

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Epimedac 2 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 2 mg epirubicínium-chloridu.

Jedna 5 ml / 10 ml / 25 ml / 50 ml / 100 ml injekčná liekovka obsahuje 10 mg / 20 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg epirubicínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: sodík.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.  
Číry červený roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Epirubicín sa používa na liečbu viacerých nádorových ochorení, vrátane:

- Karcinómu prsníka
- Pokročilého ovariálneho karcinómu
- Karcinómu žalúdka
- Malobunkového karcinómu pľúc

Ak sa podáva intravezikálne, epirubicín môže pomáhať pri liečbe:

- Papilárneho karcinómu prechodových buniek močového mechúra
- Karcinómu in situ močového mechúra
- Intravezikálnej profylaxie opakovaného výskytu povrchového karcinómu močového mechúra po transuretrálnej resekcii

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Aby sa zabránilo srdcovej toxicite, nesmie sa prekročiť celková kumulatívna dávka 900 – 1 000 mg/m<sup>2</sup> epirubicínium-chloridu (pozri časť 4.4).

##### *Bežná dávka*

Ak sa epirubicínium-chlorid používa ako jediný liek, odporúčaná dávka u dospelých je 60 – 90 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela. Epirubicínium-chlorid sa má aplikovať intravenózne po dobu 3 – 5 minút. Dávka sa má opakovať v 21 dňových intervaloch, v závislosti od hematologického stavu pacienta a funkcie kostnej drene.

Ak sa objavia známky toxicity, vrátane ťažkej neutropénie/neutropenickej horúčky a trombocytopenie (ktoré môžu pretrvávať v 21 deň), môže byť potrebné zmeniť dávku alebo oddialiť nasledovnú dávku.

#### Vysoká dávka

Epirubicín ako jediný liek pri vysokodávkovanej liečbe rakoviny pľúc sa má podávať podľa nasledovných režimov:

- Malobunkový karcinóm pľúc (predtým neliečený): 120 mg/m<sup>2</sup> epirubicínium-chloridu 1. deň, každé 3 týždne.

Pri vysokodávkovanej liečbe sa môže epirubicín podávať ako intravenózne bolus po dobu 3 – 5 minút alebo ako infúzia po dobu až do 30 minút.

#### Rakovina prsníka

Pri adjuvantnej liečbe pacientok s včasným karcinómom prsníka s pozitívnymi lymfatickými uzlinami sa odporúčajú intravenózne dávky epirubicínium-chloridu v rozsahu od 100 mg/m<sup>2</sup> (ako jedna dávka v 1. deň) do 120 mg/m<sup>2</sup> (v dvoch rozdelených dávkach v 1. a 8. deň) každé 3 – 4 týždne, v kombinácii s intravenóznym cyklofosfamidom a 5-fluorouracilom a perorálnym tamoxifénom.

Nižšie dávky (60 – 75 mg/m<sup>2</sup> pre bežnú liečbu a 105 – 120 mg/m<sup>2</sup> pre vysoko dávkovanú liečbu) sa odporúčajú pre pacientky, ktorých funkcia kostnej drene bola poškodená predchádzajúcou chemoterapiou alebo rádioterapiou, vekom alebo neoplastickou infiltráciou kostnej drene. Celková dávka na cyklus môže byť rozdelená do 2 – 3 po sebe idúcich dní.

Nasledovné dávky epirubicínium-chloridu sa zvyčajne používajú v monoterapii a kombinovanej chemoterapii pre rôzne iné nádory, ako je uvedené:

Druh karcinómu	Dávka epirubicínium-chloridu (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monoterapia	Kombinovaná terapia
Pokročilý ovariálny karcinóm	60 – 90	50 – 100
Karcinóm žalúdka	60 – 90	50
Malobunkový karcinóm pľúc (SCLC)	120	120
Karcinóm mechúra	Intravezikálne podávanie 50 mg/ 50 ml alebo 80 mg/ 50 ml (karcinóm in situ) Profylaxia: 50 mg/50 ml týždenne počas 4 týždňov, potom mesačne počas 11 mesiacov.	

<sup>a</sup> Dávky sa zvyčajne podávajú v 1. deň alebo v 1., 2. a 3. deň v 21 dňových intervaloch

#### Kombinovaná terapia

Ak sa epirubicínium-chlorid používa v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi, dávka sa má podľa toho znížiť. Bežne používané dávky sú uvedené v tabuľke vyššie.

#### Porucha funkcie pečene

Hlavná cesta vylučovania epirubicínu je cez hepatobiliárny systém. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má dávka znížiť na základe hladiny sérového bilirubínu, a to nasledovne:

Sérový bilirubín	SGOT	Zníženie dávky
1,4 – 3 mg/ 100 ml		50 %
> 3 mg/ 100 ml	> 4 krát vyšší ako normálna hranica	75 %

### *Porucha funkcie obličiek*

Stredne ťažká porucha funkcie obličiek nevyžaduje zníženie dávky vzhľadom na obmedzené množstvo epirubicínu vylúčeného touto cestou. Avšak úprava dávkovania môže byť potrebná u pacientov so sérovým kreatinínom > 5 mg/dl.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť epirubicínu u detí neboli doteraz stanovené.

### Spôsob podávania

Epirubicín je určený len na intravenózne alebo intravezikálne použitie.

### *Intravenózne podávanie*

Odporúča sa podávať epirubicín cez hadičku na voľne prúdiacu intravenóznou infúziou chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) po skontrolovaní, či je ihla náležite zavedená do žily. Je potrebná opatrnosť, aby sa predišlo extravazácii (pozri časť 4.4). V prípade extravazácie sa má podávanie okamžite zastaviť.

### *Intravezikálne podávanie*

Epirubicín sa môže podávať intravezikálnym spôsobom na liečbu povrchového karcinómu močového mechúra a karcinómu in situ. Nemá sa podávať intravezikálne na liečbu invazívnych nádorov, ktoré prenikli do steny mechúra. Systémová terapia alebo chirurgický zákrok sú v týchto situáciách oveľa vhodnejšie (pozri časť 4.3). Epirubicín sa intravezikálne tiež úspešne používa ako profylaktický liek po transuretrálnej resekcii povrchových nádorov na prevenciu proti opakovanému výskytu.

Na liečbu povrchového karcinómu močového mechúra sa odporúča nasledovný spôsob podávania, s použitím nižšie uvedenej tabuľky riedenia:

8 týždňová instilácia 50 mg/50 ml (riedené chloridom sodným 9 mg/ml (0,9 %) alebo vodou na injekciu).

Ak sa spozoruje lokálna toxicita: Odporúča sa zníženie dávky na 30 mg/50 ml.

Karcinóm in situ: Až do 80 mg/50 ml (v závislosti od individuálnej znášanlivosti pacienta).

Pre profylaxiu: 4 týždňové podávanie 50 mg/50 ml nasledované 11 mesačnou instiláciou rovnakej dávky.

### **Tabuľka riedenia pre instilačné roztoky do močového mechúra**

Požadovaná dávka epirubicínium-chloridu	Objem 2 mg/ml injekcie s epirubicínium-chloridom	Objem riedenej vody na injekciu alebo 0,9 % sterilného fyziologického roztoku	Celkový objem pre instiláciu do mechúra
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Roztok sa má podávať intravezikálne v priebehu 1 – 2 hodín. Aby sa zabránilo neželanému rozriedeniu s močom, pacient má byť poučený, aby nepil žiadne tekutiny 12 hodín pred instiláciou. Počas instilácie sa má pacient príležitostne otáčať a má byť poučený, aby sa po ukončení instilačného času vymočil.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na iné antracyklíny alebo antracéndiony.

Laktácia (pozri časť 4.6).

#### *Intravenózne použitie*

- perzistentná myelosupresia
- závažné poškodenie pečene
- závažná nedostatočnosť myokardu
- nedávny infarkt myokardu
- závažné arytmie
- liečba v minulosti s maximálnymi kumulatívnymi dávkami epirubicínu a/alebo iných antracyklínov a antracéndionov (pozri časť 4.4)
- pacienti s akútnymi systémovými infekciami
- nestabilná angína pectoris
- kardiomyopatia
- akútne zápalové ochorenia srdca
- ťažký zápal slizníc v ústach a/alebo v gastrointestinálnom trakte

#### *Intravezikálne použitie*

- infekcie močových ciest
- invazívne nádory prenikajúce do močového mechúra
- problémy pri katetrizácii
- zápal močového mechúra
- hematúria
- kontrahovaný mechúr
- veľký objem zvyškového moču

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Všeobecné

Epirubicín sa musí podávať iba pod dohľadom kvalifikovaných lekárov so skúsenosťami z používania cytotoxickej terapie.

Pacienti sa musia zotaviť z akútnej toxicity (ako je stomatitída, mukozitída, neutropénia, trombocytopénia a generalizované infekcie) po predchádzajúcej cytotoxickej liečbe pred nasadením liečby epirubicínom.

Hoci liečba vysokými dávkami epirubicínium-chloridu (napr.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> každé 3 až 4 týždne) spôsobuje nežiaduce účinky vo všeobecnosti podobné účinkom pozorovaným pri bežných dávkach (< 90 mg/m<sup>2</sup> každé 3 až 4 týždne), závažnosť neutropénie a stomatitídy/mukozitídy môže byť zvýšená. Liečba vysokými dávkami epirubicínium-chloridu si vyžaduje osobitnú pozornosť s ohľadom na možné klinické komplikácie spôsobované hlbokou myelosupresiou.

### Funkcia srdca

Kardiotoxicity je riziko antracyklínovej liečby, ktoré sa môže prejaviť včasnými (t.j. akútnymi) alebo neskorými (t.j. oneskorenými) príhodami.

#### *Včasná (t.j. akútne) príhoda*

Včasná kardiotoxicity epirubicínu spočíva hlavne v sínusovej tachykardii a/alebo elektrokardiografických (EKG) abnormalitách, ako sú napr. nešpecifické zmeny vlny ST-T. Boli hlásené aj tachyarytmie, vrátane predčasných ventrikulárnych kontrakcií, ventrikulárna tachykardia a bradykardia, ako aj atrioventrikulárny a bundle-branch blok ramienka. Tieto účinky spravidla nepredikujú následný vývoj oneskorenej kardiotoxicity, v zriedkavých prípadoch sú klinický

významné, a spravidla sú prechodné, reverzibilné a nie sú príčinou na zvažovanie ukončenia liečby epirubicínom.

#### *Neskoršie (t.j. oneskorené) príhody*

Oneskorená kardiotoxicita sa spravidla vyvinie neskôr v priebehu liečby epirubicínom alebo v priebehu 2 až 3 mesiacov po skončení liečby, avšak boli hlásené aj neskoršie príhody (niekoľko mesiacov až rokov po skončení liečby). Oneskorená kardiomyopatia sa prejavuje zníženou ľavou komorovou ejekčnou frakciou (LVEF) a/alebo symptómami a príznakmi kongestívneho zlyhania srdca (CHF) ako je dyspnoe, pľúcny edém, dependentný edém, kardiomegália a hepatomegália, oligúria, ascity, pleurálna efúzia a cvalový rytmus. Život ohrozujúce CHF je najzávažnejšou formou antracyklínovej kardiomyopatie a predstavuje kumulatívne dávku – limitujúcu toxicitu lieku. Riziko vzniku CHF sa rýchlo zvyšuje pri zvyšovaní celkových kumulatívnych dávok epirubicínium-chloridu, prekračujúcich 900 mg/m<sup>2</sup>; táto kumulatívna dávka môže byť prekročená len z extrémnou opatrnosťou (pozri časť 5.1).

