

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epirubicine/Generics
2 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Υδροχλωρική επιρουβικίνη 2 mg/ml
1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 2 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης.

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml διαλύματος περιέχει 10 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης.
Κάθε φιαλίδιο των 10 ml διαλύματος περιέχει 20 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης.
Κάθε φιαλίδιο των 25 ml διαλύματος περιέχει 50 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης.
Κάθε φιαλίδιο των 100 ml διαλύματος περιέχει 200 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης.

Το Epirubicine/Generics 2 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα περιέχει νάτριο (3,6 mg/ml ή 0,16 mmol/ml).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.
Διαυγές διάλυμα κόκκινου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Epirubicine/Generics χρησιμοποιείται στη θεραπεία διαφόρων νεοπλασματικών καταστάσεων οι οποίες περιλαμβάνουν:

- Καρκινώματα μαστού και στομάχου,

Χορηγούμενη μέσω της ενδοκυστεϊκής οδού, η επιρουβικίνη έχει δείξει πως βοηθάει στη θεραπεία

- Του θηλώδους καρκινώματος μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης
- Του καρκινώματος in situ
- Ως προφύλαξη έναντι υποτροπής έπειτα από διουρηθρική εξαίρεση

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Epirubicine/Generics μπορεί να χορηγηθεί μόνο μέσω της ενδοφλέβιας ή της ενδοκυστεϊκής οδού.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επιρουβικίνης στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ενδοφλέβια χορήγηση

Η χορήγηση της επιρουβικίνης συνιστάται να πραγματοποιείται μέσω ενός σωλήνα ενδοφλέβιας έγχυσης ελεύθερης ροής ενός διαλύματος φυσιολογικού ορού ή γλυκόζης αφού πρώτα ελεγχθεί πως η βελόνα έχει τοποθετηθεί σωστά μέσα στη φλέβα. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή προκειμένου να αποφεύγεται η εξαγγείωση (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση που σημειωθεί εξαγγείωση, η χορήγηση θα πρέπει να σταματήσει αμέσως.

Συμβατική δόση

Όταν η επιρουβική χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη δοσολογία για τους ενήλικες είναι 60-90 mg/m² επιφάνειας σώματος. Η ένεση της επιρουβικής πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως για χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών. Η δόση πρέπει να επαναλαμβάνεται σε μεσοδιαστήματα 21 ημερών, ανάλογα με την αιματολογική εικόνα του ασθενούς και τη λειτουργία του μυελού των οστών.

Σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρού βαθμού ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικού πυρετού και θρομβοπενίας (η οποία μπορεί να επιμείνει έως την ημέρα 21), ενδέχεται να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία ή να αναβληθεί η χορήγηση της επόμενης δόσης.

Καρκίνος μαστού

Στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπευτικής αγωγής που χορηγείται σε ασθενείς με καρκίνο μαστού με θετικούς λεμφαδένες ο οποίος βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο, συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων επιρουβικής, οι οποίες κυμαίνονται από 100 mg/m² (ως μία μονήρης δόση την ημέρα 1) έως 120 mg/m² (σε δύο διαιρεμένες δόσεις τις ημέρες 1 και 8) κάθε 3-4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με κυκλοφωσφamide και 5 φθοριοουρακίλη χορηγούμενα ενδοφλεβίως και ταμοξιφαίνη χορηγούμενη από το στόμα.

Στους ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη λειτουργία του μυελού των οστών λόγω προηγούμενης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, λόγω προχωρημένης ηλικίας, ή λόγω νεοπλασματικής διήθησης μυελού των οστών, συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων (60-75 mg/m² για τη συμβατική θεραπεία και 105-120 mg/m² για τη θεραπεία υψηλών δόσεων). Η συνολική δόση ανά θεραπευτικό κύκλο μπορεί να μοιραστεί σε 2-3 διαδοχικές ημέρες.

Οι δόσεις της επιρουβικής που ακολουθούν χρησιμοποιούνται συχνά στη μονοθεραπεία και στη συνδυασμένη χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση διαφόρων όγκων, όπως φαίνεται παρακάτω:

Ένδειξη καρκίνου	Δόση επιρουβικής (mg/m ²) ^a	
	Μονοθεραπεία	Συνδυασμένη θεραπεία
Καρκίνος στομάχου	60-90	50
Καρκίνος ουροδόχου κύστης	50 mg/50 ml ή 80 mg/50 ml (καρκίνωμα in situ) Προφύλαξη: 50 mg/50 ml εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες και κατόπιν μηνιαίως για 11 μήνες	

^a Οι δόσεις χορηγούνται την Ημέρα 1 ή τις Ημέρες 1, 2 και 3 σε μεσοδιαστήματα 21 ημερών

Η συνολική αθροιστική δόση των 900 – 1000 mg/m² δε θα πρέπει να υπερβαίνεται λόγω του δυνητικού κινδύνου να σημειωθεί καρδιοτοξικότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συνδυασμένη θεραπεία

