eliminarea lentă se datorează unei distribuții tisulare largi.

Excreția pe cale urinară este responsabilă pentru eliminarea a aproximativ 9-10% din doză, în decurs de 48 de ore.

Calea majoritară de excreție este reprezentată de excreția biliară, în jur de 40% din doza administrată fiind recuperată în bilă în 72 de ore.

Epirubicina nu traversează bariera hematoencefalică.

5.3 Date preclinice de siguranță

După doze repetate de epirubicină, organele țintă la șobolan, iepure și câine au fost sistemul hemolinfopoietic, tractul gastrointestinal, rinichii, ficatul și organele reproductive.

Epirubicina a fost, de asemenea, cardiotoxică la șobolan, iepure și câine.

La șoareci și șobolani, DL₅₀ de epirubicină a fost de 29,3 și respectiv 14,2 mg/kg, iar la câini de aproximativ 2 mg/kg; organele-țintă afectate au fost: sistemul hemato-poetic, tractul gastro-intestinal, ficat și organe de reproducere; epirubicina este și cardiotoxică.

Epirubicina, similar celorlalte antraciline, este mutagenă, genotoxică, embriotoxică și carcinogenă la șobolani. Deși nu s-au observat malformații, trebuie considerată cu potențial teratogen.

Studiile privitoare la toleranța locală la șoareci și șobolani au arătat că extravazarea epirubicinei determină necroze tisulare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

p-hidroxi benzoat de metil (E 218)
Lactoză anhidră (sub formă de monohidrat)

6.2 Incompatibilități

Epirubicina nu trebuie amestecată cu alte medicamente.
Trebuie evitat contactul cu soluții alcaline, deoarece va determina hidroliza medicamentului.
Epirubicina nu trebuie amestecată cu heparina, ca urmare a incompatibilității chimice care poate duce la precipitare.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 4 ani
Soluția reconstituită: A se utiliza imediat după preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

EPISINDAN 10 mg

Cutie cu un flacon de sticlă incoloră, capacitate de umplere 10 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutil, sigilat cu capsă din aluminiu și disc din polipropilenă; flaconul conține pulbere pentru soluție injectabilă.

EPISINDAN 50 mg

Cutie cu un flacon de sticlă incoloră, capacitate de umplere 30 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutil, sigilat cu capsă din aluminiu și disc din polipropilenă; flaconul conține pulbere pentru soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Ca pentru toți compușii potențial toxici, sunt necesare precauții speciale de manipulare a epirubicinei înainte, în timpul și după prepararea soluției.

Prepararea soluțiilor injectabile de substanțe citotoxice trebuie să se realizeze, în mod obligatoriu, de către personal specializat care cunoaște medicamentele utilizate, în condiții care asigură protecția mediului și a personalului care le manipulează. Este obligatoriu să existe o arie de preparare rezervată acestui scop. În această arie este interzis să se fumeze, să se mănânce și să se bea.

Informații privind reconstituirea

Dizolvați în soluție de clorură de sodiu/apă pentru preparate injectabile. Conținutul flaconului se găsește sub presiune negativă. Pentru a reduce formarea aerosolilor în timpul constituirii, acul va trebui inserat cu grijă. De asemenea, trebuie evitată inhalarea aerosolilor formați în timpul constituirii.

Incompatibilități

Clorhidratul de epirubicină nu trebuie amestecat cu alte produse decât cele menționate. Trebuie evitat contactul cu soluții alcaline, deoarece va determina hidroliza medicamentului. Epirubicina nu trebuie amestecată cu heparina, din cauza incompatibilității chimice care poate duce la precipitare.

Administrarea intravenoasă

Clorhidratul de epirubicină trebuie administrat în tubul unei perfuzii intravenoase (soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%). Pentru a minimaliza riscul de tromboză sau extravazare perivenoasă, durata obișnuită a perfuziei variază între 3 și 20 minute, în funcție de doză și volumul soluției perfuzabile. Administrarea printr-o injecție intravenoasă directă nu este recomandată, din cauza riscului de extravazare care poate apărea chiar și în prezența sângei la aspirația prin ac. Clorhidratul de epirubicină trebuie folosit în primele 24 ore de la penetrarea dopului de cauciuc. Aruncați soluția care rămâne nefolosită.

Administrarea intravezicală

Clorhidratul de epirubicină trebuie instilat cu ajutorul unui cateter și reținut intravezical timp de o oră. În timpul instilației, pacientul trebuie întors, pentru a fi siguri că mucoasa vezicală a pelvisului are contactul cel mai îndelungat posibil cu soluția. Pentru a evita diluarea nedorită cu urina, pacientul trebuie instruit să nu bea nici un lichid cu 12 ore anterior instilației. De asemenea, trebuie instruit să evacueze vezica la sfârșitul instilației.

Măsuri de protecție

Datorită toxicității acestei substanțe, se recomandă următoarele măsuri de protecție:

- Personalul trebuie să învețe tehnica adecvată pentru reconstituire și manevrare;
- Femeile gravide din personal nu trebuie să manevreze acest medicament;
- Personalul care manevrează această substanță trebuie să poarte echipament de protecție: ochelari, halate, mănuși de unică folosință și măști;
- Trebuie aleasă o arie specială, destinată constituirii (de preferat sub un sistem cu scurgere laminară); suprafața de lucru trebuie protejată cu hârtie absorbantă, plastifiată pe suprafața inferioară, de unică folosință;
- Toate obiectele folosite pentru reconstituire, administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie plasate în recipiente de reciclare a materialelor cu risc înalt, pentru a fi incinerate la temperatură mare;
- Soluția care se varsă sau se scurge trebuie tratată cu soluție de hipoclorit de sodiu diluat (1% clorură), preferabil prin înmuiere, iar apoi cu apă;
- Toate materialele folosite la curățare trebuie tratate cum s-a menționat mai sus;
- În cazul contactului cu pielea, spălați bine aria afectată cu săpun și apă sau cu soluție de bicarbonat de sodiu. Nu iritați pielea folosind la spălare o perie.
- După contactul accidental cu tegumentele pot să apară senzație de arsură, furnicături și înroșire locală.
- După inhalare accidentală pot să apară dispnee, durere toracică și senzație de arsură la nivelul faringelui.
- În caz de contact cu ochii, țineți pleoapele ochiului(or) afectat(ți) deschise și spălați cu apă din abundență timp de cel puțin 15 minute, apoi consultați un medic.
- Spălați-vă întotdeauna pe mâini după scoaterea mănușilor.

Eliminarea reziduurilor

Orice cantitate de produs neutilizată, ca și materialele utilizate pentru reconstituire, diluare și administrare, trebuie distruse conform procedurilor standard de tratare a deșeurilor citotoxice în unitățile medicale, cu respectarea dispozițiilor legale în vigoare privind distrugerea deșeurilor toxice. Orice container spart trebuie tratat cu aceleași precauții și considerat deșeu contaminat. Deșeurile contaminate trebuie incinerate în containere rigide, special fabricate pentru această destinație.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10048/2017/01
10049/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .