

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Epirubicin Sandoz

koncentrat za rastvor za injekciju/
infuziju
2mg/ml

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 2 mg epirubicin hidrohlorida
Pomoćna supstanca sa poznatim dejstvom: natrijum 3,54 mg/ml (kao natrijum hlorid).

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za pripremu injekcije/ infuzije.
Bistri crveni vodeni rastvor, ne sadrži čestice.
pH: 2,5 - 4,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Epirubicin se koristi u liječenju odraslih.

Lijek Epirubicin se koristi u liječenju raznih neoplazija, uključujući:

- karcinom dojke
- karcinom jajnika
- karcinom želuca
- karcinom pluća
- kolorektalni karcinom
- maligne limfome
- leukemije
- multipli mijelom.

Kada se primjenjuje intravezikalno, lijek Epirubicin se pokazao efikasnim u liječenju:

- superficijalnog karcinoma mokraćnog mjehura
- karcinoma in-situ mokraćnog mjehura
- kod profilakse recidiva nakon transuretralne resekcije.

4.2. Doziranje i način primjene

Epirubicin nije aktivan kada se primjenjuje oralno (na usta) i ne bi se trebao primjenjivati intramuskularno ili intratekalno.

Preporučuje se primjena lijeka Epirubicin Sandoz putem sistema za slobodno oticanje intravenske infuzije nakon što se provjeri da je igla ispravno uvedena u venu. Na ovaj način se umanjuje rizik od ekstravazacije lijeka i osigurava da se vena dobro ispere sa fiziološkim rastvorom nakon primjene lijeka. Ekstravazacija epirubicina iz vene tokom infuzione primjene može da dovede do teških oštećenja tkiva, čak i nekroze. Sklerozacija vene može da nastane zbog primjene lijeka u manje krvne sudove ili ponavljanih injekcija u istu venu.

Konvencionalna doza

Kada se lijek Epirubicin koristi kao jedini agens, preporučena doza kod odraslih je 60 mg/m² -90 mg/m² površine tijela. Epirubicin se ubrizgava intravenski tokom perioda od 3-5 minuta. Dozu treba ponoviti u intervalima od 21 dana, zavisno od hematološkog statusa i statusa koštane srži pacijenta.

Visoka doza

Epirubicin kao jedini agens za liječenje bronhijalnog karcinoma visokom dozom treba primjenjivati u skladu sa sljedećim režimom:

Karcinom pluća

- karcinom pluća malih ćelija (ranije neliječen): 120 mg/m² 1 dan, svake 3 sedmice
- karcinom pluća ne malih ćelija pluća (skvamozni, karcinom velikih ćelija i prethodno neliječen adenokarcinom): 135 mg/m² 1. dan ili 45 mg/m² prvi, drugi i treći dan svake 3 sedmice.

Karcinom dojke

Kod adjuvantnog liječenja pacijenata sa ranim karcinomom dojke sa pozitivnim limfnim čvorovima, preporučuju se intravenske doze lijeka Epirubicin Sandoz u rasponu od 100 mg/m² (kao pojedinačna doza na 1. dan) do 120 mg/m² (u dvije podijeljene doze na 1. i 8. dan) svake 3-4 sedmice, u kombinaciji sa intravenskim ciklofosfamidom i 5-fluorouracilom i oralnim tamoksifenom.

Lijek se treba primijeniti kao intravenski bolus u trajanju od 3 do 5 minuta ili kao infuzija u trajanju do 30 minuta.

Niže doze (60-75 mg/m² za konvencionalno liječenje i 105-120 mg/m² za liječenje visokim dozama) se preporučuju kod pacijenata kod kojih je funkcija koštane srži oštećena prethodnom hemoterapijom ili radioterapijom, zbog dobi ili neoplastične infiltracije koštane srži. Ukupna doza po ciklusu može biti podijeljena tokom 2-3 uzastopna dana.

Ako se lijek Epirubicin Sandoz primjenjuje u kombinaciji sa drugim citostaticima, doza treba biti smanjena u skladu sa tim. S obzirom da je glavni put eliminacije epirubicina putem hepatobilijarnog sistema, doza treba biti smanjena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre da bi se izbjeglo povećanje ukupne toksičnosti. Umjereno oštećenje jetre (bilirubin: 1.4 - 3 mg/100 ml) zahtijeva smanjenje doze za 50 %, dok je kod teškog oštećenja jetre (bilirubin veći od 3 mg/100 ml) potrebno smanjenje doze za 75 %.

Ne čini se da umjereno oštećenje bubrega iziskuje smanjenje doze, s obzirom na ograničenu količinu epirubicina koji se izlučuje ovim putem.