Στην περίπτωση που η επιρουβική χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά προϊόντα, η δόση θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα. Οι δόσεις που χορηγούνται συνήθως αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η κύρια οδός αποβολής της επιρουβικής είναι μέσω του συστήματος του ήπατος και των χοληφόρων. Στους ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη ηπατική λειτουργία η δόση θα πρέπει να μειώνεται με βάση τα επίπεδα της χολερυθρίνης στον ορό όπως δείχνεται παρακάτω:

	AST*	Μείωση δόσης
Χολερυθρίνη ορού 1,4 – 3 mg/100 ml (24 – 51 μmol/l)		50 %
> 3 mg/100 ml (> 51 μmol/l)	> 4 φορές άνω του φυσιολογικού ορίου	75 %

* AST – ασπάρτική αμινοτρανσφεράση (aspartate aminotransferase)

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δε δείχνει να απαιτείται να μειωθεί η δόση στην περίπτωση της μετρίου βαθμού μείωσης της νεφρικής λειτουργίας δεδομένης της μικρής ποσότητας επιρουβικίνης που εκκρίνεται μέσω αυτής της οδού. Ωστόσο, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερων εναρκτήριων δόσεων στους ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού > 5 mg/dl).

Ενδοκυστική χορήγηση

Η επιρουβικίνη μπορεί να χορηγηθεί μέσω της ενδοκυστικής οδού για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης και του καρκινώματος in-situ. Δε θα πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδοκυστικής οδού για τη θεραπευτική αντιμετώπιση διηθητικών όγκων οι οποίοι έχουν διαπεράσει το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, καθώς η συστηματική θεραπεία ή η χειρουργική αντιμετώπιση είναι καταλληλότερες για να αντιμετωπιστούν αυτές οι καταστάσεις (βλέπε παράγραφο 4.3). Η επιρουβικίνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία χορηγούμενη μέσω της ενδοκυστικής οδού στα πλαίσια προφυλακτικής θεραπευτικής αγωγής μετά από διουρηθρική εξαίρεση επιφανειακών όγκων ως πρόληψη έναντι υποτροπής.

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης συνιστάται το ακόλουθο θεραπευτικό σχήμα, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα για την αραιώση:

8 εβδομαδιαίες ενσταλάξεις των 50 mg/50 ml (αραιωμένες σε διάλυμα φυσιολογικού ορού ή σε στείρο απιονισμένο νερό).

Σε περίπτωση που παρατηρηθεί τοπική τοξικότητα: συνιστάται να μειώνεται η δόση σε 30 mg/50 ml.

Καρκίνωμα in-situ: έως 80 mg/50 ml (ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς σε εξατομικευμένη βάση)

Ως αγωγή προφύλαξης: 4 εβδομαδιαίες χορηγήσεις των 50 mg/50 ml ακολουθούμενες από 11 μηνιαίες ενσταλάξεις στην ίδια δόση.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΡΑΙΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΕΝΣΤΑΛΛΑΞΗΣ ΣΤΗΝ ΟΥΡΟΔΟΧΟ ΚΥΣΤΗ

Απαιτούμενη δόση επιρουβικίνης	Όγκος 2 mg/ml	Όγκος στείρου διαλύτη	Συνολικός όγκος για
	Ένεση επιρουβικίνης	Ενέσιμο ύδωρ ή στείρο διάλυμα φυσιολογικού ορού 0,9 %	Ενστάλαξη στην ουροδόχο κύστη
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Το διάλυμα θα πρέπει να ενσταλάσσεται ενδοκυστικώς για χρονικό διάστημα 1-2 ωρών. Για να αποφευχθεί ή μη επιθυμητή αραίωση με τα ούρα, θα πρέπει να συστήνεται στον ασθενή να μην πίνει καθόλου υγρά για χρονικό διάστημα 12 ωρών πριν από την ενστάλαξη. Κατά την ενστάλαξη, ο ασθενής θα πρέπει ενίοτε να αλλάζει θέση περιστροφικά και θα πρέπει να του συστήνεται να ουρεί αφότου παρέλθει το χρονικό διάστημα της ενστάλαξης.

4.3 Αντενδείξεις

Η επιρουβική αντενδείκνυται σε

- Ασθενείς που έχουν δείξει υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα,
- Ασθενείς με εκσεσημασμένη ανοσοκαταστολή λόγω προηγούμενης αγωγής είτε με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες είτε με ακτινοθεραπεία,
- Οι ασθενείς που έλαβαν στις μέγιστες αθροιστικές δόσεις άλλες ανθρακυκλίνες όπως δοξορουβική ή δαουνορουβική
- Ασθενείς με τωρινό ή προγενέστερο ιστορικό καρδιακής βλάβης (συμπεριλαμβανομένων ανεπάρκειας του μυοκαρδίου 4^{ου} βαθμού, οξείας καρδιακής προσβολής και προηγούμενης καρδιακής προσβολής η οποία οδήγησε σε ανεπάρκεια του μυοκαρδίου 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, οξέων φλεγμονωδών καρδιοπαθειών, αρρυθμίας με σοβαρού βαθμού αιμοδυναμικές επιπτώσεις),
- Ασθενείς με οξείες συστηματικές λοιμώξεις,
- Γαλουχία

Οι αντενδείξεις για την ενδοκυστική χορήγηση της επιρουβικής είναι:

- Λοιμώξεις των ουροφόρων οδών,
- Διηθητικοί όγκοι που έχουν διεισδύσει στην ουροδόχο κύστη,
- Προβλήματα καθετηριασμού,
- Φλεγμονή της ουροδόχου κύστης,
- Μεγάλος υπολειμματικός όγκος ούρων,
- Συσπάσεις της ουροδόχου κύστης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η επιρουβική θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ειδικά καταρτισμένου ιατρού με εμπειρία στη χρήση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμος ο κατάλληλος εξοπλισμός για τη διάγνωση και τη θεραπεία προκειμένου να μπορεί να χορηγηθεί σωστά η θεραπεία και να αντιμετωπιστούν οι οποιοσδήποτε πιθανές επιπλοκές σημειωθούν λόγω της μυελοκαταστολής ιδιαίτερα μετά από τη θεραπευτική αγωγή με υψηλές δόσεις επιρουβικής.

Η επιρουβική μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, οι άρρενες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με την επιρουβική συνιστάται να μην τεκνοποιούν κατά το χρονικό διάστημα που διαρκεί η θεραπεία και ως 6 μήνες μετά το πέρας της και να αναζητούν τη συμβουλή ειδικού για τη δυνατότητα συντήρησης του σπέρματος πριν λάβουν τη θεραπεία καθώς υπάρχει το ενδεχόμενο απώλειας της γονιμότητας εξαιτίας της θεραπευτικής αγωγής με την επιρουβική (βλέπε παράγραφο 4.6).

Οι γυναίκες δε θα πρέπει να συλλαμβάνουν κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με την επιρουβική. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για χρονικό διάστημα 6 μηνών από το πέρας της (βλέπε παράγραφο 4.6). Η εξαγγείωση της επιρουβικής από τη φλέβα κατά τη διάρκεια της ένεσης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες και νέκρωση στους ιστούς. Ενδέχεται να σημειωθεί φλεβική σκλήρυνση ως αποτέλεσμα ένεσης σε μικρά αγγεία ή επαναλαμβανόμενων ενέσεων εντός της ίδιας φλέβας.

Πριν από την αρχική χορήγηση της θεραπευτικής αγωγής με την επιρουβικήνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή οι τιμές διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων και η καρδιακή λειτουργία.

Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με την επιρουβικήνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή οι τιμές των ερυθροκυττάρων του αίματος, των λευκοκυττάρων του αίματος, των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια κάθε θεραπευτικού κύκλου. Η λευκοπενία και η ουδετεροπενία είναι συνήθως παροδικής φύσεως στα πλαίσια των συμβατικών θεραπευτικών σχημάτων και των θεραπευτικών σχημάτων υψηλών δόσεων, φτάνοντας στο ναδίρ μεταξύ της 10^{ης} και 14^{ης} ημέρας, με τις τιμές να επανέρχονται στο φυσιολογικό έως την 21^η ημέρα. Οι ενέργειες αυτές έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα όταν χορηγούνται θεραπευτικά σχήματα υψηλών δόσεων. Πολύ λίγοι είναι οι ασθενείς που εμφανίζουν θρομβοπενία (< 100.000 αιμοπετάλια/mm³), ακόμη και όταν οι δόσεις της επιρουβικής που χορηγούνται είναι υψηλές. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν αναρρώσει σε βαθμό που κρίνεται ικανοποιητικός από σοβαρού βαθμού στοματίτιδα ή από βλεννογονίτιδα πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με την επιρουβικήνη.

Κατά τον προσδιορισμό της μέγιστης αθροιστικής δόσης της επιρουβικής, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ενδεχόμενη ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με δυναμικά καρδιοτοξικά φάρμακα. Η αθροιστική δόση των 900-1000 mg/m² θα πρέπει να υπερβαίνεται μόνο εφόσον επιδεικνύεται πολύ μεγάλη προσοχή τόσο κατά τη χορήγηση των συμβατικών δόσεων όσο και κατά τη χορήγηση των υψηλών δόσεων της επιρουβικής. Όταν υπερβαίνεται αυτό το δοσολογικό επίπεδο, ο κίνδυνος να σημειωθεί μη αναστρέψιμη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται κατά πολύ. Πριν και μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο συνιστάται να γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Οι μεταβολές στο ΗΚΓ, όπως η πλάτυνση ή η αναστροφή του κύματος T, η καταστολή του τμήματος S-T, ή η έναρξη αρρυθμιών, που είναι γενικά παροδικής ή αναστρέψιμης φύσεως, δεν θα πρέπει να λαμβάνονται απαραίτητα ως ενδείξεις που υπαγορεύουν τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής. Με τη χορήγηση αθροιστικών δόσεων < 900 mg/m², υπάρχουν ενδείξεις πως σπάνια σημειώνεται καρδιακή τοξικότητα. Παρ' όλα αυτά, η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος να σημειωθεί ο τύπος των καρδιακών βλαβών που έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες. Σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, η θεραπευτική αγωγή με την επιρουβικήνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Η μυοκαρδιοπάθεια που έχει προκληθεί από ανθρακυκλίνες συσχετίζεται με επιμένουσα μείωση στο έπαρμα QRS, με παράταση πέραν των φυσιολογικών ορίων του συστολικού μεσοδιαστήματος (περίοδος προ-εξώθησης /χρόνος εξώθησης αριστερής κοιλίας - PEP/LVET-) και με μείωση του κλάσματος εξώθησης. Είναι πολύ σημαντική η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με επιρουβικήνη και συνιστάται οι μέθοδοι αξιολόγησης της καρδιακής λειτουργίας να είναι μη-επεμβατικές. Οι μεταβολές που σημειώνονται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) μπορεί να είναι ενδεικτικές μυοκαρδιοπάθειας που έχει προκληθεί από ανθρακυκλίνες αν και το ΗΚΓ δεν αποτελεί ευαίσθητη ή εξειδικευμένη μέθοδο για την παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με τις ανθρακυκλίνες. Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής καρδιακής βλάβης μπορεί να μειωθεί μέσω της τακτικής παρακολούθησης του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, ενώ η επιρουβικήνη θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα με την εμφάνιση των πρώτων ενδεικτικών σημείων βλάβης στη νεφρική λειτουργία. Η συνιστώμενη μέθοδος για την επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας είναι η αξιολόγηση της τιμής του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας μέσω Αγγειογραφίας Πολλαπλής Διόδου (MUGA) ή ηχοκαρδιογραφήματος (ECHO). Συνιστάται να αξιολογείται η λειτουργία της καρδιάς κατά την έναρξη της θεραπείας μέσω ΗΚΓ και MUGA ή ECHO, ιδιαίτερα στην περίπτωση των ασθενών που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση

καρδιοτοξικότητας. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται επανειλημμένα αξιολογήσεις του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) μέσω MUGA και ECHO, ιδιαίτερα κατά τη χορήγηση υψηλότερων, αθροιστικών δόσεων ανθρακυκλίνης. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση θα πρέπει να συνεχίζεται με συνέπεια κατά την μετέπειτα παρακολούθηση του ασθενούς. Σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα πριν από τη χορήγηση ανθρακυκλίνης ή ανθρακενεδιόνης, η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα αυστηρή.

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με την επιρουβική και μπορεί να μην ανταποκρίνεται στην ειδική φαρμακευτική αγωγή. Ο δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιοτοξικότητας ενδέχεται να είναι αυξημένος στους ασθενείς που έχουν λάβει ταυτόχρονη, ή προηγούμενη, ακτινοθεραπεία στη μεσοθωράκια περικαρδιακή περιοχή και/ ή που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με δυνητικώς καρδιοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όπως ισχύει και με τους άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, η επιρουβική μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία ως αποτέλεσμα της ταχείας λύσης των νεοπλασματικών κυττάρων. Κατά συνέπεια θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα προκειμένου να αναγνωριστεί έγκαιρα αυτό το φαινόμενο και να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Η ενυδάτωση του ασθενούς, η αλκαλοποίηση των ούρων και η χορήγηση προφυλακτικής θεραπευτικής αγωγής με αλλοπουρινόλη ως πρόληψη έναντι της υπερουριχαιμίας ενδέχεται να ελαχιστοποιήσουν τις δυνητικές επιπλοκές του συνδρόμου λύσης του όγκου.

Η επιρουβική αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με την επιρουβική, και εφόσον είναι δυνατό και κατά τη διάρκεια της αγωγής, θα πρέπει να αξιολογείται η ηπατική λειτουργία (SGOT, SGT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη). Στους ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία η κάθαρση της επιρουβικής μπορεί να είναι ελαττωμένη. Για τους ασθενείς αυτούς συνιστάται να μειώνεται η δόση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής. Για τους ασθενείς που έχουν αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (> 5 mg/dl) προτείνεται να μειώνεται η δόση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η επιρουβική μπορεί να προσδώσει μία κόκκινη χροιά στα ούρα για μία έως δύο ημέρες μετά από τη χορήγηση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3.6 mg νατρίου (0.16 mmol) ανά ml. Αυτό το γεγονός θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα ελεγχόμενης πρόσληψης νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η επιρουβική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδεχόμενη αθροιστική τοξικότητα ιδιαίτερα για μυελοτοξικότητα και για γαστρεντερική τοξικότητα. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την επιρουβική έχουν παρατηρηθεί με τη σιμετιδίνη, τη dexverapamil, τη δεξραζοξάνη, τη δοσεταξέλη, την ιντερφερόνη α2β, την πακλιταξέλη και την κινίνη.

Η σιμετιδίνη στη δόση των 400 mg δις ημερησίως χορηγούμενη πριν από δόση επιρουβικής ίση με 100 mg/m² ανά 3 εβδομάδες οδήγησε στην αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου (AUC) της επιρουβικής κατά 50 % και σε αύξηση της

AUC της επιρουβικινόλης κατά 41 % (για την τελευταία $p < 0,05$). Η AUC του μεταβολίτη 7-eoxydoxocubicinol aglycone και η ροή του αίματος στο ήπαρ δεν μειώθηκαν, συνεπώς τα αποτελέσματα δεν μπορούν να εξηγηθούν βάσει της μειωμένης δραστηριότητας του κυτοχρώματος P-450.

Η dexverapamil μπορεί να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της επιρουβικίνης και είναι πιθανό να αυξήσει την κατασταλτική δράση της επί του μυελού των οστών.

