

UPUTSTVO ZA LEK

Farmorubicin[®] RD, 10 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju epirubicin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Farmorubicin RD i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Farmorubicin RD
3. Kako se primenjuje lek Farmorubicin RD
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Farmorubicin RD
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Farmorubicin RD i čemu je namenjen

Lek Farmorubicin RD je prašak i rastvarač za rastvor za injekciju koji sadrži aktivnu supstancu epirubicin-hidrohlorid. Pripada grupi lekova koji se nazivaju citotoksični lekovi i koji se primenjuju u hemioterapiji. Lek Farmorubicin RD usporava ili zaustavlja rast ćelija koje aktivno rastu, poput ćelija raka. Na taj način se selektivno uništava tkivo raka, ali ne i normalna, zdrava tkiva.

Lek Farmorubicin RD se primenjuje u lečenju različitih tipova raka, bilo samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Način na koji se ovaj lek primenjuje zavisi od vrste raka koji se leči.

Lek Farmorubicin RD se koristi za lečenje: raka prelaznih ćelija mokraćne bešike, raka dojke (ranog ili metastatskog/uznapredovalog), gastro-ezofagealnog raka (zahvaćen želudac i/ili jednjak), raka glave i vrata, primarnog hepatocelularnog raka (primarnog raka jetre), raka pluća (nemikrocelularnog i mikrocelularnog), raka jajnika, gušterače, prostate i rektuma, sarkoma mekih tkiva i kostiju. Pored toga, ovaj lek se može primenjivati za lečenje raka tkiva koja stvaraju krv, poput malignih limfoma, leukemija i multiplog mijeloma.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Farmorubicin RD

Lek Farmorubicin RD ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na epirubicin-hidrohlorid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6) ili na druge antracikline (npr. doksorubicin i daunorubicin);
- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na antracendione (grupa lekova koja se koristi za lečenje raka);
- ukoliko dojite;
- ukoliko imate smanjenu proizvodnju krvnih ćelija u koštanoj srži usled prethodne terapije drugim citotoksičnim lekovima ili radioterapije, pošto primena leka Farmorubicin RD može dodatno smanjiti njihov broj;
- ukoliko ste ranije primali maksimalnu dozu epirubicina i/ili drugih antraciklina (poput doksorubicina ili daunorubicina) i antracendiona, pošto prethodna terapija ovim ili sličnim lekovima može povećati rizik od neželjenih dejstava na lek Farmorubicin RD;
- ukoliko imate ili ste prethodno imali teških problema sa srcem (npr. poremećaj srčanog ritma, srčani udar, kardiomiopatiju (bolest koja zahvata srčani mišić), nestabilnu anginu pektoris);
- ukoliko imate težak poremećaj funkcije jetre;
- ukoliko imate akutnu sistemsku infekciju.

Kod primene leka direktno u mokraćnu bešiku, lek Farmorubicin RD ne smete primiti:

- ukoliko imate infekciju urinarnog trakta;
- ukoliko imate zapaljenje mokraćne bešike;
- ukoliko imate krv u mokraći;
- ukoliko je tumor probio zid mokraćne bešike;
- ukoliko postoji problem da Vam se postavi kateter u bešiku.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite Farmorubicin RD:

- ukoliko imate poremećaj funkcije jetre ili bubrega;
- ukoliko ste primili ili treba da primite bilo kakvu vakcinu;
- ukoliko Vam je broj crvenih i belih krvnih zrnaca, kao i krvnih pločica smanjen;
- ukoliko ste prethodno primili neki lek koji može da ima neželjena dejstva na Vaše srce;
- ukoliko ste prethodno primili trastuzumab (lek koji se koristi za lečenje raka);

- ukoliko imate stomatitis ili mukozitis (sor ili ranice u ustima ili na sluznici usne duplje);
- ukoliko primetite osećaj nelagodnosti blizu ili na mestu primene injekcije.