#### *Monitorovanie funkcie srdca*

Srdcové funkcie musia byť posúdené predtým, ako pacienti podstúpia liečbu epirubicínom a musia byť monitorovaní po celý čas terapie, aby sa minimalizovalo riziko závažnej srdcovej poruchy. Riziko závažnej srdcovej poruchy sa môže znížiť pravidelným sledovaním LVEF počas priebehu liečby s okamžitým prerušením podávania epirubicínu pri prvých príznakoch narušenej funkcie. Najvhodnejšia kvantitatívna metóda na opakované posúdenie srdcovej funkcie (vyhodnotenie LVEF) zahŕňa rádionuklidovú angiografiu viacerých prechodov (MUGA) alebo echokardiografiu (ECHO). Základné kardiálne vyhodnotenie s EKG a skenom MUGA alebo ECHO sa odporúča najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre zvýšenú srdcovú toxicitu. Opakované MUGA alebo ECHO určovania LVEF sa majú vykonávať obzvlášť pri vyšších kumulatívnych antracyklínových dávkach. Počas celého sledovania sa musia používať rovnaké techniky hodnotenia.

S ohľadom na riziko kardiomyopatie by sa kumulatívna dávka epirubicínium-chloridu 900 mg/m<sup>2</sup> mala prekračovať len s extrémnou opatrnosťou.

Kardiomyopatia vyvolaná antracyklínmi je spojená s trvalým znížením QRS napätia, predĺžením systolického intervalu (PEP) za bežné limity a znížením času ejekčnej frakcie (LVET). Zmeny elektrokardiogramu (EKG) môžu indikovať antracyklínmi vyvolanú kardiomyopatiu, avšak EKG nie je citlivou alebo špecifickou metódou na sledovanie kardiotoxicity spôsobenej antracyklínmi.

Medzi rizikové faktory kardiálnej toxicity patrí aktívne alebo latentné srdcovocievne ochorenie, predchádzajúca alebo súčasná rádioterapia v oblasti mediastína/perikardia, predchádzajúca terapia s inými antracyklínmi alebo antracéndionmi, súčasné používanie iných liekov so schopnosťou potlačiť kontraktilitu srdca, alebo kardiotoxických liekov (napr. trastuzumab) (pozri časť 4.5), pričom je zvýšené riziko u starších pacientov.

Monitorovanie srdcovej funkcie musí byť mimoriadne striktné u pacientov dostávajúcich vysoké kumulatívne dávky a u pacientov s rizikovými faktormi. S epirubicínom však môže ku kardiotoxicite dochádzať pri nižších kumulatívnych dávkach, či už kardiálne rizikové faktory existujú alebo nie. Je pravdepodobné, že toxicita epirubicínu a iných antracyklínov alebo antracéndionov je aditívna.

Boli zaznamenané sporadické hlásenia fetálnych/neonatálnych kardiotoxických udalostí vrátane úmrtia plodu po expozícii epirubicínu *in utero* (pozri časť 4.6).

#### *Kardiotoxicita v kombinácii s trastuzumabom*

Zlyhanie srdca (stupeň II-IV podľa New York Heart Association [NYHA]) bolo pozorované u pacientov dostávajúcich terapiu trastuzumabom samostatne alebo v kombinácii s antracyklínmi ako je epirubicín. Tento účinok môže byť stredne ťažký alebo ťažký a bol spájaný s úmrtím. Kombinácia trastuzumabu a antracyklínov ako je epirubicín sa v súčasnej dobe nemá používať, okrem v podmienkach dobre kontrolovaných klinických štúdií zahrňujúcich monitorovanie srdcovej funkcie.

U pacientov, ktorí predtým dostávali antracyklíny, existuje tiež riziko kardiotoxicity pri liečbe trastuzumabom, pričom toto riziko je nižšie ako pri súčasnom používaní trastuzumabu a antracyklínov. Uvádzaný polčas trastuzumabu je variabilný. Látka môže zostávať v obehu až 7 mesiacov. Preto sa lekári majú vyhnúť terapii na základe antracyklínov až do 7 mesiacov po ukončení liečby trastuzumabom, ak je to možné. Ak sa používajú antracyklíny, predtým sa odporúča dôkladne monitorovať srdcovú funkciu.

Ak sa počas terapie trastuzumabom, po terapii epirubicínom, vyvinie symptomatické zlyhanie srdca, má sa liečiť štandardnou medikáciou pre tento účel.

#### Hematologická toxicita

Podobne ako u iných cytotoxických látok, epirubicín môže vyvolať myelosupresiu. Pred a počas každého cyklu liečby epirubicínom sa majú dôsledne sledovať hematologické profily, vrátane diferenčných počtov bielych krviniek (WBC). Reverzibilná leukopénia a/alebo granulocytopénia (neutropénia) závislá od dávky je prevládajúcim prejavom hematologickej toxicity epirubicínu a je to aj najvšeobecnejšia akútna toxicita obmedzujúca dávkovanie tohto lieku. Leukopénia a neutropénia je vo všeobecnosti závažnejšia pri vysokodávkových režimoch a dosiahne svoj vrchol vo väčšine prípadov medzi 10. a 14. dňom po podaní lieku; spravidla je prechodná a počty bielych krviniek(WBC)/počty neutrofilov sa vrátia na normálne hodnoty vo väčšine prípadov do 21. dňa. Môže sa vyskytnúť trombocytopénia a anémia. Medzi klinické následky závažnej myelosupresie patrí horúčka, infekcia, sepsa, septický šok, hemorágia, hypoxia tkaniva alebo smrť.