Intravezikalna primjena

Epirubicin Sandoz se može davati intravezikalno za liječenje površinskog karcinoma mokraćnog mjehura i karcinoma in situ. Ne smije se davati intravezikalno za liječenje invazivnih tumora koji su probili zid mokraćnog mjehura; u ovim situacijama prikladnija je sistemska terapija ili hirurški zahvat (pogledati dio 4.3). Epirubicin Sandoz se takođe uspješno koristi intravezikalno kao profilaktički agens nakon transuretralne resekcije površinskih tumora radi prevencije recidiva.

S obzirom da se upotrebljavaju mnogobrojne sheme liječenja, sljedeći režim može biti od pomoći da služi kao smjernica: 8 sedmičnih instilacija od 50 mg/50 ml (razređeno fiziološkim rastvorom ili destilovanom sterilnom vodom).

Ako se opazi lokalna toksičnost (hemijski cistitis) savjetuje se smanjenje doze na 30 mg/50 ml.

Kod karcinom in-situ u zavisnosti od individualne podnošljivosti pacijenta doza se može povećati do 80 mg/50 ml.

Za profilaksu je najčešće upotrebljavana shema: 4 sedmične primjene od 50 mg/50 ml nakon čega slijedi 11 mjesečnih instilacija u istoj dozi.

Rastvor treba zadržati intravezikalno tokom 1 sat. Radi izbjegavanja prekomjernog razređivanja urinom, pacijenta treba uputiti da ne pije nikakvu tečnost tokom 12 sati koji prethode instilaciji. Tokom instilacije pacijenta treba povremeno okretati i uputiti da se pomokri na kraju instilacije.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na Epirubicin Sandoz ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1, druge antracikline ili antracenedione
- dojenje.

Parenteralna primjena:

- izražena mijelosupresija teško oštećenje jetre
- teška insuficijencija miokarda
- skorašnji infarkt miokarda

- ozbiljne aritmije
- primjena kod pacijenata prethodno liječenih maksimalnim kumulativnim dozama epirubicina i/ili drugim antraciklinima i antracenediona (pogledati dio 4.4.)
- akutne sistemske infekcije
- nestabilna angina pectoris
- miokardiopatija.

Intravezikalna primjena:

- infekcije urinarnog trakta
- upala mokraćnog mjehura
- hematurija
- invazivni tumor koji probija mokraćni mjehur
- problemi sa kateterizacijom.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Opšte informacije

Liječenje bi trebalo da bude samo pod nadzorom kvalifikovanog ljekara koji ima iskustva u primjeni citotoksične terapije.

Pacijenti se moraju oporaviti od akutnih toksičnosti (kao što su stomatitis, neutropenija, trombocitopenija i generalizovane infekcije) ranijeg citotoksičnog liječenja prije početka liječenja sa epirubicinom.

Dok liječenje visokim dozama lijeka Epirubicin Sandoz (npr. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ svake 3 do 4 sedmice) prouzrokuje neželjene događaje koji su generalno slični onima opaženim kod standardnih doza ($< 90 \text{ mg/m}^2$ svake 3 do 4 sedmice), neutropenija i stomatitis/mukozitis mogu biti teži.

Liječenje sa visokim dozama epirubicina iziskuje posebnu pažnju zbog mogućih kliničkih komplikacija uzrokovanih teškom mijelosupresijom.

Predmeti kontaminirani lijekom Epirubicin Sandoz mogu se čistiti 10 postotnim rastvorom natrijum hipohlorita. Diskoloracija do koje dođe kao rezultat ovog ukazuje na oksidativnu inaktivaciju lijeka Epirubicin Sandoz. U slučaju dodira sa kožom ili mukoznim membranama, isperite temeljito sa vodom i sapunom.

Funkcija srca

Kardiotoksičnost je rizik liječenja antraciklinima koja se može manifestovati ranim (odnosno akutnim) ili kasnim (ili odgođenim) događajima.

Rani događaji:

Rana kardiotoksičnost epirubicina uglavnom se sastoji od sinusne tahikardije i/ili abnormalnosti u elektrokardiogramu (EKG) kao što su nespecifične promjene ST-T talasa. Prijavljene su tahiaritmije, uključujući prerane ventrikularne kontrakcije, ventrikularnu tahikardiju i bradikardiju, kao i atrioventrikularni blok i blok grane. Ovakva dejstva obično ne predskazuju naknadni razvoj odgođene kardiotoksičnosti. Isti se rijetko smatraju klinički značajnim i obično se ne uzimaju kao indikacije za prestanak liječenja epirubicinom.

Kasni događaji:

Odložena kardiotoksičnost se obično razvija kasno tokom terapije epirubicinom ili tokom 2 do 3 mjeseca nakon prestanka liječenja, mada prijavljeni su i kasniji događaji (nekoliko mjeseci do godina po završetku liječenja).

Odložena kardiomiopatija se manifestuje sa smanjenom ejekcionom frakcijom lijeve komore i/ili znakovima ili simptomima kongestivnog zatajenja srca kao što su: dispneja, edem pluća, hipostatski edem, kardiomegalija i hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralna efuzija i galopni ritam.