Ove informacije će pomoći Vašem lekaru da odluči da li je ovaj lek odgovarajući za Vas.

Drugi lekovi i Farmorubicin RD

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. To se naročito odnosi na:

- ostale lekove koji mogu uticati na funkciju srca (npr. blokatore kalcijumskih kanala),
- trastuzumab (epirubicin se ne sme koristiti pre isteka 27. nedelje od završetka terapije trastuzumabom),
- žive vakcine,
- cimetidin (lek koji se koristi za lečenje čira na želucu i/ili gorušice),
- paklitaksel ili docetaksel (lekovi za lečenje određenih tipova raka),
- deksverapamil (lek koji se koristi kod određenih srčanih oboljenja),
- hinin (lek koji se koristi za lečenje malarije),
- interferon alfa-2b (lek koji se koristi kod određenih tipova raka i limfoma i kod određenih oblika hepatitisa),
- lekove koji utiču na koštanu srž (npr. citostatici, sulfonamidi i hloramfenikol (za lečenje infekcija), difenilhidantoin (lek koji se koristi za lečenje epilepsije), derivati amidopirina (lekovi protiv bolova), antiretrovirusni lekovi koji se koriste u terapiji HIV infekcije),
- deksrazoksan (lek koji se koristi sa antraciklinima za smanjenje rizika od oboljenja srca).

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primite ovaj lek.

Trudnoća

Lek Farmorubicin RD može da ošteti plod tokom trudnoće. Ne bi trebalo da zatrudnite dok Vi ili Vaš partner primate terapiju lekom Farmorubicin RD. Ukoliko ste seksualno aktivni, preporučuje Vam se upotreba efektivne metode kontracepcije da biste sprečili trudnoću tokom terapije, bilo da ste muškarac ili žena. Muškarci koji planiraju potomstvo u budućnosti treba da potraže savet o zamrzavanju sperme pre početka lečenja lekom Farmorubicin RD. Lek može prouzrokovati urođene mane, i zbog toga je važno da saopštite Vašem lekaru ukoliko mislite da ste trudni.

Dojenje

Ne trebate da dojite dok primate lek Farmorubicin RD. Pre nego što počnete lečenje ovim lekom potrebno je da prestanete da dojite, pošto deo leka može dospeti u mleko i može naškoditi Vašem detetu.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Uticaj epirubicina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije procenjivan. Ne postoje posebne mere opreza, i možete da upravljate vozilima i rukujete mašinama sve dok se osećate u potpunosti oporavljeno nakon Vaše terapije u bolnici.

Lek Farmorubicin RD sadrži metilparahidroksibenzoat

Lek Farmorubicin RD sadrži pomoćnu supstancu metilparahidroksibenzoat, koji može izazvati alergijske reakcije, čak i odložene, a izuzetno i bronhospazam.

3. Kako se primenjuje lek Farmorubicin RD

Ukoliko Vam je propisan lek Farmorubicin RD, primićete ga isključivo pod nadzorom lekara ili medicinske sestre sa iskustvom u davanju hemioterapije.

Lek Farmorubicin RD će Vam biti dat putem infuzije u venu. Doza se određuje uzimajući u obzir Vašu bolest, visinu i telesnu masu. Lekar će na osnovu Vaše visine i telesne mase izračunati površinu Vašeg tela, a na osnovu tog podatka će izračunati dozu (doza se obično izračunava kao „miligrami po kvadratnom metru“ - mg/m²). Vaš lekar će propisati potrebnu količinu leka (dozu) i broj dana terapije u zavisnosti od Vašeg stanja i druge terapije koju možda primete.

Lek Farmorubicin RD se takođe može ubrizgati direktno u mokraćnu bešiku, kod lečenja karcinoma mokraćne bešike, ili radi sprečavanja njegovog ponovnog nastanka. Doza zavisi od toga koju vrstu karcinoma mokraćne bešike imate. Kada se ovaj lek ubrizgava direktno u mokraćnu bešiku, savetuje se da ne pijete nikakvu tečnost 12 sati pre početka terapije kako bi se izbeglo razblaživanje leka urinom u mokraćnoj bešici.