#### Sekundárna leukémia

U pacientov liečených antracyklínmi, vrátane epirubicínu, bola hlásená sekundárna leukémia s alebo bez predleukemickej fázy. Sekundárna leukémia je častejšia, ak sa lieky podávajú v kombinácii s antineoplastickými prípravkami poškodzujúcimi DNA v kombinácii radiačnou liečbou, ak pacienti absolvovali intenzívnu prípravnú liečbu cytotoxickými liekmi alebo v prípade eskalovania antracyklínov. Tieto leukémie môžu mať 1- až 3-ročné latentné obdobie (pozri časť 5.1).

#### Gastrointestinálne

Epirubicín je emetikum. Mukozitída/stomatitída sa spravidla objaví po podaní lieku a, ak sú závažné, môžu po niekoľkých dňoch prerásť do mukotických ulcerácií. Väčšina pacientov sa zotaví z tohto nežiaduceho účinku do tretieho týždňa terapie.

#### Funkcia pečene

Hlavná cesta vylučovania epirubicínu je cez hepatobiliárny systém. Musia byť vyhodnocované celkové hladiny bilirubínu a AST v sére musia byť počas liečby epirubicínom. Pacienti so zvýšeným bilirubínom alebo AST môžu mať znížený klírens lieku pri zvýšenej celkovej toxicite. U týchto pacientov sú odporúčané nižšie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene nesmú dostávať epirubicín (pozri časť 4.3).

#### Funkcia obličiek

Pred liečbou a v jej priebehu sa musí vyhodnotiť sérový kreatinín. Úprava dávkovania je potrebná u pacientov so sérovým kreatinínom >5 mg/dl (pozri časť 4.2).

#### Účinky v mieste podania

Injekcia do malej cievy alebo opakované injekcie do tej istej žily môžu mať za následok flebosklerózu. Riziko flebitídy/tromboflebitídy v mieste podania injekcie môže minimalizovať dodržiavanie odporúčaných postupov podávania (pozri časť 4.2).

### Extravazácia

Extravazácia epirubicínu počas intravenózneho inžekcie môže spôsobiť miestnu bolesť, závažné lézie tkaniva (vezikácia, závažná celulitída) a nekrózu. Ak sa počas intravenózneho podávania epirubicínu prejavia príznaky alebo symptómy extravazácie, infúzia lieku sa musí okamžite ukončiť. Nežiaducej udalosti extravazácie spôsobenej antracyklínmi sa môže predísť alebo účinok sa môže znížiť okamžitým použitím špecifickej liečby napr. dexrazoxanom (informácie o použití nájdete v príslušných návodoch). Pacientove bolesti možno zmierniť ochladením oblasti a jej udržiavaním v chlade, použitím kyseliny hyalurónovej a dimetylsulfoxidu (DMSO). Pacient musí byť počas nasledujúceho obdobia podrobne sledovaný, pretože po niekoľkých týždňoch môže dochádzať k nekróze. Ak príde k extravazácii, treba konzultovať s plastickým chirurgom možnosť prípadnej excízie.

### Iné

Ako u iných cytotoxických prípravkov, pri použití epirubicínu boli zhodou okolností tiež hlásené prípady tromboflebitídy a tromboembolických príhod, vrátane pľúcnej embólie (v niektorých prípadoch smrteľné).

### Syndróm lýzy tumoru

Epirubicín môže spôsobovať hyperurikémiu v dôsledku rozsiahleho katabolizmu purínu, ktorý sprevádza rýchlu lýzu neoplastických buniek (syndróm lýzy tumoru) vyvolanú liekom. Počas úvodnej fázy liečby sa musia vyhodnotiť hladiny kyseliny močovej, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu v krvi. Hydratácia, alkalizácia moču a profylaxia s alopurinolom na prevenciu hyperurikémie môže minimalizovať potenciálne komplikácie syndrómu lýzy tumoru.

### Imunosupresívne účinky/zvýšená citlivosť na infekcie

Očkovaniu živou vakcínou sa u pacientov s imunitou zníženou v dôsledku chemoterapie vrátane epirubicínu treba vyhýbať, pretože to môže spôsobiť závažné alebo fatálne infekcie (pozri časť 4.5). Toto sa tiež vzťahuje na 6 mesiacov od skončenia chemoterapie. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny sa pacientom dostávajúcim epirubicín môžu podávať, avšak odpoveď na takéto vakcíny môže byť oslabená. Je potrebné sa vyhýbať kontaktu s osobami, ktoré boli nedávno očkované proti detskej obrne.

### Reprodukčný systém

Epirubicín môže spôsobovať genotoxicitu. Muži a ženy liečené epirubicínom musia používať vhodné antikoncepcné prípravky. Pacientom, ktorí chcú mať deti po skončení terapie, odporúčame poradiť sa s odborníkom na genetiku, ak to je vhodné a ak je k dispozícii (pozri časť 4.6).

