

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΤΗ

1.1 CIAZIL

Ενέσιμο διάλυμα 10mg/5ml ή 50mg/25ml
Epirubicin Hydrochloride

1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία: Epirubicin Hydrochloride
Έκδοχα: Sodium Chloride, Water for injection

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

Ενέσιμο διάλυμα

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

10mg/5ml ή 50mg/25ml

1.5 Περιγραφή-Συσκευασία

Κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο 10mg/5ml
Κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο 50mg/25ml

1.6 Φαρμακοτεχνική κατηγορία

Κυτταροστατικό

1.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας

GENEPHARM A.E.
180 Χιλ. Λεωφ. Μαραθώνος
153 51 Παλλήνη
Αττική

1.8 Παρασκευαστής

GENEPHARM A.E.
180 Χιλ. Λεωφ. Μαραθώνος
153 51 Παλλήνη
Αττική

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Έχει αποδειχθεί ότι η epirubicin είναι δραστική σε ευρύ φάσμα πειραματικών όγκων, όπως οι λευχαιμίες L 1210 και P 388, τα σαρκώματα SA 180 (τύπου συμπαγούς και ασκίτη), το μελάνωμα B 16, τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο του πνεύμονα, τύπου Lewis και τον καρκίνο του παχέως εντέρου τύπου 38. Έχει επίσης επιδείξει δραστικότητα σε ανθρώπινους καρκίνους που μεταμοσχεύτηκαν σε ποντίκια που είχαν υποστεί θυμεκτομή (μελάνωμα, καρκίνος μαστού, πνεύμονα, προστάτη, ωθηκών).

2.2 Ενδείξεις

Το CIAZIL είναι ένας αντιμιτωτικός κυτταροστατικός παράγοντας. Χορηγούμενο μόνο του, σε χημειοθεραπευτικά σχήματα, προκαλεί ύφεση σε ένα ευρύ φάσμα καρκίνων στο οποίο περιλαμβάνονται ο καρκίνος του μαστού, των ωθηκών, του στομάχου, του παχέως εντέρου και του ορθού, τα σαρκώματα των μαλακών μοριών, τα λεμφώματα, οι λευχαιμίες και το πολλαπλούν μυέλωμα.

Ως μονοθεραπεία σε υψηλές δόσεις δίδει θεραπευτικές ανταποκρίσεις στον καρκίνο του πνεύμονα.

2.3 Αντενδείξεις

Οι καταστάσεις στις οποίες οι ασθενείς δεν θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με ενδοφλέβια epirubicin περιλαμβάνουν:

- βαρεία μυελοκαταστολή ή σοβαρή στοματίτιδα από προηγούμενες αγωγές με κυτταροτοξικά φάρμακα ή μετά από ακτινοθεραπεία
- ύπαρξη γενικευμένων λοιμώξεων
- σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- τρέχον ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρής αρρυθμίας και ανεπάρκειας του μυοκαρδίου, προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες στις μέγιστες αθροιστικές δόσεις
- υπερευαισθησία στην epirubicin, σε άλλες ανθρακυκλίνες ή σε ανθρακενοδιόνες

- κύηση και γαλουχία (βλ. επίσης λήμμα 4.6)

Οι αντενδείξεις για ενδοκυστική χορήγηση περιλαμβάνουν:

- επιθετικούς όγκους που έχουν διεισδύσει στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης
- προβλήματα καθετηριασμού

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η epirubicin πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικών γιατρών με εμπειρία στη χημειοθεραπεία. Συγκεκριμένα, η αγωγή με υψηλές δόσεις του φαρμάκου απαιτεί ειδική προσοχή για πιθανές κλινικές επιπλοκές που οφείλονται σε βαριά μυελοκαταστολή. Ωστόσο, υψηλές δόσεις epirubicin έχουν χορηγηθεί σε μεγάλο αριθμό ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (είτε για προχωρημένη νόσο ή σαν συμπληρωματική θεραπεία) και προκάλεσαν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν διαφέρουν από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε συμβατικές δόσεις, εκτός από το βαθμό (σοβαρότητα) της αναστρέψιμης ουδετεροπενίας (< 500 ουδετερόφιλα/ μL) που παρατηρήθηκαν στους περισσότερους ασθενείς. Μόνο μερικοί από τους ασθενείς αυτούς χρειάστηκαν εισαγωγή σε νοσοκομείο για σοβαρές επιπλοκές από λοιμώξεις.