Po život opasna kongestivna insuficijencija srca je najteži oblik kardiomiopatije prouzrokovane antraciklinima i predstavlja kumulativnu toksičnost lijeka koja ograničava njegovu dozu.

Rizik od razvoja kongestivne insuficijencije srca je povećan kod pacijenata koji primaju više kumulativne doze lijeka Epirubicin Sandoz u dozama većim od 900 mg/m^2 . Imajući u vidu rizik od kardiomiopatije, ova kumulativna doza se smije prekoračiti samo uz izuzetan oprez (pogledati dio 5.1.)

Trebalo bi procijeniti funkciju srca kod pacijenata prije podvrgavanja liječenju epirubicinom i stalno je pratiti tokom liječenja kako bi se rizik nastanka teškog oštećenja srca sveo na minimum. Rizik se može smanjiti trenutnim prekidom primjene epirubicina pri pojavi prvog znaka oštećene funkcije redovnim praćenjem ejakcijske frakcije lijeve komore tokom liječenja. Odgovarajuće kvantitativne metode za ponavljajuću procjenu funkcije srca (uključujući LVEF) uključuju višekanalnu radionuklidnu angiografiju (MUGA) ili ehokardiografiju (ECHO). Osnovna procjena srca sa EKG-om i ili MUGA analizom ili ultrazvukom srca (ECHO) se preporučuje naročito kod pacijenata sa faktorima rizika za povećanu kardiotsičnost.

Potrebno je raditi ponavljane MUGA ili ECHO analize ejakcione funkcije lijeve komore, naročito pri primjeni viših, kumulativnih doza antraciklina. Metoda koja se koristi za procjenu funkcije srca mora biti konzistentna tokom praćenja.

S obzirom na rizik od nastanka kardiomiopatije, kumulativna doza od 900 mg/m² epirubicin se smije prekoračiti samo uz izuzetan oprez.

Faktori rizika za kardiotsičnost su manifestne ili latentne kardiovaskularne bolesti, ranija ili istovremena radioterapija medijastinalnog/perikardijalnog prostora, ranije liječenje antraciklinima ili antracenedionima, kao i davanje supstanci koje mogu smanjiti kontraktilnost srca ili kardiotsičnih agenasa (npr. trastuzumab) (pogledati dio 4.5). Rizik je veći kod starijih pacijenata.

Zatajenje srca (New York Heart Association [NYHA] Klase II -IV) je opaženo i kod pacijenata koji su primali samo terapiju trastuzumabom kao i kod pacijenata koji su primali trastuzumab u kombinaciji sa antraciklinima kao što je epirubicin. Ovakvo zatajenje srca može biti umjereno do teško i povezivano je sa smrću.

Trastuzumab i antraciklini kao što je epirubicin ne smiju se davati u kombinaciji, osim tokom pomno praćenog kliničkog ispitivanja uz monitoring srca. Kod pacijenata koji su liječeni antraciklinima u prošlosti, postoji rizik od kardiotsičnosti kod liječenja trastuzumabom, iako je rizik niži nego kod konkomitante primjene trastuzumaba i antraciklina.

Kako poluvijek trastuzumaba iznosi otprilike 4-5 sedmica, trastuzumab se može zadržati u cirkulaciji tokom perioda do 20-25 sedmica nakon prekida terapije. Kod pacijenata koji primaju antracikline kao što je epirubicin nakon prestanka davanja trastuzumaba može se javiti povećani rizik za kardiotsičnost. Ako je moguće, ljekari bi trebali da izbjegavaju terapiju koja se zasniva na antraciklinima tokom perioda do 25 sedmica nakon prestanka davanja trastuzumaba. Ako se primjenjuju antraciklini kao što je epirubicin, funkcija srca pacijenta mora se pažljivo pratiti.

Ako se tokom terapije trastuzumabom nakon terapije lijekom epirubicin razvije simptomatsko zatajenje srca, treba ga liječiti standardnim lijekovima.

Kod pacijenata koji primaju visoke kumulativne doze i sa faktorima rizika, funkcija srca se mora posebno pažljivo pratiti. Međutim, kardiotsičnost može nastati nakon nižih kumulativnih doza lijeka Epirubicin bez obzira na to da li su identifikovani kardijalni faktori rizika ili ne.

Toksičnost lijeka Epirubicin i drugih antraciklina i antracenediona je vjerovatno aditivna.

Hematološka toksičnost

Kao i drugi citoksični agensi, epirubicin može uzrokovati mijelosupresiju.