### Sodík

Tento liek obsahuje 0,154 mmolu (alebo 3,54 mg) sodíka na ml injekčného roztoku, čo musia vziať do úvahy pacienti, ktorí majú diétu s kontrolovaným príjmom sodíka. Rôzne veľkosti balenia lieku Epimedac obsahujú nasledujúce množstvá sodíka:

- 5 ml injekčná liekovka: Táto veľkosť balenia obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.
- 10 ml injekčná liekovka: Táto veľkosť balenia obsahuje 35,42 mg sodíka, čo zodpovedá 1,77 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.
- 25 ml injekčná liekovka: Táto veľkosť balenia obsahuje 88,55 mg sodíka, čo zodpovedá 4,43 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.
- 50 ml injekčná liekovka: Táto veľkosť balenia obsahuje 177,1 mg sodíka, čo zodpovedá 8,86 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.
- 100 ml injekčná liekovka: Táto veľkosť balenia obsahuje 354,21 mg sodíka, čo zodpovedá 17,71 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### Ďalšie upozornenia a opatrenia pri iných spôsoboch podávania

#### *Intravezikálny spôsob podávania*

Podávanie epirubicínu môže spôsobovať príznaky chemickej cystitídy (ako je dyzúria, polyúria, nočné močenie, strangúria, hematúria, ťažkosti s močovým mechúrom, nekróza steny močového mechúra) a konstriktia močového mechúra. Osobitnú pozornosť si vyžadujú problémy pri katetrizácii (napr. obštrukcia močovej rúry spôsobená veľkými intravezikálnymi tumormi).

Ak dochádza k močovému refluxu z močového mechúra do obličkovej panvičky (vezikorenálny reflux), je potrebné pravidelne sledovať funkciu obličiek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Epirubicín sa používa hlavne v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi. K aditívnej toxicite môže dochádzať hlavne z hľadiska účinkov na kostnú dreň a gastrointestinálnych účinkov (pozri časť 4.4).

Potenciálne riziko kardiotoxicity sa môže zvyšovať u pacientov, ktorým boli podávané konkomitantné kardiotoxické látky (napr. 5-fluorouracil, cyklofosamid, cisplatina, taxány) alebo konkomitantná (alebo predchádzajúca) rádioterapia na oblasť mediastína. Používanie epirubicínu v kombinovanej chemoterapii s inými potenciálne kardiotoxickými liekmi, ako aj súčasné používanie iných kardioaktívnych prípravkov (napr. blokátory vápnikových kanálov), si vyžaduje monitorovanie funkcie srdca v priebehu celej liečby.

Epirubicín sa v rozsiahlej miere metabolizuje pečeňou. Zmeny pečeňových funkcií vyvolaných súčasne podávanými terapiami môžu ovplyvniť metabolizmus epirubicínu, farmakokinetiku, terapeutickú účinnosť alebo toxicitu (pozri časť 4.4).

Antracyklíny, vrátane epirubicínu, sa nesmú podávať v kombinácii s iným kardiotoxickými prípravkami, ak nie je podrobne monitorovaná srdcová funkcia pacienta. Pacientom, ktorí dostávajú antracyklíny, po zastavení liečby inými kardiotoxickými prípravkami, predovšetkým s dlhými polčasmi, ako je trastuzumab, môže hroziť zvýšené riziko kardiotoxicity. Uvádzaný polčas



trastuzumabu je variabilný. Látka môže zostávať v cirkulácii až 7 mesiacov. Z tohto dôvodu sa lekári musia vystríhať, vždy ak to je možné, liečby antracyklínom skôr ako až 7 mesiacov po vysadení trastuzumabu. Ak sa antracyklíny používajú skôr ako o tento čas, odporúča sa starostlivé monitorovanie funkcie srdca.

Očkovaniu živou vakcínou sa u pacientov, dostávajúcich epirubicín, treba vyhýbať. Toto sa tiež vzťahuje na 6 mesiacov od skončenia chemoterapie. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny sa môžu podávať; avšak, odpoveď na takéto vakcíny môže byť oslabená. Počas liečby epirubicínom sa pacienti majú vyhýbať kontaktu s osobami, ktoré boli nedávno očkované proti detskej obrne.

Cimetidín zvýšil AUC epirubicínu o 50 % a musí byť vysadený počas liečby epirubicínom.

Ak sa podáva pred epirubicínom, paclitaxel môže zapríčiniť zvýšené plazmové koncentrácie nezmeneného epirubicínu a jeho metabolitov, pričom tento nie je toxický ani aktívny. Súčasné podávanie paclitaxelu alebo docetaxelu neovplyvňovalo farmakokinetiku epirubicínu, keď bol epirubicín podávaný pred taxánom. Táto kombinácia sa môže použiť, ak sa používa odstupňované podávanie týchto dvoch liekov. Infúzia epirubicínu a paclitaxelu by sa mala podávať s najmenej 24 hodinovým časovým odstupom medzi 2 prípravkami.

Jedna štúdia ukázala, že docetaxel môže zvýšiť koncentrácie metabolitov epirubicínu v plazme, ak sa podáva okamžite po epirubicíne.

Verapamil (racemát) môže zmeniť farmakokinetiku epirubicínu. Dexverapamil (R-enantiomér) môže zvyšovať jeho potláčajúce účinky na kostnú dreň.

Chinín môže urýchliť iniciálnu distribúciu epirubicínu z krvi do tkanív a môže vplyvať na rozklad epirubicínu v červených krvinkách.

Súčasné podávanie interferónu  $\alpha_{2b}$  môže spôsobiť redukciu ako v záverečnom vylúčení v polčase rozpadu tak v celkovom klírense epirubicínu.

Možnosť výraznej poruchy hematopoézy sa musí brať do úvahy, ak boli pacienti v minulosti liečení liekmi, ktoré majú vplyv na kostnú dreň (t.j. cytostatiká, sulfónamidy, chlórarnfenikol, difenylhydantoin, deriváty amidopyrínu, antiretrovirálne lieky).

U pacientov dostávajúcich kombinovanú terapiu antracyklínom a dexrazoxanom sa môže vyskytnúť zvýšenie myelosupresie.

Lieky, ktoré oneskorujú vylučovanie kyseliny močovej (napríklad sulfónamidy, isté diuretiká), môžu viesť k zvýšeniu hyperurikémie, keď sa zároveň používa epirubicín.