Η προηγούμενη χορήγηση υψηλότερων δόσεων δεξραζοξάνης (900 mg/m² και 1200 mg/m²) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής κάθαρσης της επιρουβικίνης και σε μείωση της AUC.

Έχει καταδειχθεί μέσα από μία κλινική μελέτη πως η δοσεταξέλη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της επιρουβικίνης στο πλάσμα όταν χορηγείται αμέσως μετά από την επιρουβικίνη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ιντερφερόνης α2β μπορεί να προκαλέσει τη μείωση τόσο του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής όσο και της συνολικής κάθαρσης της επιρουβικίνης.

Έχει δειχθεί πως η πακλιταξέλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της επιρουβικίνης στο πλάσμα όταν χορηγείται πριν από την επιρουβικίνη. Όταν η πακλιταξέλη χορηγήθηκε μετά από την επιρουβικίνη δεν παρατηρήθηκαν ανιχνεύσιμες μεταβολές στις συγκεντρώσεις της επιρουβικίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, κατά τη συνδυασμένη χρήση, συνιστάται το τελευταίο θεραπευτικό σχήμα χορήγησης.

Η χορήγηση της κινίνης μπορεί να επιταχύνει την αρχική κατανομή της επιρουβικίνης από το αίμα στους ιστούς και μπορεί να επηρεάσει τα ποσοστά συγκέντρωσης της επιρουβικίνης στα ερυθροκύτταρα του αίματος.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο να σημειωθεί μία εκσεσημασμένη διαταραχή της αιμοποιητικής λειτουργίας κατά την προπαρασκευαστική ή την κύρια θεραπευτική αγωγή με φαρμακευτικούς παράγοντες που έχουν επίδραση στο μυελό των οστών (δηλαδή με κυτταροστατικούς παράγοντες, σουλφοναμίδες, χλωραμφενικόλη, διφαινυλδαντοΐνη, παράγωγα αμιδοπυρίνης, αντιρετροϊκούς παράγοντες).

Ο δυνητικός κίνδυνος να σημειωθεί καρδιοτοξικότητα μπορεί να είναι αυξημένος στους ασθενείς που έχουν λάβει ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με καρδιοτοξικούς παράγοντες (π.χ. 5-φθοριοουρακίλη, κυκλοφωσφαμίδη, σισπλατίνη, ταξάνες), ή αγωγή με ταυτόχρονη ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου.

Σε περίπτωση που η επιρουβικίνη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα τα οποία είναι πιθανό να προκαλέσουν καρδιακή ανεπάρκεια, π.χ. αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, τότε θα πρέπει να παρακολουθείται η καρδιακή λειτουργία καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής.

Η επιρουβικίνη μεταβολίζεται ως επί το πλείστον στο ήπαρ. Κάθε φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται ταυτόχρονα και η οποία επηρεάζει την ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό ή τη φαρμακοκινητική της επιρουβικίνης και, κατά συνέπεια, να έχει επίδραση στην αποτελεσματικότητα και/ή στην τοξικότητα της.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε συνιστάται γενικά να χορηγείται σε συνδυασμό με ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για το κατά πόσο η επιρουβική μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα στον άνθρωπο ή να προκαλέσει τερατογένεση. Τα πειραματικά δεδομένα ωστόσο, υποδηλώνουν πως η επιρουβική μπορεί να βλάψει το βρέφος. Όπως ισχύει για την πλειοψηφία των υπόλοιπων αντικαρκινικών παραγόντων, η επιρουβική έχει δείξει πως έχει μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες ιδιότητες όταν μελετήθηκε στα ζώα. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή που περιλαμβάνει επιρουβική θα πρέπει να ενημερώνονται για το δυνητικό κίνδυνο να σημειωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγή. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως για τους δυνητικούς κινδύνους που διατρέχει το έμβρυο και θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα της γενετικής συμβουλής στην περίπτωση που συλλάβουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την επιρουβική. Στα πλαίσια της χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου, η επιρουβική δε θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός και αν τα δυνητικά οφέλη για τη μητέρα υπερσκελίζουν τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με την επιρουβική.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν αναφερθεί ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες που να αφορούν στις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η επιρουβική μπορεί να προκαλέσει επεισόδια ναυτίας και εμέτου, τα οποία προσωρινά μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν ταξινομηθεί όπως φαίνεται παρακάτω: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Πυρετός, λοιμώξεις, πνευμονία, σήψη και σηπτικό σοκ μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα μυελοκαταστολής.

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες):

Σπάνιες: δευτεροπαθής οξεία μυελογενής λευχαιμία με ή χωρίς προλευχαιμική φάση, σε ασθενείς υπό θεραπεία με επιρουβική σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που δρουν ενάντια στη σύνθεση του DNA.

Αυτές οι λευχαιμίες έχουν βραχεία (1-3 έτη) λανθάνουσα περίοδο.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Ενδέχεται να σημειωθούν μυελοκαταστολή (λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία). Αιμορραγία και υποξία ιστών (ως αποτέλεσμα της μυελοκαταστολής).