Hematološke profile bi trebalo procijeniti kako prije, tako i tokom svakog ciklusa terapije sa epirubicinom (uključujući diferencijalnu krvnu sliku). Reverzibilna, od doze zavisna, leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) je pretežna manifestacija hematološke toksičnosti epirubicin i predstavlja najčešću akutnu toksičnost ovog lijeka koja ograničava njegovu dozu. Leukopenija i neutropenija su generalno teže kod režima visokih doza dostižući, u većini slučajeva, maksimum između 10. i 14. dana nakon davanja lijeka. Međutim, ovo obično prolazi, a bijela krvna slika /neutrofili se, u najvećem broju slučajeva, vraćaju na normalne vrijednosti do 21. dana. Trombocitopenija ili anemija se takođe mogu javiti. Kliničke posljedice teške mijelosupresije uključuju visoku temperaturu, infekciju, sepsu/septikemiju, septički šok, krvarenje, hipoksiju tkiva i smrt.

Sekundarna leukemija

Sekundarna leukemija, sa ili bez preleukemijske faze prijavljena je kod pacijenata liječenih antraciklinima, uključujući epirubicin.

Sekundarna leukemija češća je kada se takvi lijekovi daju u kombinaciji sa antineoplastičnim agensima koji oštećuju DNK ili u kombinaciji sa liječenjem radijacijom, ili kod pacijenata prethodno liječenih visokim dozama citotoksičnih lijekova ili kada su doze antraciklina povećavane. Ovaj tip leukemije može imati period latencije od 1 do 3 godine (pogledati dio 5.1.).

Probavni organi

Epirubicin Sandoz je emetogen. Mukozitis/stomatitis se generalno javlja rano nakon primjene lijeka i, ako je teškog oblika, može dalje uznapredovati kroz nekoliko dana do ulceracija sluznice. Većina se pacijenata oporavi od ovog neželjenog događaja do treće sedmice terapije.

Funkcija jetre

Glavni put eliminacije epirubicina je hepatobilijarni sistem.

Prije kao i tokom liječenja funkcija jetre moraju se procijeniti ukupni bilirubin u serumu i AST. Pacijenti kod koji su povišeni nivoi u jetri (AST, bilirubin) mogu imati sporiji klirens lijeka, što može dovesti do povećane ukupne toksičnosti. Za ove pacijente preporučuje se niža doza (pogledati dijelove 4.2 i 5.2). Pacijenti sa teškim oštećenjem jetre ne smiju se liječiti sa epirubicinom (pogledati dio 4.3).

Funkcija bubrega

Trebaju se procijeniti vrijednost kreatinina u serumu prije i tokom terapije. Prilagođavanje doze je potrebno za pacijente sa vrijednostima kreatinina u serumu > 5 mg/dL (pogledati dio 4.2.).

Kožne reakcije na mjestu primjene

Fleboskleroza može nastati kao rezultat injekcije u mali krvni sud ili zbog ponovljenih injekcija u istu venu. Pridržavanje preporučenih postupaka primjene može smanjiti na minimum rizik od flebitisa/tromboflebitisa na mjestu primjene (pogledati dio 4.2.).

Ekstravazacija

Ekstravazacija epirubicina tokom intravenske primjene može uzrokovati lokalnu bol, teške lezije tkiva (vezikaciju, teški celulitis) i nekrozu.

Ukoliko bi se tokom intravenske primjene epirubicina pojavili znakovi ili simptomi ekstravazacije, infuzija lijeka se mora odmah prekinuti.

Neželjena dejstva ekstravazacije antraciklina mogu se izbjeći ili smanjiti trenutnom primjenom određene terapije, npr. deksrazoksana (pogledati posebne oznake za upotrebu). Bol kod pacijenta može da se umanjiti rashlađivanjem na mjestu primjene i održavanjem hladnoće primjenom hijalouronske kiseline i DMSO (di metil sulfoksid).

Pacijent se mora pomno pratiti tokom naknadnog vremenskog perioda pošto se nekroza može pojaviti nekoliko sedmica nakon pojave ekstravazacije.

Trebalo bi konsultovati plastičnog hirurga radi moguće ekscizije.

Ostalo

Kao i sa drugim citotoksičnim agensima, tromboflebitis i tromboembolijske pojave, uključujući plućni embolizam (u nekim slučajevima smrtonosan), prijavljeni su istovremeno sa primjenom epirubicina.

Sindrom lize tumora

Epirubicin može inducirati hiperurikemiju kao posljedicu prekomjernog katabolizma purina koji prati brzu, lijekom induciranu lizu neoplastičnih ćelija (sindrom lize tumora). Stoga bi nakon početnog liječenja trebalo procijeniti vrijednosti mokraćne kiseline u krvi, nivo kalijuma, kalcijum fosfata i kreatinina. Hidratacija, alkalizacija urina i profilaksa alopurinolom radi sprečavanja hiperurikemije mogu umanjiti potencijalne komplikacije sindroma lize tumora.

Imunosupresivna dejstva/Povećana podložnost infekcijama

Primjena živih ili živih oslabljenih vakcina kod pacijenata imunokompromitovanih hemioterapijskim agensima uključujući epirubicin može dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija (pogledati dio 4.5). Vakcinaciju živom vakcinom treba izbjegavati kod pacijenata koji primaju epirubicin. Umrtnjene ili inaktivirane vakcine mogu se primjenjivati, ali odgovor na takve vakcine može biti slabiji.