Epirubicín sa viaže s heparínom, môže dôjsť k vylučovaniu a strate účinnosti oboch látok.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití epirubicínu u gravidných žien. Ako väčšina protirakovinových liekov, epirubicín preukázal mutagénne a karcinogénne vlastnosti u zvierat (pozri časť 5.3). Experimentálne údaje zvierat nasvedčujú, že epirubicín môže zapríčiniť poškodenie plodu, ak sa podáva tehotnej žene.

##### Gravidita

Treba sa vyhnúť používaniu epirubicínu počas 1. trimestra. Dostupné údaje u ľudí nepreukazujú ani nevylučujú závažné vrodené chyby alebo spontánny potrat v súvislosti s používaním epirubicínu počas 2. a 3. trimestra.

Ženy majú byť dôkladne informované o potenciálnom nebezpečenstve pre plod a musí sa zväžiť možnosť genetického poradenstva v prípade, ak by otehotneli počas liečby epirubicínom. Pri liečbe rakoviny chemoterapiou sa epirubicín nemá používať u tehotných žien alebo u žien v plodnom veku s možnosťou otehotnenia, pokiaľ potenciálne prínosy pre matku neprevážia možné riziká pre plod. Vyskytli sa sporadické hlásenia prechodnej ventrikulárnej hypokinézy u plodu a/alebo novorodenca, prechodné zvýšenie srdcových enzýmov a úmrtia plodu v dôsledku podozrenia na kardiotoxicitu vyvolanú antracyklínmi po vystavení epirubicínu *in utero* v 2. a/alebo 3. trimestri (pozri časť 4.4). Plod a/alebo novorodenec sa musí sledovať z hľadiska kardiotoxicity a musia sa vykonať testy v súlade s obvyklými usmerneniami pre štandardnú starostlivosť.

#### Dojčenie

Preukázalo sa, že epirubicín sa vylučuje do mlieka potkanov. Nie je známe, či sa epirubicín vylučuje do ľudského mlieka. Pretože mnohé lieky, vrátane iných antracyklínov, sa vylučujú do ľudského mlieka a s ohľadom na potenciál závažných nežiaducich reakcií na epirubicín u dojčených novorodencov sa má dojčenie prerušiť pred užívaním tohto lieku. Epimedac je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Ženám sa má odporučiť, aby nedojčili aspoň 7 dní po poslednej dávke.

#### Fertilita

Neexistujú presvedčivé informácie o tom, či má epirubicín negatívny vplyv na ľudskú fertilitu alebo teratogénne účinky. Epirubicín môže vyvolávať chromozómové poškodenie ľudských spermatozoidov. Pacienti mužského pohlavia liečení epirubicínom sa majú poradiť o konzervácii spermií ešte pred liečbou z dôvodu možnosti neplodnosti v dôsledku terapie epirubicínom. Muži aj ženy, ktorí dostávajú epirubicín, majú byť informovaní o potenciálnom nebezpečenstve nežiaduceho účinku na potomstvo a reprodukciu.

Epirubicín môže spôsobovať amenoreu alebo predčasnú menopauzu u žien pred menopauzou.

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú byť informované o tom, že počas liečby je nutné zabrániť gravidite a že účinnú antikoncepciu musia používať minimálne 7 mesiacov po poslednej dávke. Muži liečení epirubicínom majú byť informovaní o tom, že účinnú antikoncepciu musia používať počas liečby a minimálne 4 mesiace po poslednej dávke.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Účinok epirubicínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nebol systematicky hodnotený.

Epirubicín môže vyvolávať stavy nevoľnosti a zvracanie, čo môže dočasne viesť k narušeniu schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Počas liečby epirubicínom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky s nasledujúcimi frekvenciami:

Možno očakávať, že nežiaduce účinky sa prejavujú u viac ako 10 % liečených pacientov. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí myelosupresia, gastrointestinálne vedľajšie účinky, anorexia, alopecia, infekcia.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
<b>Infekcie a nákazy</b>	Infekcia, konjunktivitída	Bakteriálna cystitída <sup>§</sup>	Sepsa*, pneumónia*			Septický šok, celulitída
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifických novotvarov (cysty a polypy)</b>			Akútna lymfocytická leukémia, akútna myelogénna leukémia (pozri časť 4.4)			
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Myelosupresia (leukopénia, granulocytopénia a neutropénia, anémia a febrilná neutropénia, trombocytopénia)					
<b>Poruchy imunitného systému</b>				Anafylaktická reakcia* vrátane kožnej vyrážky, svrbenia, horúčky a triašky, alergické reakcie po intravezikálnom podávaní, precitlivosť		Anafylaktický šok
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Strata chuti do jedla, dehydratácia*		Hyperurikémia* (pozri časť 4.4)		
<b>Poruchy nervového systému</b>				Závrat		Bolesť hlavy
<b>Poruchy oka</b>	Keratitída					
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Ventrikulárna a tachykardia, AV blok, blokáda		Kardiotoxicita (napr. abnormality EKG, arytmie,		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
		ramienka, bradykardia (pozri časť 4.4), kongestívne zlyhanie srdca ( <i>congestive heart failure</i> , CHF), (dyspnoe, edém, hepatomegália, ascites, pľúcny edém, pleurálna efúzia, extrasystoly)		kardiomyopatia)		
<b>Poruchy ciev</b>	Návaly horúčavy, flebitída*	Hemorágia*, sčervenanie*	Embólia, arteriálna embólia*, tromboflebitída*			Šok*, fleboskleróza, tromboembolizmus
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			Pľúcna embólia*			Hypoxia v dôsledku myelosupresie
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Mukozitída, stomatitída, vracanie, hnačka, nauzea, čo môže vyústiť do straty chuti do jedla a bolesti brucha	Ezofagitída, gastrointestinálna bolesť*, abdominálna bolesť, gastrointestinálna erózia*, gastrointestinálna hemorágia*, gastrointestinálny vred*, erózia ústnej sliznice, bolesť v ústach,				Bukálna pigmentácia*