Mada ponekad jedan ciklus terapije može biti dovoljan, uobičajeno je da Vaš lekar preporuči nastavak terapije posle 3 do 4 nedelje. Možda će biti potrebno nekoliko ciklusa terapije da bi se Vaša bolest stavila pod kontrolu i da biste se Vi bolje osećali.

Dozu bi trebalo smanjiti, ukoliko imate smanjen broj belih krvnih ćelija i trombocita, ukoliko imate problema sa funkcijom jetre ili bubrega ili ukoliko se ovaj lek koristi u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima.

Redovni pregledi kod Vašeg lekara dok ste na terapiji lekom Farmorubicin RD

Vaš lekar će redovno vršiti sledeće preglede:

- **Krvi** - da bi se utvrdilo da li postoji manji broj krvnih ćelija, a to je stanje koje može zahtevati lečenje;
- **Funkcije srca** - oštećenje srca se može javiti kod primene velikih doza leka Farmorubicin RD, ali može da bude neotkriveno tokom više nedelja. Zato je potrebno da se praćenje funkcije srca nastavi i nekoliko nedelja nakon završetka terapije lekom Farmorubicin RD;
- **Jetre** – prate se analize (testovi funkcije jetre) u krvi da bi se utvrdio mogući štetan uticaj leka Farmorubicin RD na funkciju Vaše jetre;
- **Nivoa mokraćne kiseline u krvi** – lek Farmorubicin RD može povećati koncentracije mokraćne kiseline u krvi što može prouzrokovati nastanak gihta. Ukoliko je koncentracija mokraćne kiseline prevelika može Vam biti propisan još jedan lek za kontrolu ovog stanja.

Ako ste primili više leka Farmorubicin RD nego što treba

Primena velikih doza može pogoršati neželjena dejstva poput rana u ustima ili može smanjiti broj belih krvnih ćelija (koje se bore protiv infekcije) i krvnih pločica (koje pomažu u zgrušavanju krvi) u Vašoj krvi. Ukoliko se ovo dogodi, možda će biti potrebno da primite antibiotike ili transfuziju krvi. Rane u ustima se mogu lečiti tako da budu manje neprijatne dok ne zarastu.

Ako ste zaboravili da primite lek Farmorubicin RD

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno dobijete lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ili bolničkom farmaceutu ako mislite da su zaboravili da Vam daju dozu leka.

Ako naglo prestanete da primete lek Farmorubicin RD

Lek Farmorubicin RD u obliku intravenske injekcije primaćete isključivo u zdravstvenoj ustanovi koja ima obučeno osoblje i neophodne uslove za primenu leka. Vaš lekar će izračunati neophodnu dozu leka i vreme primene, a u skladu sa Vašim stanjem.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Molimo Vas odmah kontaktirajte Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko primetite neko od sledećih neželjenih dejstava:

Iako su retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek), simptomi mogu biti ozbiljni:

- Osećaj vrtoglavice, groznice, nedostatak daha sa stezanjem u grudima ili grlu ili pojava osipa koji svrbi. Ova vrsta alergijske reakcije može biti veoma ozbiljna.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Smanjenje proizvodnje krvnih ćelija u koštanoj srži (mijelosupresija);
- Smanjenje broja belih krvnih ćelija (leukopenija, granulocitopenija, neutropenija), što povećava verovatnoću nastanka infekcija ili groznice;
- Mali broj crvenih krvnih ćelija (anemija) zbog čega se možete osećati umorno i letargično;
- Smanjen broj određenih belih krvnih ćelija udružen sa groznicom (febrilna neutropenija);
- Opadanje kose – može biti veoma obimno. Kod muškaraca brada može prestati da raste. Kosa obično ponovo izraste kada završite sa terapijama;
- Crvena prebojenost urina 1 do 2 dana nakon primene (što je normalno i povezano sa bojom leka). Potrebno je da obavestite Vašeg lekara ukoliko se boja ne vrati u normalnu nakon nekoliko dana ili ukoliko mislite da u Vašem urinu ima krvi.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Infekcije;
- Gubitak apetita;
- Gubitak vode (dehidratacija);
- Naleti vrućine;
- Zapaljenje sluzokože u ustima (mukozitis), zapaljenje sluzokože usta i desni (stomatitis);
- Zapaljenje jednjaka;
- Mučnina, povraćanje ili proliv;
- Crvenilo na mestu primene leka (eritem na mestu infuzije);
- Zapaljenje mokraćne bešike (hemijski cistitis) kod primene leka direktno u bešiku; ponekad se može javiti i krv u urinu ili oštećenje zida bešike (koje se naziva nekroza).