Reproduktivni sistem

Epirubicin Sandoz može izazvati genotoksičnost. Muškarci i žene liječeni epirubicinom bi trebalo da koriste odgovarajuće metode kontracepcije. Pacijenti koji žele da imaju djecu nakon završetka terapije moraju se savjetovati da potraže genetsko savjetovalište.

Dodatna upozorenja i mjere opreza za druge puteve primjene

Intravezikalni put

Primjena lijeka Epirubicin Sandoz može izazvati simptome hemijskog cistitisa (kao što je dizurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, nelagoda u mokraćnom mjehuru, nekroza zida mokraćnog mjehura) i konstrikciju mokraćnog mjehura. Problemi s kateterizacijom (npr. uretralna opstrukcija zbog masivnih vezikalnih tumora) zahtijevaju posebnu pažnju.

Intraarterijski put

Intraarterijska primjena epirubicina (transkateterska arterijska embolizacija za lokalizovane ili regionalne terapije primarnog hepatocelularnog karcinoma ili metastaza u jetri) može izazvati (pored sistemske toksičnosti koja je kvalitativno slična onoj opaženoj nakon intravenske primjene epirubicina) lokalizovane ili regionalne događaje uključujući gastroduodenalne ulkuse (vjerojatno zbog refluksa lijeka u želučanu arteriju) i sužavanje žučnih kanala zbog lijekom induciranoj sklerozirajućeg holangitisa.

Ovaj put primjene može dovesti do široko rasprostranjene nekroze prokrvljenog tkiva.

Aditivi

Ovaj lijek sadrži 0,154 mmol (3,54 mg) natrijuma/ml. Ovo se mora uzeti u obzir kod pacijenata koji se pridržavaju dijeta sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Epirubicin Sandoz može dati crvenu boju urinu tokom jednog ili dva dana nakon primjene.

4.5. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Epirubicin Sandoz se može primjenjivati u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lijekovima. Aditivna toksičnost može se pojaviti naročito u pogledu dejstava na koštanu srž /hematoloških i gastrointestinalnih dejstava (pogledati dio 4.4). Primjena epirubicina u kombinovanoj hemioterapiji sa drugim potencijalno kardioksičnim lijekovima i istovremena primjena drugih kardioaktivnih jedinjenja (npr. sa blokatorima kalcijevih kanala) zahtijeva praćenje funkcije srca tokom cijelog liječenja.

Epirubicin se intenzivno metabolizuje u jetri. Promjene u funkciji jetre inducirane istovremenim terapijama mogu uticati na metabolizam, farmakokinetiku, terapijsku efikasnost i/ili toksičnost epirubicina (pogledati dio 4.4).

Antraciklini, uključujući epirubicin, se ne smiju primjenjivati u kombinaciji sa drugim kardioksičnim agensima, osim ako se funkcija srca pacijenta pomno prati. Pacijenti koji primaju antracikline nakon prestanka liječenja drugim kardioksičnim agensima, posebno onim koji imaju dug poluvijek kao što je trastuzumab, mogu takođe biti izloženi povećanom riziku za razvoj kardioksičnosti.

Poluvijek trastuzumaba je približno 28,5 dana, a u cirkulaciji se može zadržati i do 24 sedmica. Stoga bi ljekari trebalo da izbjegavaju terapiju koja se zasniva na antraciklinima do 24 sedmice nakon prestanka primjene trastuzumaba. Ako se antraciklini primjenjuju prije isteka navedenog perioda, preporučuje se pažljivo praćenje funkcije srca.

Vakcinaciju živom vakcinom treba izbjegavati kod pacijenata koji primaju epirubicin. Moguća je primjena umrtvljenih ili inaktiviranih vakcina; međutim, odgovor na takve vakcine može biti slabiji.

Primjena oralnog cimetidina povećava površinu ispod krive (AUC) epirubicina za 50% i zato ga treba prekinuti tokom liječenja sa epirubicinom.

Kada se primjenjuje prije epirubicina, paklitaksel može da dovede do povećanja koncentracije nepromijenjenog epirubicina i njegovih metabolita i da kasnije postane niti toksičan, niti aktivan. Istovremena primjena paklitaksela ili docetaksela nije uticala na farmakokinetiku epirubicina kada se epirubicin primjenjivao prije taksana.

Ova kombinacija se može upotrebljavati ako se napravi period pauze između primjene dva lijeka. Infuziju epirubicina i paklitaksela treba primjeniti sa najmanjim vremenskim razmakom od 24 sata između ova dva lijeka.

Deksverapamil može promijeniti farmakokinetiku Epirubicina i možda pojačati njegovo depresivno dejstvo na koštanu srž.