Πριν την αρχική αγωγή με epirubicin θα πρέπει να προηγείται προσεκτικός έλεγχος ορισμένων εργαστηριακών παραμέτρων καθώς και της καρδιακής λειτουργίας. Κατά τη διάρκεια του κάθε κύκλου θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και συχνά.

Γενική εξέταση αίματος: Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και ο τύπος τους, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να καταμετρούνται πριν (και κατά τη διάρκεια) του κάθε κύκλου θεραπείας. Η λευκοπενία και η ουδετεροπενία μπορεί να είναι σοβαρές (και σε γενικές γραμμές είναι πιο σοβαρές με αγωγή υψηλών δόσεων), φθάνοντας στο ναδίρ στις περισσότερες φορές μεταξύ της 10^{ης} και της 14^{ης} ημέρας από τη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο, αυτό είναι συνήθως παροδικό και οι αριθμοί των λευκών αιμοσφαιρίων / ουδετερόφιλων επιστρέφουν σε φυσιολογικές τιμές τις περισσότερες φορές κατά την 21^η ημέρα. Ωστόσο, η λευκοπενία απαιτεί προσεκτική αιματολογική παρακολούθηση, δεδομένου ότι η επίμονη σοβαρή μυελοκαταστολή μπορεί να προκαλέσει επιμολύνσεις και / ή

αιμορραγίες που μπορεί να απαιτήσουν εντατική παρακολούθηση.

Καρδιακή λειτουργία: Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί γνωστό κίνδυνο της αγωγής με ανθρακυκλίνες. Η πλέον σοβαρή και χαρακτηριστική μορφή της τοξικότητας αυτής απεικονίζεται από καθυστερημένη καρδιομυοπάθεια που παρατηρείται συχνότερα με τις υψηλές αθροιστικές δόσεις του φαρμάκου και μπορεί να προκαλέσει συμφορητική, καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πριν αρχίσει η θεραπεία με epirubicin και θα πρέπει να παρακολουθείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πρόκλησης σοβαρής καρδιακής βλάβης. Παρ' όλο που η βιοψία του ενδομυοκαρδίου αναγνωρίζεται σαν το πλέον κατάλληλο διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση της καρδιομυοπάθειας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες, αυτή η επεμβατική εξέταση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί με ευκολία σε βάση ρουτίνας. Η τακτική αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής με epirubicin μπορεί να περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και την αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (LVEF). Οι αλλαγές στο ΗΚΓ δείχνουν γενικά κάποια παροδική τοξικότητα, αλλά η μείωση του ύψους του QRS συμπλέγματος ή η παράταση πέρα από τα φυσιολογικά όρια του μεσοσυστολικού διαστήματος μπορεί να αποτελούν ένδειξη – όπως επίσης και η μείωση του LVEF – χαρακτηριστικής καρδιομυοπάθειας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες. Δεδομένου του κινδύνου καρδιομυοπάθειας, η αθροιστική δόση 900-1000mg/m² epirubicin δεν πρέπει να υπερβαίνεται τόσο με τις συμβατικές όσο και με τις υψηλές δοσολογίες. Πάνω από τη δόση αυτή ο κίνδυνος για μη αναστρέψιμη καρδιοτοξικότητα αυξάνεται απότομα. Παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. ενεργός ή λανθάνουσα καρδιαγγειακή νόσος, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στη μεσοθωρακική/περικαρδιακή περιοχή, προηγούμενη θεραπεία με άλλες ανθρακυκλίνες/ανθρακενοδιόνες, ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιοτοξικών φαρμάκων) η καρδιοτοξικότητα από epirubicin μπορεί να προκληθεί με χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις. Σε περίπτωση ταυτόχρονης ή προηγούμενης ακτινοβολίας της περιοχής του μεσοθωρακίου, η μέγιστη αθροιστικά συνολική δόση πρέπει να ελαττωθεί στα 400-450mg/m² επιφανείας σώματος. Ειδικά ασθενείς οι οποίοι ήταν σε προηγούμενη θεραπεία με doxorubicin ή daunorubicin, με αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες των 450mg/m² διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Κάτω από τις συνθήκες αυτές η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να είναι εξαιρετικά αυστηρή, και ο λόγος όφελος/κίνδυνο για την συνέχιση της αγωγής με epirubicin κάτω από συνθήκες μειωμένης

καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά. Έχει αναφερθεί ότι η καρδιακή βλάβη μπορεί να συμβεί ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας και να μην ανταποκρίνεται στις συνήθεις ειδικές αγωγές.

Αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας: Δεδομένου ότι η κυριότερη οδός αποβολής της epirubicin είναι το ηπατοχολικό σύστημα, στην περίπτωση μειωμένης ηπατικής λειτουργίας ή δύσκολης εκροής χολής, μπορεί να παρατηρηθεί καθυστερημένη αποβολή του φαρμάκου με αύξηση της συνολικής τοξικότητας. Επομένως, η ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη, AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση) θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της αγωγής με epirubicin, και η δοσολογία του φαρμάκου θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία. Οι κατευθυντήριες γραμμές που συχνά ακολουθούνται για τη μείωση της δοσολογίας σε καταστάσεις ανεπάρκειας της ηπατικής λειτουργίας βασίζονται στα επίπεδα της χολερυθρίνης στον ορό ως εξής:

Χολερυθρίνη στον ορό	Μείωση της δόσης
1.2 - 3.0 mg/100mL	50%
3.1 - 5.0 mg/100mL	75%

Εξαγγείωση: Η εξαγγείωση της epirubicin κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας ένεσης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλοιώσεις στους ιστούς ακόμη και νέκρωση. Μπορεί να προκληθεί φλεβική σκλήρυνση από ένεση σε μικρό αγγείο ή από επανειλημμένες ενέσεις στην ίδια φλέβα. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εξαγγείωσης του φαρμάκου και για να βεβαιωθούμε ότι η φλέβα έχει ξεπλυθεί επαρκώς μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, συνίσταται η χορήγηση του φαρμάκου μέσω του σωλήνα έγχυσης φυσιολογικού ορού ελεύθερης ροής, αφού βεβαιωθούμε ότι η βελόνα βρίσκεται σωστά τοποθετημένη στη φλέβα. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν ενδείξεις ή συμπτώματα εξαγγείωσης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης της epirubicin, η έγχυση του φαρμάκου θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Για την αντιμετώπιση της εξαγγείωσης, οι παρεμβάσεις που θεωρούνται αποδεκτές από το γιατρό και / η το νοσοκομείο θα πρέπει να εφαρμοστούν αμέσως.

Η epirubicin μπορεί να ενισχύσει την τοξικότητα άλλων κυτταροστατικών αγωγών. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ειδικά κατά τη χρήση του φαρμάκου σε υψηλές δόσεις και όλα τα μέσα για υποστηρικτική αγωγή και φροντίδα θα πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έναρξη της εντατικής θεραπείας με υψηλές

δόσεις.

Όμοια με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, η epirubicin μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία σαν αποτέλεσμα του εκτεταμένου καταβολισμού πουρίνης που συνοδεύει την από το φάρμακο προκληθείσα ταχεία λύση των νεοπλασματικών κυττάρων. Επομένως τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται για την αναγνώριση και κατάλληλη αντιμετώπιση του φαινομένου αυτού.

Η epirubicin μπορεί να προσδώσει ερυθρό χρώμα στα ούρα για διάστημα μιας ή δύο ημερών μετά τη χορήγησή της. Οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορηθούν ότι το γεγονός αυτό δεν αποτελεί αιτία για ανησυχία.

Κύηση και γαλουχία

Οι πληροφορίες που υπάρχουν δεν απαντούν οριστικά στο ερώτημα εάν η epirubicin επηρεάζει δυσμενώς τη γονιμότητα στον άνθρωπο ή προκαλεί τερατογένεση. Τα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ωστόσο ότι το φάρμακο μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Οι γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν και οι οποίες πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με epirubicin θα πρέπει να λάβουν γνώση για τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο και θα πρέπει να εφαρμόζονται αντισυλληπτικά μέτρα για να αποφύγουν τη σύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε περίπτωση που η epirubicin πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα πιθανά οφέλη της αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστούν προσεκτικά έναντι των πιθανών κινδύνων προς το έμβρυο.

Δεδομένου του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της epirubicin, το φάρμακο θα μπορούσε να προκαλέσει χρωμοσωματική βλάβη στα σπερματοζωάρια στον άνθρωπο. Επομένως οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με epirubicin θα πρέπει να εφαρμόζουν αντισυλληπτικά μέτρα.

Θεωρείται πιθανό ότι η epirubicin απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, επομένως οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με epirubicin δεν θα πρέπει να θηλάζουν λόγω του ενδεχόμενου για πρόκληση σοβαρής βλάβης σε βρέφη που θηλάζουν.

Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί καμία ειδική ανεπιθύμητη ενέργεια σε σχέση με την επίδραση της epirubicin στην ικανότητα οδήγησης και / ή χειρισμού μηχανημάτων.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Η epirubicin χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα και μπορεί να προκληθεί αθροιστική τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά τις επιδράσεις στο μυελό / αιματολογικό σύστημα και γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση της epirubicin με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα τα οποία αναφέρονται σαν ενδεχομένως καρδιοτοξικά (π.χ. 5-φθοριουρακύλη, κυκλοφωσφαμίδη, σισπλατίνη, ταξάνες) καθώς και η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων καρδιοδραστικών ενώσεων (π.χ. αναστολείς διαύλων ασβεστίου) απαιτεί στενή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Η epirubicin μεταβολίζεται σε υψηλό βαθμό από το ήπαρ. Οι αλλαγές στην ηπατική λειτουργία που προκαλούνται από ταυτόχρονες αγωγές μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και / ή την τοξικότητα της epirubicin.

Η σιμετιδίνη αυξάνει την AUC της epirubicin κατά 50% και η χορήγησή της θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με epirubicin.

Δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ηπαρίνη γιατί πρόκειται για χημικώς ασύμβατες ουσίες που σε ορισμένη αναλογία μπορεί να σχηματίσουν ίζημα. Η epirubicin μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, δεν συνιστάται όμως η ανάμιξη των φαρμάκων αυτών μέσα στην ίδια σύριγγα.

2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης

Το CIAZIL είναι κυτταροτοξικός παράγοντας που χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση.

Ενδοφλέβια Χορήγηση

Η δοσολογία υπολογίζεται συνήθως με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Η συνολική δόση του CIAZIL που χορηγείται ανά κύκλο μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη χρήση της σε κάθε δοσολογικό σχήμα (π.χ. αν χορηγείται σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα) και ανάλογα με τη θεραπευτική ένδειξη (π.χ. στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού ή του πνεύμονα η epirubicin χορηγείται επίσης και σε δόσεις υψηλότερες από τις συμβατικές).

Η ενδοφλέβια χορήγηση της epirubicin πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται η χορήγηση της epirubicin σε σωλήνα ενδοφλέβιας έγχυσης ελεύθερης ροής (ισότονο φυσιολογικό ορό ή διάλυμα

γλυκόζης 5%) για διάστημα 3-5 λεπτών. Σκοπός της τεχνικής αυτής είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης ή περιφερικής εξαγγείωσης που θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή κυτταρίτιδα, φυσαλλιδοποίηση και νέκρωση των ιστών. Δεν συνίσταται απ' ευθείας ένεση λόγω του κινδύνου εξαγγείωσης, που μπορεί να προκληθεί ακόμη και παρουσία επαρκούς εμφάνισης αίματος κατά την αναρρόφηση της σύριγγας.

Συμβατική δόση

Όταν η epirubicin χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο σε ενήλικες είναι 60-90mg/m² επιφάνειας σώματος. Η συνολική δόση ανά κύκλο μπορεί να χορηγηθεί σε εφάπαξ δόση ή να κατανεμηθεί σε 2-3 διαδοχικές ημέρες. Σε καταστάσεις φυσιολογικής ανάνηψης από την τοξικότητα που προκαλείται από το φάρμακο (ειδικά μυελοκαταστολή και στοματίτιδα), κάθε κύκλος θεραπείας μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες.

Υψηλές δόσεις

Η epirubicin σαν μονοχημειοθεραπευτικός παράγοντας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα σε υψηλές δόσεις ή στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε μονοθεραπεία και σε συνδυασμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τα ακόλουθα σχήματα:

- Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (χωρίς προηγούμενη θεραπεία): 120mg/m², ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες.
- Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (επιδερμοειδής, μεγαλοκυτταρικός και αδενοκρίνωμα, χωρίς προηγούμενη θεραπεία): 135mg/m², ημέρα 1 ή 45mg/m², ημέρα 1,2,3, κάθε 3 εβδομάδες.
- Καρκίνος μαστού: Δόσεις μέχρι και 135mg/m² σε μονοθεραπεία και 120mg/m² σε συνδυασμένη θεραπεία κάθε 3-4 εβδομάδες, αποδείχθηκαν αποτελεσματικές και καλά ανεκτές στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Στην επικουρική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες, συνιστάται η χορήγηση δόσεων από 100mg/m² μέχρι 120mg/m² κάθε 3-4 εβδομάδες.

Χαμηλότερες δόσεις (60-70mg/m² για τα σχήματα συμβατικών δόσεων και 105-120mg/m² για τα σχήματα υψηλών δόσεων) συνιστώνται σε ασθενείς των οποίων η λειτουργία του μυελού των οστών είναι ήδη επιβαρυνόμενη λόγω προηγούμενης χημειοθεραπείας, σε ηλικιωμένους ασθενείς ή επί παρουσίας νεοπλασματικής διήθησης του μυελού των οστών (βλ. επίσης λήμμα 4.4). Όταν η epirubicin χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα με ενδεχόμενη αλληλοκαλυπτόμενη τοξικότητα, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο θα πρέπει να μειώνεται αντίστοιχα.

Νεφρική – ηπατική ανεπάρκεια

Η μέτρια νεφρική ανεπάρκεια δεν φαίνεται να απαιτεί ελάττωση δοσολογίας λόγω της περιορισμένης ποσότητας epirubicin που απεκκρίνεται από την οδό αυτή. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού >5mg/dL) η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται με χαμηλότερες δόσεις.

Δεδομένου ότι η κυριότερη οδός απέκκρισης της epirubicin είναι το ηπατοχολικό σύστημα, η δοσολογία θα πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, για αποφυγή αύξησης της συνολικής τοξικότητας. Οδηγίες για την ελάττωση της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς παρέχονται στο λήμμα 4.4.

Ενδοκυστική Χορήγηση

Για τη θεραπεία επιφανειακών όγκων της ουροδόχου κύστης, συνιστάται θεραπεία 8 εβδομάδων με ενσταλάξεις 50mg (σε 25-50mL φυσιολογικό ορό). Σε περίπτωση τοπικής τοξικότητας (χημικής κυστίτιδας) συνιστάται μείωση της δοσολογίας σε 30mg. Για τη θεραπεία καρκινωμάτων *in situ*, ανάλογα με την ατομική ανοχή του ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 80mg. Για την προφύλαξη υποτροπής διουρηθρικός αφαιρεθέντος επιφανειακού όγκου, συνιστάται η χορήγηση 50mg 4 φορές την εβδομάδα που ακολουθείται από 11 μηνιαίες ενσταλάξεις με την ίδια δοσολογία. Το διάλυμα πρέπει να παραμένει μέσα στην κύστη για διάστημα μίας ώρας και ο ασθενής θα πρέπει να αλλάζει θέση περιστροφικά ώστε να πετύχει την καλύτερη επαφή του φαρμάκου με όλο το βλεννογόνο της κύστης. Για αποφυγή ανεπιθύμητης αραίωσης με τα ούρα, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πει κανένα υγρό για διάρκεια δώδεκα ωρών πριν από την ενστάλαξη.

Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Ενδοφλέβια χορήγηση: Η epirubicin δεν είναι δραστική όταν χορηγείται από το στόμα και δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς ή ενδοραχιαία. Συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου μέσω του σωλήνα ενδοφλέβιας έγχυσης φυσιολογικού ορού ελεύθερης ροής για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εξαγγείωσης του φαρμάκου. Η φλέβα θα πρέπει να ξεπλυθεί με φυσιολογικό ορό μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η εξαγγείωση του φαρμάκου από τη φλέβα κατά τη διάρκεια της ένεσης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλοιώσεις στους ιστούς, ακόμη και νέκρωση. Μπορεί να προκληθεί φλεβική σκλήρυνση από ένεση σε μικρά αγγεία ή από επανειλημμένες ενέσεις στην ίδια φλέβα.