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
		pocit pálenia sliznice				
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Alopécia, toxicita kože	Vyrážka, pruritus, hyperpigmentácia nechtov*, kožné poruchy, hyperpigmentácia kože*, lokálna toxicita tkaniva	Urtikária*, erytém*			Fotosenzitivita*
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Chromatúria* (sčervenanie moču 1 až 2 dni po podaní)	Dyzúria <sup>§</sup> , hematória <sup>§</sup> , polakizúria <sup>§</sup>				
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Amenorea			Azoospermia		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Malátnosť, horúčka*	Triaška*, erytém v mieste podávania infúzie	Asténia			Lokálna bolesť. Paravenózna injekcia môže spôsobiť nekrózu mäkkého tkaniva.
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Zmeny hladín transamináz	Asymptomatický pokles ejekčnej frakcie ľavej komory ( <i>asymptomatic decreases in left ventricular ejection fraction, LVEF</i> )				

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Po intravezikálnom podávaní bola zaznamenaná chemická cystitída, niekedy s krvácaním (pozri časť 4.4).					Precitlivosť na ožiarenie pokožky (postradiačná reakcia)

§Po intravezikálnom podaní

\*Nežiaduce liekové reakcie identifikované po uvedení lieku na trh

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*

Sekundárna akútna myeloidná leukémia s alebo bez pred-leukemickej fázy, u pacientov liečených epirubicínom v kombinácii s antineoplastickými látkami poškodzujúcimi DNA.

Tieto leukémie majú krátku (1 – 3 roky) latenciu.

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Vysoké dávky epirubicínu sa bezpečne podávali u veľkého množstva neliečených pacientov s viacerými solídnymi nádormi a spôsobili rovnaké nežiaduce udalosti ako u bežných dávok, s výnimkou reverzibilnej ťažkej neutropénie (< 500 neutrofilov/mm<sup>3</sup> za < 7 dní), ktorá sa vyskytla u väčšiny pacientov. Iba niekoľko pacientov vyžadovalo hospitalizáciu a podpornú terapiu kvôli závažným infekčným komplikáciám z vysokých dávok.

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Alopécia, zvyčajne reverzibilná, sa objavuje u 60 – 90 % liečených prípadov, sprevádzané s prerušením rastu brady u mužov.

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Mukozitída – môže sa objaviť 5 – 10 dní od začiatku liečby a zvyčajne zahŕňa stomatitídu s miestami bolestivých erózií, tvorbu vredov a krvácanie, hlavne pozdĺž jazyka a na sublingválnej sliznici.

Môžu sa objaviť lokálne bolesti a tkanivová nekróza (po náhodnej paravenózne iniekcii).

#### *Intravezikálne podávanie*

Keďže po intravezikálnej instilácii sa reabsorbuje iba malá časť aktívnej zložky, závažné systémové nežiaduce účinky ako aj alergické reakcie sú vzácne. Často boli hlásené lokálne reakcie, ako sú pocity pálenia a časté močenie (polakizúria). Bola hlásená príležitostná bakteriálna alebo chemická cystitída (pozri časť 4.4). Tieto nežiaduce reakcie sú väčšinou reverzibilné.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## 4.9 Predávkovanie

Akútne predávkovanie epirubicínom spôsobí závažnú myelosupresiu (do 10 – 14 dní; hlavne leukopéniu a trombocytopéniu), gastrointestinálne toxické účinky (hlavne mukozitídu) a akútne srdcové komplikácie (do 24 hodín). U antracyklínov bolo pozorované latentné srdcové zlyhanie do niekoľkých mesiacov až rokov po skončení liečby (pozri časť 4.4).

### Liečba

Ak sa vyskytnú príznaky intoxikácie, podávanie epirubicínu sa musí okamžite zastaviť a má sa začať symptomatická liečba. V prípade postihnutia srdca je potrebné sa poradiť s kardiológom. V prípade závažnej myelosupresie je potrebné zvážiť transfúziu chýbajúcich krvných komponentov a prevoz pacienta do sterilnej miestnosti. Epirubicín sa nedá účinne odstrániť dialýzou *in vivo*. Špecifická protilátka nie je známa. Pacienti musia byť pozorne sledovaní.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, ATC kód: L01DB03

Epirubicín je cytotoxické aktívne antibiotikum zo skupiny antracyklínov.

### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku epirubicínu sa vzťahuje na jeho schopnosť viazať sa na DNA. Štúdie bunkových kultúr ukázali rýchly prienik do bunky, lokalizáciu v jadre a inhibíciu syntézy nukleovej kyseliny a mitózy.

Dokázala sa aktivita epirubicínu na široké spektrum experimentálnych tumorov, vrátane L1210 a P388 leukémií, sarkómu SA180 (solídne a ascitové formy), B16 melanómu, karcinómu prsníka, Lewisovho karcinómu pľúc a karcinómu hrubého čreva 38. Preukázal tiež aktivitu proti ľudským tumorom transplantovaným do týmu zbavených myši (melanóm, karcinóm prsníka, pľúc, prostaty a vaječníkov).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Vo farmakokinetických štúdiách u pacientov s karcinómom *in situ* močového mechúra, hladiny epirubicínu v plazme po intravezikálnej instilácii sú typicky nízke (<10 ng/ml). Nedá sa preto predpokladať výrazné systémové vstrebávanie. U pacientov s léziami mukózy močového mechúra (napr. nádor, cystitída, operácie), sa môže očakávať vyššia rýchlosť vstrebávania.