Jednom studijom je utvrđeno da docetaxel može povisiti koncentracije metabolita epirubicina u plazmi kada se primjenjuje odmah nakon epirubicina.

Istovremena primjena interferona α_2b može uzrokovati skraćivanje kako terminalnog poluvremena eliminacije tako i ukupnog klirensa epirubicina.

- Kinin može ubrzati inicijalnu distribuciju epirubicina iz krvi u tkiva i može imati uticaj na raspodjelu epirubicina u crvene krvne ćelije.

Treba imati na umu mogućnost značajnog poremećaja hematopoeze kod (prethodnog) liječenja lijekovima koje utiču na kostnu srž (npr. citostatični agensi, sulfonamid, hloramfenikol, difenilhidantion, derivat amidopirina i antiretrovirusni agensi).

Povećanje mijelosupresije može se javiti kod pacijenata koji istovremeno dobijaju kombinovano liječenje sa antraciklinima i deksrazoksanom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

(Pogledati dio 5.3)

Oštećenje plodnosti

Epirubicin bi mogao inducirati oštećenja hromozoma u ljudskim spermatozoidima. Pacijentima muškog pola se savjetuje da upotrebljavaju odgovarajuće mjere kontracepcije ako su dostupne i ako su prikladne, te da potraže ljekarski savjet o pohranjivanju sperme zbog moguće ireverzibilne neplodnosti uzrokovane terapijom.

Epirubicin može uzrokovati amenoreju ili prijevremenu menopauzu kod žena u premenopauzi.

Trudnoća

Eksperimentalni podaci na životinjama sugerišu da epirubicin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se daje trudnici. Ako se epirubicin koristi tokom trudnoće ili ako pacijentkinja zatrudni dok uzima ovaj lijek, pacijentkinju treba obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Ne postoje studije na trudnicama. Epirubicin treba koristiti tokom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se epirubicin izlučuje u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi, uključujući i druge antracikline, izlučuju u majčino mlijeko i budući da postoji mogućnost nastanka ozbiljnih neželjenih reakcija kod dojenčadi od epirubicina, majke moraju prestati dojiti prije uzimanja ovog lijeka.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu treba da budu upućene da izbjegavaju trudnoću tokom lečenja i da koriste efikasnu metodu kontracepcije tokom liječenja i najmanje 6,5 meseci nakon posljednje doze.

Muškarcima koji se liječe lijekom Epirubicin Sandoz treba savjetovati da koriste efikasnu metodu kontracepcije tokom liječenja i do 3,5 mjeseca nakon posljednje doze.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu prijavljeni posebni neželjeni događaji koji bi se odnosili na uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tokom liječenja pirubicinom prijavljena su sljedeća neželjena dejstva uz sljedeće učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10.000$ i < 1.000)

veoma rijetko (<1/10.000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Razvoj neželjenih dejstava može se očekivati kod više od 10% liječenih pacijenata. Najčešća neželjena dejstva su: mijelosupresija, gastrointestinalna neželjena dejstva, anoreksija, alopecija i infekcija.

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
	Nepoznato	Septički šok, sepsa, pneumonija
Dobročudne, zloćudne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Rijetko	Akutna limfocitna leukemija, akutna mijeloična leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Mijelosupresija (leukopenija, granulocitopenija i neutropenija, anemija i febrilna neutropenija)
	Manje često	Trombocitopenija
	Nepoznato	Krvarenje i hipoksija tkiva kao rezultat mijelosupresije
Poremećaji imunološkog sistema	Rijetko	Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija, dehidracija
	Rijetko	Hiperurikemija (pogledati dio 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Rijetko	Vrtoglavica
Poremećaji oka	Nepoznato	Konjunktivitis, keratitis
Srčani poremećaji	Rijetko	Kongestivno zatajenje srca (dispneja, edem, hepatomegalija, ascites, edem pluća, pleuralna efuzija, galop ritam) kardiotoksičnost (abnormalnosti u nalazu EKG-a, aritmije, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV-blok, blok grane
Vaskularni poremećaji	Često	Naleći vrućine, fleboskleroza
	Manje često	Flebitis, tromboflebitis
	Nepoznato	Šok, tromboembolizam, uključujući plućni embolizam
Poremećaji probavnog sistema	Često	Mukozitis ezofagitis, stomatitis, mučnina, povraćanje, proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Alopecija
	Rijetko	Urtikarija
	Nepoznato	Lokalna toksičnost, osip, svrab, promjene na koži, eritem, crvenilo uz osjećaj vrućine, hiperpigmentacija na koži i noktima, preosjetljivost na svjetlost, preosjetljivost kože na mjestu zračenja (odzivna radijacijska upalna reakcija)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Veoma često	Crvena obojenost urina 1-2 dana nakon primjene.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Rijetko	Amenoreja, azoospermija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Eritem na mjestu infuzije
	Rijetko	Malaksalost, astenija, povišena tjelesna temperatura, drhtavica,
Pretrage	Rijetko	Promjene u nivoima transaminaza

	Nepoznato	Asimptomatsko smanjenje ejakcijske frakcije lijeve komore
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Hemijski inducirani cistitis, ponekad hemoragijski, primijećen je nakon intravezikalne primjene (pogledati dio 4.4.)