Ενδοκυστική χορήγηση: Η epirubicin, που χορηγείται με ενστάλαξη με τη χρήση καθετήρα, θα πρέπει να παραμείνει στην κύστη για

διάστημα 1 ώρας. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή να ουρήσει στο τέλος του χρονικού αυτού διαστήματος (βλ. επίσης λήμμα 4.2.2).

Μέτρα προστασίας: Λόγω της τοξικής φύσης της ουσίας, παρέχονται οι εξής συστάσεις προστασίας:

- το προσωπικό θα πρέπει να έχει εκπαιδευτεί στις σωστές τεχνικές για ανασύσταση και χειρισμό του φαρμάκου
- οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να αποκλείονται από την εργασία με το φάρμακο αυτό
- το προσωπικό που έρχεται σε επαφή με την epirubicin θα πρέπει να φορά προστατευτικά ρούχα: ειδικά γυαλιά, ποδιά καθώς και γάντια και μάσκα μιας χρήσης
- θα πρέπει να καθοριστεί ειδικός χώρος για ανασύσταση (κατά προτίμηση κάτω από σύστημα γραμμικής ροής). Η επιφάνεια του πάγκου εργασίας θα πρέπει να προστατεύεται από πλαστικοποιημένο, απορροφητικό χαρτί μιας χρήσης
- όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, χορήγηση ή καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους απορριμμάτων υψηλού κινδύνου, για καύση σε υψηλές θερμοκρασίες

Κάθε έκχυση ή διαρροή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αραιό διάλυμα υποχλωρικού νατρίου (1% διαθέσιμο χλώριο), κατά προτίμηση με εμποτισμό και απορρόφηση και στη συνέχεια ξέπλυμα με νερό.

Όλα τα υλικά καθαρισμού θα πρέπει, μετά τη χρήση τους, να αποτεφρώνονται όπως περιγράφεται πιο πάνω.

Η τυχαία επαφή με το δέρμα ή με τα μάτια πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με πλύσιμο με άφθονο νερό ή με σαπούνι και νερό ή με διάλυμα διττανθρακικού νατρίου. Στη συνέχεια απαιτείται ιατρική περίθαλψη. Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών από την πρώτη διάτρηση του ελαστικού πώματος. Το μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Ασυμβατότητες

Η παρατεταμένη επαφή με οποιοδήποτε διάλυμα αλκαλικού pH θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή θα προκαλέσει υδρόλυση του CIAZIL. Η epirubicin δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ηπαρίνη λόγω χημικής ασυμβατότητας και σε ορισμένες αναλογίες μπορεί να σχηματίσουν ίζημα. Η epirubicin μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, δεν συνιστάται όμως η ανάμειξη των φαρμάκων αυτών στην ίδια σύριγγα.

2.7 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση

Πολύ υψηλές εφάπαξ δόσεις της epirubicin μπορούν να προκαλέσουν οξεία εκφύλιση του μυοκαρδίου μέσα σε 24 ώρες και βαριά μυελοκαταστολή μέσα σε 10 έως 14 ημέρες. Έχουν παρατηρηθεί τοξικά αποτελέσματα στο γαστρεντερικό σύστημα (κυρίως βλεννογονίτις).

Η αγωγή θα πρέπει να έχει στόχο την υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών του οργανισμού κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου και θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μέτρα όπως μεταγγίσεις αίματος και ειδική νοσηλεία σε αποστειρωμένη απομόνωση. Καθυστερημένη καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε με τις ανθρακυκλίνες μέχρι και 6 μήνες μετά την υπερδοσολογία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να τους παρέχεται η κατάλληλη αγωγή μόλις εμφανισθούν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων 210 7793777

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μυελοτοξικότητα / Αιματολογική τοξικότητα: Η δοσοεξαρτώμενη, αναστρέψιμη λευκοπενία και / ή κοκκιοκυτταροπενία (ουδετεροπενία) αποτελεί την κυριότερη εκδήλωση της μυελοτοξικότητας / αιματολογικής τοξικότητας της epirubicin και αντιπροσωπεύει την οξεία δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου αυτού. Η λευκοπενία είναι συνήθως πιο σοβαρή μετά τη χορήγηση σχημάτων με υψηλές δόσεις. Κάτω από τις συνθήκες αυτές μπορεί να απαιτηθεί κατάλληλη υποστήριξη του μυελού (π.χ. αρχέγονα κύτταρα περιφερικού αίματος ή αυξητικοί παράγοντες). Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί θρομβοκυτταροπενία και αναιμία.