#### Distribúcia

U pacientov s normálnou funkciou pečene a obličiek, hladiny plazmy po intravenóznei injekcii 60 – 150 mg/m<sup>2</sup> lieku majú troj – exponenciálny pokles s veľmi rýchlou prvou fázou a pomalou záverečnou fázou so stredným polčasom rozpadu približne 40 hodín. Tieto dávky sú v rámci limitov farmakokinetickej linearity, čo sa týka hodnôt plazmatického klírensu ako aj metabolickej cesty.

Epirubicín sa vylučuje hlavne cez pečeň, vysoké hodnoty plazmatického klírensu (0,9 l/min) naznačujú, že toto pomalé vylučovanie je z dôvodu rozsiahlej distribúcie do tkanív.

#### Biotransformácia

Hlavné metabolity, ktoré boli zistené, sú epirubicinol (13-OH epirubicín) a glukuronidy epirubicínu a epirubicinolu.

4'-O-glukuronidácia rozlišuje epirubicín od doxorubicínu a môže prispievať k rýchlejšiemu vylučovaniu epirubicínu a jeho zníženej toxicite. Hladiny hlavného metabolitu v plazme, 13-OH derivátu (epirubicinolu), sú trvale nižšie a v skutočnosti porovnateľné s nezmenenou účinnou látkou.

#### Eliminácia

Vylučovanie žľočou predstavuje významnú cestu vylučovania, približne 40 % podanej dávky sa dostane naspäť do žlče v priebehu 72 hodín. Účinná látka neprechádza do krvno-mozgovej bariéry.

Vylučovanie močom predstavuje približne 9 – 10 % podávanej dávky v priebehu 48 hodín.

#### Linearita/nelinearita

Medzi 60 až 120 mg/m<sup>2</sup> dochádza k rozsiahlej lineárnej farmakokinetike, 150 mg/m<sup>2</sup> je na hranici dávkovacej linearity.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

U potkanov, králikov a psov po opakovanom dávkovaní epirubicínu boli cieľovými orgánmi hematopoetický systém, gastrointestinálny trakt, obličky, pečeň a reprodukčné orgány. Epirubicín bol tiež kardiotoxický u potkanov, králikov a psov.

Epirubicín, podobne ako iné antracyklíny, bol mutagénny, genotoxický a karcinogénny u potkanov. Embryotoxicita sa preukázala u potkanov pri klinicky relevantných dávkach.

U potkanov alebo králikov sa neprejavili žiadne deformácie, avšak podobne ako iné antracyklíny a cytotoxické účinné látky sa epirubicín musí považovať za potenciálne teratogénny.

Štúdie lokálnej tolerancie u potkanov a myši ukázali, že extravazácia epirubicínu spôsobuje tkanivovú nekrózu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (na vyrovnanie pH)

Voda, na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Je potrebné zabrániť dlhému kontaktu lieku s akýmkoľvek roztokom so zásaditým pH (vrátane roztokov hydrouhličitanu sodného), čo spôsobuje hydrolyzu (degradáciu) účinnej látky. Majú sa používať iba riedidlá uvedené v časti 6.3.

Zaznamenala sa fyzická inkompatibilita lieku s heparínom.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov



### Pri používaní

Epimedac sa môže ďalej riediť za aseptických podmienok, v roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podávať ako intravenózna infúzia. Chemická a fyzická stabilita pri používaní sa preukázala po dobu 48 hodín pri 25 °C a neprítomnosti svetla.

Avšak z mikrobiologického hľadiska treba pripravok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uskladnenia a podmienky skladovania zodpovedá užívateľ a nemajú byť zvyčajne dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a platných aseptických podmienkach.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Priehľadné injekčné liekovky zo skla typu I so zátkami z chlorobutylovej gumy potiahnutými fluoropolymérmí s obsahom 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml alebo 100 ml roztoku 2 mg/ml epirubicíniumchloridu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Epimedac sa môže ďalej riediť v roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podávať ako intravenózna infúzia. Pre informácie o stabilite infúzných roztokov, si prosím pozrite časť 6.3.

Injekčný roztok neobsahuje žiadne konzervačné látky a nepoužitá časť injekčnej liekovky sa má okamžite zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **Pokyny pre bezpečné zaobchádzanie a likvidáciu antineoplastických látok:**

1. Ak sa má pripraviť infúzny roztok, má to vykonávať zaškolený personál v aseptických podmienkach.
2. Príprava infúzneho roztoku sa má vykonávať vo vyhradenom aseptickom priestore.
3. Majú sa obliecť vhodné ochranné jednorazové rukavice, okuliare, plášť a maska.
4. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie náhodnému kontaktu lieku s očami. V prípade kontaktu s očami ich treba vypláchnuť veľkým množstvom vody a/alebo roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a vyhľadať lekára.
5. V prípade kontaktu s pokožkou je potrebné dôkladne umyť zasiahnuté miesto mydlom a vodou alebo roztokom hydroxidu sodného. Neodstraňujte kožu pomocou drsnej kefy. Po stiahnutí rukavíc si vždy umyte ruky.
6. Pri rozliatí alebo vytečení lieku treba použiť riedený roztok hypochloridu sodného (1 % dostupného chlóru), najlepšie vsiaknutím, a potom vodou. Všetky čistiace materiály sa majú zlikvidovať tak, ako je uvedené nižšie.
7. Tehotné ženy nesmú zaobchádzať s cytotoxickými prípravkami.
8. Má sa prijať vhodná starostlivosť a opatrenia pri likvidácii predmetov (striekačiek, ihiel a pod.) používaných na rekonštituované a/alebo cytotoxické lieky. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel, Nemecko  
Tel.: +49 4103 8006-0  
Fax: +49 4103 8006-100

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0035/08-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 01. februára 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júna 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2023