Nakon intravezikalne primjene:

Kako se po intravezikalnoj instilaciji reapsorbuje samo mala količina aktivne supstance, teške sistemske neželjene reakcije na lijek i alergijske reakcije su rijetke.

Često prijavljene su lokalne reakcije poput osjećaja peckanja i često mokrenje (polakizurija). Povremeni bakterijski ili hemijski cistitis su prijavljeni (pogledati dio 4.4.). Ove neželjene reakcije na lijek su većinom reverzibilne.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Akutno predoziranje saepirubicinom će rezultirati teškom mijelosupresijom (uglavnom lukopenija i trombocitopenija), toksičnim efektima na gastrointestinalni trakt (uglavnom mukozitis) i akutnim srčanim komplikacijama. Latentno zatajenje srca je opaženo u slučaju antraciklina tokom nekoliko mjeseci do godina nakon završetka liječenja (pogledati dio 4.4.). Pacijente bi trebalo pažljivo pratiti. Ako se pojave znakovi zatajenja srca, pacijente treba liječiti u skladu sa konvencionalnim smjernicama.

Liječenje

Simptomatsko. Epirubicin se ne može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa: antraciklini i povezane supstance,
ATC: L01D B03

Mehanizam djelovanja epirubicina je vezan uz njegovu sposobnost vezanja na DNK. Istraživanja na ćelijskim kulturama pokazala su njegov brz prodor u ćeliju, lokalizovanje u nukleusu i inhibiciju sinteze i mitoze nukleinske kiseline. Epirubicin se pokazao aktivnim kod niza eksperimentalnih tumora uključujući L1210 i P388 leukemije, sarkoma SA180 (solidni i ascitični oblici), B16 melanoma, karcinoma dojke (mliječne žlijezde), Lewisovog karcinoma pluća i karcinoma kolona 38. Takođe se pokazao aktivnim kod ljudskih tumora koji su transplantirani golim miševima bez timusa (melanom, karcinom mliječnih žlijezda, karcinom pluća, karcinom prostate i karcinom jajnika).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Kod bolesnika sa normalnom funkcijom jetre i bubrega, plazmatske koncentracije nakon intravenske injekcije lijeka u dozi od 60 mg/m² do 150 mg/m² eksponencijalno se smanjuju u tri faze, uz vrlo brzu

prvu fazu i sporu terminalnu fazu, pri čemu prosječan poluživot iznosi oko 40 sati. Ove doze su unutar granica farmakokinetičke linearnosti, u smislu vrijednosti plazmatskog klirensa kao i metaboličkog puta.

Glavni utvrđeni metaboliti su epirubicinol (13-OH-epirubicin) i glukuronidi epirubicina i epirubicinola.

4'-O-glukuronidacija razlikuje epirubicin od doksorubicina, čemu se može pripisati i brža eliminacija epirubicina kao i njegova smanjena toksičnost. Koncentracije u plazmi glavnog metabolita, 13-OH derivata (epirubicinola), stalno su niže ili doslovno jednake koncentracijama nepromijenjenog lijeka.

Epirubicin se izlučuje uglavnom preko jetre; visoke vrijednosti plazmatskog klirensa (0,9 l/min) ukazuje na sporo izlučivanje zbog intenzivne distribucije u tkiva.

Urinom se izluči 9% do 10% primjenjene doze za 48 sati.

Glavni put izlučivanja je preko žuči, pri čemu se oko 40% primjenjene doze pojavi u žuči unutar 72 sata.

Lijek ne prolazi krvno-moždanu barijeru.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti lijeka

Nakon ponovljenog doziranja lijeka Epirubicin Sandoz, ciljni organi kod pacova, zeca i psa bili su hemolimfopoetski sistem, gastrointestinalni trakt, bubreg, jetra i reproduktivni organi. Epirubicin je također bio kardiotoksičan kod ispitivanih vrsta.

Epirubicin je, kao i drugi antraciklini, bio genotoksičan i kancerogen kod pacova.

Epirubicin je bio embriotoksičan kod miševa.

Nisu opažene nikakve malformacije kod pacova i zečeva, ali epirubicin, kao i druge antracikline i citotoksične lijekove, treba smatrati potencijalno teratogenim.

Jedna studija lokalne podnošljivosti kod pacova i miševa pokazala je da ekstravazacija lijeka Epirubicin uzrokuje nekrozu tkiva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum hlorid u vodenom rastvoru.

Rastvor hidrohlorične kiseline za podešavanje pH vrijednosti.

Voda za injekcije.