Τα κλινικά επακόλουθα της μυελοτοξικότητας / αιματολογικής τοξικότητας από epirubicin μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, λοιμώξεις, σήψη / σηψαιμία, σηπτικό σοκ, αιμορραγίες, υποξία των ιστών ή θάνατο.

Θα πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά ενδοφλεβίως όταν παρατηρηθεί εμπύρετη ουδετεροπενία. Η εμφάνιση δευτερογενούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, με ή χωρίς προλευχαιμική φάση, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με epirubicin σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που καταστρέφουν το DNA ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εντατική θεραπεία με φάρμακα του είδους αυτού. Οι λευχαιμίες αυτές μπορεί να έχουν βραχεία λανθάνουσα περίοδο (1 – 3 ετών).

Καρδιοτοξικότητα: Η καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από ανθρακυκλίνες μπορεί να εμφανισθεί με πρώιμες (οξείες) ή

καθυστερημένες εκδηλώσεις. Η πρόωμη καρδιοτοξικότητα της epirubicin αποτελείται κυρίως από κολπική ταχυκαρδία και / ή ανωμαλίες στο ΗΚΓ, π.χ. μη ειδικές αλλαγές στο κύμα ST-T, ωστόσο έχουν αναφερθεί και ταχυαρρυθμίες όπως πρόωρες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, καθώς και κολποκοιλιακός αποκλεισμός και αποκλεισμός σκέλους του δεματίου του His. Με την εξαίρεση της κακοήθους καρδιακής δυσρυθμίας, τα αποτελέσματα αυτά δεν αποτελούν συνήθως ένδειξη μεταγενέστερης ανάπτυξης καθυστερημένης καρδιοτοξικότητας, σπάνια είναι κλινικής σημασίας και σε γενικές γραμμές δε θεωρούνται ένδειξη για τη διακοπή της θεραπείας με epirubicin. Η καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα απεικονίζεται από χαρακτηριστική καρδιομυοπάθεια η οποία εκδηλώνεται κλινικά με συμπτώματα / ενδείξεις κοιλιακής δυσλειτουργίας / συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (όπως δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, εξαρτώμενο οίδημα [π.χ. στον αστράγαλο], ηπατομεγαλία, ασκίτη, έκχυση στον υπεζωκότα, καλπαστικός ρυθμός). Η τοξικότητα αυτή φαίνεται να εξαρτάται από την αθροιστική δόση της epirubicin και αντιπροσωπεύει την αθροιστική δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου. Σε έναν αριθμό μελετών αξιολογήθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, σε απουσία άλλων καρδιακών παραγόντων κινδύνου, αυξάνεται απότομα όταν η αθροιστική δόση της epirubicin φθάσει τα 900-1000mg/m². Ωστόσο, όταν υπάρχει επιπρόσθετος κίνδυνος για ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας (π.χ. ενεργός ή λανθάνουσα καρδιαγγειακή νόσος, προηγούμενη ακτινοθεραπεία, προηγούμενη / ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιοτοξικών φαρμάκων) η καρδιοτοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις. Η καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα αναπτύσσεται κυρίως κατά τη διάρκεια της αγωγής με epirubicin και μέχρι και δύο – τρεις μήνες μετά, ωστόσο έχουν αναφερθεί και αργοπορημένα συμβάντα (αρκετούς μήνες μέχρι χρόνια μετά την αποπεράτωση της αγωγής). Σοβαρή καρδιακή βλάβη μπορεί να αποτραπεί με τακτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. επίσης 4.4). Έχει επίσης αναφερθεί και περικαρδιακή έκχυση.