Οι υψηλές δόσεις επιρουβικής έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία για την αντιμετώπιση διαφόρων ειδών συμπαγών όγκων, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν σε αυτή την περίπτωση δε διέφεραν από εκείνες που σημειώνονται με τις συμβατικές δόσεις, με εξαίρεση την αναστρέψιμη, σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία (< 500 ουδετερόφιλα/ mm^3 για < 7 ημέρες) η οποία σημειώθηκε στην

πλειονότητα των ασθενών. Λιγοστοί ήταν οι ασθενείς που χρειάστηκε να νοσηλευτούν και να λάβουν υποστηρικτική θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμωδών επιπλοκών που σημειώθηκαν με τη χορήγηση υψηλών δόσεων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις έπειτα από ενδοκυτική χορήγηση.

Όχι συχνές: ευαισθησία στο φως ή υπερευαίσθησία στο δέρμα που έχει υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (φαινόμενο “recall”).

Σπάνιες: αναφυλαξία (αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις με ή χωρίς σοκ συμπεριλαμβανομένου δερματικού εξανθήματος, κνησμού, πυρετού και ρίγους).

Καρδιακές διαταραχές:

Σπάνιες: καρδιοτοξικότητα (αλλαγές στο ΗΚΓ, ταχυκαρδία, αρρυθμία, μυοκαρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (δύσπνοια, οίδημα, διόγκωση ήπατος, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα, υπεζωκοτική συλλογή, καλπάζον ρυθμός), κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σκελικός αποκλεισμός (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αγγειακές διαταραχές:

Όχι συχνές: θρομβοφλεβίτιδα

Έχουν σημειωθεί συμπτωματικές περιπτώσεις θρομβοεμβολικών επεισοδίων (συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής εμβολής [η οποία σε μεμονωμένες περιπτώσεις είχε μοιραία κατάληξη]).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Συχνές: ναυτία, έμετος, διάρροια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση, απώλεια όρεξης και κοιλιακό άλγος. Μπορούν επίσης να εμφανιστούν οισοφαγίτιδα και υπέρχρωση του στοματικού βλεννογόνου.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές: αλωπεκία, συνήθως αναστρέψιμη, σημειώνεται σε 60-90 % των περιπτώσεων που λαμβάνουν τη θεραπευτική αγωγή. Συνοδεύεται από απουσία τριχοφυΐας στο πρόσωπο στους άνδρες.

Συχνές: εξάψεις

Όχι συχνές: υπέρχρωση του δέρματος και των νυχιών. Ερύθημα στο δέρμα.

Σπάνιες: κνίδωση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: βλεννογονίτιδα – μπορεί να εμφανισθεί 5-10 ημέρες μετά από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, και συνήθως περιλαμβάνει στοματίτιδα με περιοχές επώδυνων διαβρώσεων, εξέλκωση και αιμορραγία, ως επί το πλείστον κατά μήκος των πλάγιων τοιχωμάτων της γλώσσας και στον υπογλώσσιο βλεννογόνο.

Συχνές: ερυθρότητα κατά μήκος της φλέβας όπου εγχύεται το προϊόν. Τοπική φλεβίτιδα, φλεβοσκλήρυνση. Ενδέχεται να σημειωθεί τοπικό άλγος και νέκρωση του ιστού (όταν η ένεση κατά λάθος δεν χορηγηθεί μέσα στη φλέβα).

Όχι συχνές: κεφαλαλγία

Σπάνιες: πυρετός, ρίγος, ζάλη, αμηνόρροια, αζωοσπερμία, υπερουριχαιμία (ως αποτέλεσμα της ταχείας λύσης των νεοπλασματικών κυττάρων). Έχουν επίσης αναφερθεί υπερπυρεξία, κακουχία, αδυναμία και αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών.

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές λόγω θεραπευτικών χειρισμών:

Συχνές: χημική κυστίτιδα, ορισμένες φορές με αιμορραγικές εκδηλώσεις, έχει παρατηρηθεί έπειτα από την ενδοκυτική χορήγηση.

4.9 Υπερδοσολογία

Η λήψη πολύ υψηλών μονήρων δόσεων επιρουβικίνης ενδέχεται να προκαλέσει οξεία εκφύλιση του μυοκαρδίου εντός 24 ωρών και σοβαρού βαθμού μυελοκαταστολή εντός 10-14 ημερών. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να στοχεύει στην υποστήριξη του ασθενούς κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου και θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα όπως η χορήγηση αντιβιοτικών, η μετάγγιση αίματος, η ειδική νοσηλεία σε αποστειρωμένη απομόνωση. Κατά την υπερδοσολογία από ανθρακυκλίνες έχει σημειωθεί όψιμη καρδιακή ανεπάρκεια έως και 6 μήνες μετά από τη λήψη της υπερδοσολογίας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και σε περίπτωση που κάνουν την εμφάνιση τους σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, θα πρέπει να χορηγούνται οι συμβατικές θεραπείες. Η επιρουβικίνη δεν υπόκειται σε αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικός παράγοντας, κωδικός ATC: L01D B03

Η επιρουβικίνη είναι ένα αντιβιοτικό με κυτταροτοξική δράση που ανήκει στην κατηγορία των ανθρακυκλινών.