6.2. Nekompatibilnosti

Zbog hemijskih nekompatibilnosti lijek Epirubicin Sandoz ne smije se miješati sa heparinom. Kada se lijek Epirubicin Sandoz primjenjuje u kombinaciji sa drugim citostaticima, mješavina ne smije biti direktna. Pored toga, lijek Epirubicin ne smije doći u kontakt sa alkalnim rastvorom (hidroliza).

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Infuzija nakon razređivanja

Hemijska i fizička stabilnost gotovog Epirubicin Sandoz pripravka, razređenog sa pogodnim medijumom za infuziju (glukoza 5%, 0,9% natrijum hlorid) do koncentracija od 0,1 mg/ml i 1,0 mg/ml dokazana je tokom perioda od 28 dana na temperaturama frižidera.

Kada se čuvaju na sobnim temperaturama ovi rastvori su stabilni tokom 4 dana, kako sa tako i bez zaštite od svjetlosti.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, gotov pripravak bi trebalo odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uslovi prije primjene su odgovornost korisnika. Ako se gotov rastvor ne priprema u kontrolisanim i provjerenim aseptičnim uslovima, čuvanje ne bi trebalo biti duže od 24 časa na temperaturama od 2 do 8°C.

Za intravezikalnu primjenu preporučuju se rastvori od 30 do 80 mg lijeka Epirubicin Sandoz na 50 ml fiziološkog rastvora (pogledati dio 4.2).

Prilikom svakog rukovanja mora se razmotriti rizik mikrobijalne kontaminacije.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati u frižideru (2°C do 8°C).

Cuvati u originalnom pakovanju radi zaštite sadržaja od svjetlosti.

Samo za jednokratnu upotrebu. Odbaciti preostali sadržaj. Koristiti samo bistre rastvove. Prije primjene postići sobnu temperaturu.

Prilikom čuvanja lijeka u frižideru, može doći do formiranja gela. Nakon 2 do najviše 4 sata na kontrolisanim sobnim temperaturama (15 do 25°C) stanje lijeka slično gelu polako se pretvara u stanje blago viskozno do tečnog rastvora. Rastvor za infuziju treba se iskoristiti u roku od 24 sata nakon uklanjanja iz frižidera.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna bočica hidrolitske grupe I sa gumenim čepom od hlorobutila u skladu sa Ph.Eur.

Veličine pakovanja

1 x 5 ml

1 x 25 ml

Staklene bočice sa/bez prozirnog plastičnog spremnika (ONKO-SAFE).

6.6. Posebne mjere opreza za odlaganje i druge oblike rukovanja lijekom

Napomena za medicinsko osoblje:

Infuziju treba pripremati obučeno osoblje isključivo u aseptičnim uslovima.

Trudno osoblje ne smije rukovati ovim lijekom.

Tokom pripremanja rastvora moraju se nositi adekvatne zaštitne rukavice za jednokratnu upotrebu, zaštitne naočare, ogrtač i maska u označenom radnom prostoru, po mogućnosti sa ventilacijom.

Infuzija se mora pripremati unutar označenog aseptičnog prostora, po mogućnosti sa ventilacijom. Radna površina mora biti pokrivena upijajućim i plastifikovanim papirom za jednokratnu upotrebu.

Usklađenost sa propisima o rukovanju i odlaganju u pogledu citostatika je obavezna.

Svi predmeti koji se koriste za primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odlagati u spremnike za visokorizični klinički otpad radi spaljivanja.

Rukovati s pažnjom, izbjegavati dodir sa kožom.

U slučaju dodira s kožom, temeljito operite pogođeno područje sapunom i vodom ili rastvorom natrijum bikarbonata. Nemojte pak oštetiti kožu korištenjem četke za ribanje. Uvijek operite ruke nakon skidanja rukavica.

Potrebno je preduzeti mjere opreza kako bi se izbjeglo da lijek slučajno dođe u dodir sa očima. U slučaju dodira sa očima, isperite velikom količinom vode i/ili 0,9 postotnim rastvorom natrijum hlorida i obratite se ljekaru radi ljekarske procjene.

Samo za jednokratnu upotrebu. Odbacite preostali sadržaj.

Koristite samo svježe pripremljene rastvove.

Koristite samo rastvove koji su bistri.

U slučaju izlivanja ili curenja, pogođena područja ili materijali moraju se tretirati razređenim natrijum hipohloritom (1% raspoloživi hlor), (po mogućnosti namakanjem/umakanjem, a potom isperite vodom).

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU - Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.,
Fra Andela Zvizdovića 1.,
Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Verovškova 57,
1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach Austrija

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Epirubicin Sandoz, koncentrat za rastvor za injekciju/ infuziju, 50 mg/ 25 ml : 04-07.3-2-10888/24 od 03.02.2026.

Epirubicin Sandoz, koncentrat za rastvor za injekciju/ infuziju, 10 mg/ 5 ml : 04-07.3-2-10779/24 od 03.02.2026.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

03.02.2026

**Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.**

**Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.**