Γαστρεντερική Τοξικότητα: Βλεννογονίτιδα (κυρίως στοματίτιδα, λιγότερο συχνά οισοφαγίτιδα) μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με epirubicin. Οι κλινικές εκδηλώσεις της βλεννογονίτιδας περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα καύσους, ερύθημα, διαβρώσεις-εξελκώσεις, αιμορραγία και λοιμώξεις. Η στοματίτιδα εμφανίζεται γενικά σχεδόν αμέσως μετά την χορήγηση του φαρμάκου και σε περίπτωση που είναι σοβαρή, μπορεί να προχωρήσει μέσα σε διάστημα ημερών σε εξελκώσεις της

βλεννογόνου. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς ανανήπτουν από αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια μέχρι την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ναυτία, εμετός και κατά καιρούς διάρροια και κοιλιακός πόνος. Ο έντονος εμετός και διάρροια μπορούν να προκαλέσουν αφυδάτωση. Η ναυτία και ο εμετός μπορούν να αποτραπούν ή να μειωθούν σε ένταση με τη χορήγηση κατάλληλης αντιεμετικής αγωγής. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί υπερχρωμάτωση της στοματικής βλεννογόνου.

Δερματικές Αντιδράσεις και Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας: Αλωπεκία, που συμπεριλαμβάνει τη διακοπή ανάπτυξης γενιού, παρατηρείται συχνά. Η ανεπιθύμητη ενέργεια αυτή είναι συνήθως αναστρέψιμη και όλα τα μαλλιά αναπτύσσονται και πάλι εντός 2-3 μηνών μετά την αποπεράτωση της αγωγής. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν εξάψεις, υπερχρωμάτωση του δέρματος και των νυχιών, φωτοευαισθησία και υπερευαισθησία σε δέρμα που έχει υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (radiation recall reaction). Κνίδωση και αναφυλαξία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με epirubicin. Οι ενδείξεις / συμπτώματα των αντιδράσεων αυτών μπορεί να διαφέρουν από δερματικό εξάνθημα και κνησμό μέχρι πυρετό, ρίγη και σοκ.

Αντιδράσεις στο Σημείο της Ένεσης: Η ερυθρηματώδης ράβδωση κατά μήκος της φλέβας όπου πραγματοποιήθηκε η έγχυση δεν αποτελεί σπάνιο φαινόμενο και μπορεί να προηγείται της τοπικής φλεβίτιδας ή θρομβοφλεβίτιδας. Ο κίνδυνος για πρόκληση φλεβίτιδας /θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της ένεσης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με την εφαρμογή της διαδικασίας χορήγησης που συνιστάται στο Λήμμα 4.4. Μπορεί επίσης να προκληθεί φλεβοσκλήρυνση, ειδικά όταν η epirubicin εγχύεται κατ' επανάληψη σε μικρή φλέβα. Στην περίπτωση περιφλεβικής εξαγγείωσης του φαρμάκου, παρατηρείται τοπικός πόνος, σοβαρή κυτταρίτιδα και νέκρωση ιστών (βλ. επίσης Λήμμα 4.4).

Άλλες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αδιαθεσία / κόπωση και υπερουριχαιμία, που μπορεί να εμφανιστεί σαν επακόλουθο του εκτεταμένου καταβολισμού πουρίνης που συνοδεύει την από το φάρμακο προκληθείσα ταχεία κυτταρική νέκρωση των πολύ ευαίσθητων στη χημειοθεραπεία νεοπλασμάτων (σύνδρομο λύσης του όγκου). Η ενυδάτωση, η αλκαλοποίηση των ούρων και η χορήγηση αλλοπουρινόλης βοηθούν στην αποτροπή ή στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της υπερουριχαιμίας.

Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αμηνόρροια και η αγωγή με epirubicin μπορεί να προκαλέσει αζωοσπερμία στο σπερματικό υγρό.

Η χορήγηση της epirubicin από την ενδοκυτταρική οδό μπορεί να προκαλέσει χημική κυστίτιδα και συστολή της ουροδόχου κύστης.

Έχει αναφερθεί ότι η άμεση χορήγηση της epirubicin (ή αγωγών που περιέχουν epirubicin) και λιπιοδόλης στην ηπατική αρτηρία (transcatheter arterial embolization) για την τοπική θεραπεία του πρωτογενούς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή των ηπατικών μεταστάσεων προκαλεί έλκος του στομάχου – δωδεκαδακτύλου, προφανώς λόγω της ανάδρασης των φαρμάκων στην γαστρική αρτηρία, και στένωση των χοληφόρων πόρων λόγω της σκληρωτικής χολαγγειίτιδας που προκαλείται από το φάρμακο.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση

Δεν εφαρμόζεται

2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Ενέσιμο διάλυμα: φυλάσσεται σε ψυγείο (2-8⁰C), μακριά από φως.

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών 29-5-2006

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμαρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.