Ο μηχανισμός δράσης της επιρουβικίνης σχετίζεται με την ικανότητα της να συνδέεται με το DNA. Οι μελέτες κυτταρικής καλλιέργειας έχουν καταδείξει ταχεία διείσδυσή της στα κύτταρα, εντοπισμό στον πυρήνα των κυττάρων και αναστολή της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων και της μίτωσης. Η δραστηριότητα της επιρουβικίνης έχει καταδειχθεί σε ένα ευρύ φάσμα πειραματικών όγκων συμπεριλαμβανομένων λευχαιμιών των σειρών L1210 και P388 σαρκωμάτων της σειράς SA180 (συμπαγείς και ασκτικές μορφές), μελάνωμα της σειράς B16, καρκίνωμα μαστού, καρκίνωμα πνεύμονα Lewis και καρκίνωμα παχέος εντέρου της σειράς 38. Είναι επίσης δραστική έναντι ανθρώπινων όγκων που έχουν μεταμοσχευθεί σε αθυμικούς ποντικούς (ανοσοανεπαρκείς) (μελάνωμα, καρκινώματα μαστού, πνεύμονα, προστάτη και ωοθηκών).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα της επιρουβικίνης στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση ενδοφλέβιας ένεσης σε δόση 60-150 mg/m² του φαρμάκου ακολουθούν μία τριεκθετική μείωση με πολύ ταχεία φάση έναρξης και αργή τελική φάση και με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ίσο με περίπου 40 ώρες. Οι παραπάνω δόσεις βρίσκονται εντός των ορίων της φαρμακοκινητικής γραμμικότητας τόσο σε ό,τι αφορά τις τιμές κάθαρσης στο πλάσμα όσο και στο μεταβολισμό. Στο εύρος των δόσεων μεταξύ 60 και 120 mg/m² υπάρχει εκτενής γραμμική φαρμακοκινητική και η δόση των 150 mg/m² βρίσκεται στο όριο της γραμμικότητας της δόσης. Οι κύριοι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί είναι η επιρουβικινόλη (13-OH επιρουβικίνη) και οι γλυκουρονικές ενώσεις της επιρουβικίνης και της επιρουβικινόλης.

Κατά τη διάρκεια των φαρμακοκινητικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με in-situ καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, τα επίπεδα της επιρουβικίνης στο πλάσμα μετά από ενδοκυστική ενστάλαξη είναι τυπικά χαμηλά (<10 ng/ml). Συνεπώς δεν μπορεί να διεξαχθεί το συμπέρασμα πως σημειώνεται σημαντικού βαθμού συστηματική απορρόφηση. Στους ασθενείς που φέρουν αλλοιώσεις στο βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης (π.χ. παρουσία όγκου, κυτίτιδα, ή λόγω χειρουργικής επέμβασης), μπορεί να αναμένεται υψηλότερος ρυθμός απορρόφησης.

Μέσω του 4'-O γλυκουρονικού μεταβολισμού διαφοροποιείται η επιρουβικίνη από τη

δοξορουβικίνη και σε αυτόν μπορεί να οφείλεται η ταχύτερη αποβολή της επιρουβικίνης και η μειωμένη της τοξικότητα. Τα επίπεδα του κύριου μεταβολίτη στο πλάσμα (του 13-OH παραγώγου) είναι σταθερά χαμηλότερα και ουσιαστικά αντίστοιχα εκείνων του αμετάβλητου φαρμάκου.

Η επιρουβικίνη αποβάλλεται ως επί το πλείστον μέσω του ήπατος. Η ύπαρξη υψηλών τιμών κάθαρσης στο πλάσμα (0.9 l/min) υποδηλώνει πως αυτή η βραδεία αποβολή οφείλεται στην ευρεία κατανομή στους ιστούς. Η απέκκριση μέσω των ούρων αντιστοιχεί σε ποσοστό περίπου 9-10 % της χορηγούμενης δόσης εντός 48 ωρών.

Η απέκκριση από το σύστημα των χοληφόρων οδών αντιπροσωπεύει την κύρια οδό της αποβολής, με ποσοστό περίπου 40 % της χορηγούμενης δόσης να ανακτάται στη χολή εντός 72 ωρών. Το φάρμακο δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση επιρουβικίνης, τα όργανα-στόχοι στον αρουραίο, στον ποντικό και στον σκύλο ήταν το αιμοποιητικό και το λεμφικό σύστημα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, οι νεφροί, το ήπαρ και τα όργανα αναπαραγωγής. Επίσης η επιρουβικίνη είχε καρδιοτοξική δράση στον αρουραίο, στο κουνέλι και στο σκύλο. Όπως και οι υπόλοιπες ανθρακυκλίνες, η επιρουβικίνη είχε μεταλλαξιογόνο, γονοτοξική, εμβρυοτοξική και καρκινογόνο δράση στον αρουραίο. Αν και δεν παρουσιάστηκαν δυσπλασίες στον αρουραίο ή στο κουνέλι, η επιρουβικίνη, όπως ισχύει για τις άλλες ανθρακυκλίνες και τα κυτταροτοξικά φάρμακα, θα πρέπει να θεωρείται πως έχει δυνητικά τερατογόνο δράση.

Μία τοπική μελέτη ανοχής που πραγματοποιήθηκε στον αρουραίο και στον ποντικό κατέδειξε πως η εξαγγείωση της επιρουβικίνης προκαλεί νέκρωση του ιστού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο Νάτριο
Ενέσιμο Ύδωρ
Υδροχλωρικό οξύ για ρύθμιση του pH

6.2 Ασυμβατότητες

Η παρατεταμένη επαφή με οποιοδήποτε διάλυμα έχει αλκαλικό pH θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς οδηγεί σε υδρόλυση του φαρμάκου, κάτι που ισχύει και για τα διαλύματα που περιέχουν όξινο ανθρακικό νάτριο. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά οι διαλύτες που περιγράφονται στην παράγραφο 6.3.

Τόσο το ενέσιμο όσο και οποιοδήποτε άλλο αραιωμένο διάλυμα επιρουβικίνης δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα (έχει αναφερθεί φυσική ασυμβατότητα με την ηπαρίνη).

Η επιρουβικίνη δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν από το πρώτο άνοιγμα: 2 χρόνια

Μετά την αραίωση: μετά από την αραίωση σε διάλυμα Γλυκόζης 5 % ή διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9 %, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 60 λεπτά στους +25 °C.

Από μικροβιολογικής πλευράς, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση και πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός και αν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε το φιαλίδο στον εξωτερικό χάρτινο περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμα φιαλίδια τύπου I των 5ml, 10 ml, 25 ml, 100 ml, τα οποία φέρουν ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και επίπωμα (κυτόριο) τύπου flip-off. Κουτί με 1, 5 ή 10 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για τους τρόπους χορήγησης, βλέπε παράγραφο 4.2.

Όπως ισχύει και με τις άλλες δυνητικώς τοξικές ενώσεις, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά το χειρισμό του Epirubicine/Generics 2 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα.

Κατά το χειρισμό αυτού του κυτταροτοξικού παράγοντα από το νοσηλευτικό ή το ιατρικό προσωπικό θα πρέπει να λαμβάνεται κάθε προφύλαξη προκειμένου να εξασφαλισθεί η προστασία του χειριστή και του περιβάλλοντα χώρου του.

Το Epirubicine/Generics 2 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω σε διάλυμα Γλυκόζης 5 % ή διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9 % και να χορηγηθεί στη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης. Το διάλυμα της έγχυσης θα πρέπει να παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση.

Το ενέσιμο διάλυμα δεν περιέχει συντηρητικά και οποιαδήποτε ποσότητα διαλύματος που περιέχεται στο φιαλίδιο και δεν έχει χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να απορρίπτεται αμέσως.

Οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό και την απόρριψη των αντινεοπλασματικών παραγόντων:

1. Σε περίπτωση που πρέπει να παρασκευαστεί ένα διάλυμα έγχυσης, η ενέργεια αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται από προσωπικό που είναι εκπαιδευμένο στην εργασία κάτω από συνθήκες ασηψίας.
2. Η παρασκευή ενός διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μία ασηπτική περιοχή που έχει καθοριστεί ειδικά για αυτό το σκοπό.
3. Το προσωπικό θα πρέπει να έχει στη διάθεση του επαρκή ποσότητα από γάντια μίας χρήσεως και να φοράει ειδικά γυαλιά, ποδιά και γάντια.
4. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα προκειμένου να αποφευχθεί να έρθει κατά λάθος το φαρμακευτικό προϊόν σε επαφή με τα μάτια. Σε περίπτωση που το προϊόν έρθει σε επαφή με τα μάτια, ξεπλύνετε με μεγάλες ποσότητες νερού και/ ή διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9 %. Στη συνέχεια πηγαίνετε να σας εξετάσει κάποιος γιατρός.
5. Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε με προσοχή την προσβεβλημένη περιοχή με σαπούνι και νερό ή με διάλυμα οξίνου ανθρακικού νατρίου. Ωστόσο, δεν πρέπει να τρίβετε το δέρμα χρησιμοποιώντας βούρτσα. Πρέπει πάντοτε να πλένετε τα χέρια σας αμέσως αφαιρέσετε τα γάντια σας.
6. Εάν χυθεί το διάλυμα ή γίνει διαρροή η κατάσταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αραιωμένο διάλυμα υποχλωρικού νατρίου (1 % σε χλώριο) και να γίνεται καθαρισμός κατά προτίμηση με εμποτισμό και στη συνέχεια με νερό. Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για

τον καθαρισμό θα πρέπει να απορρίπτονται όπως περιγράφεται παρακάτω.

7. Οι έγκυες γυναίκες που ανήκουν στο προσωπικό δε θα πρέπει να χειρίζονται το κυτταροτοξικό παρασκεύασμα.

8. Θα πρέπει να επιδεικνύεται επαρκής προσοχή και να λαμβάνονται επαρκείς προφυλάξεις κατά την απόρριψη των αντικειμένων (σύριγγες, βελόνες, κλπ) που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση και /ή τη διάλυση των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Λ. Βουλιαγμένης 577^Α, Αργυρούπολη 164 51, Αθήνα,
Τηλ: 210-9936410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3598/14-01-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

14-01-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιανουάριος 2009