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Smanjen broj krvnih pločica (ćelije koje pomažu zgrušavanje krvi), što može dovesti do toga da Vam se lakše stvaraju modrice ili da krvarite. Ukoliko se to dogodi, važno je da zatražite medicinsku pomoć;
- Zapaljenje vena (flebitis), zapaljenje vena povezana sa ugrušcima krvi (tromboflebitis).

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- Određene vrste raka belih krvnih zrnaca (akutna limfocitna leukemija, akutna mijeloidna leukemija);
- Teške alergijske reakcije (anafilaksa);
- Alergijske reakcije koje mogu nastati nakon ubrizgavanja leka u mokraćnu bešiku;
- Osećaj slabosti (astenija), groznica, jeza;
- Koprivnjača;

- Odsustvo spermatozoida u spermi;
- Odsustvo menstruacije;
- Srčana slabost (kongestivna srčana insuficijencija) koja može dovesti do otežanog disanja (dispnea), pojave otoka (edem), uvećanja jetre, nakupljanja tečnosti u trbuhu (ascites), nakupljanja tečnosti u plućima (plućni edem), nakupljanja tečnosti u predelu između pluća i grudnog koša (pleuralni izlivi) ili pojave trećeg srčanog tona (ritam galopa);
- Neželjena dejstva na srce kao što su abnormalnosti na EKG-u, poremećaj rada srca (aritmije), oboljenje srčanog mišića (kardiomiopatija), ubrzan ritam srca koji može biti opasan po život (ventrikularna tahikardija), usporeni ritam srca, poremećaj sprovodnog sistema srca (AV blok, blok grane);
- Promene u vrednostima određenih enzima jetre (transaminaza);
- Povišen nivo mokraćne kiseline u krvi što može izazvati giht.

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- Septički šok, sepsa;
- Zapaljenje pluća;
- Krvarenje i neadekvatno snabdevanje tkiva kiseonikom se može javiti kao posledica smanjene proizvodnje krvnih ćelija u koštanoj srži (mijelosupresija);
- Zapaljenje oka (konjunktivitis i keratitis);
- Šok;
- Začepljenje krvnih sudova izmeštenim ugruškom krvi (tromboembolija), uključujući začepljenje krvnih sudova izmeštenim ugruškom krvi u plućima (plućna embolija);
- Erozija oralne sluzokože, ulceracije i bol u ustima, osećaj žarenja sluzokože, krvarenje u ustima i promena boje sluzokože obraza;
- Lokalna toksičnost, osip, svrab, promene na koži, crvenilo kože (eritem), napadi crvenila praćeni osećajem vrućine, promena boje kože i noktiju, povećana osetljivost na sunčevu svetlost (fotosenzitivnost), preosetljivost na ozračenoj koži;
- Zadebljanje zida vena, lokalni bol, težak celulitis, teško oštećenje tkiva usled curenja leka u okolna tkiva na mestu primene injekcije;
- Asimptomatske promene srčane funkcije (asimptomatsko smanjenje ejeckione frakcije leve komore).

Kod intravezikalne primene najčešće su prijavljene lokalne reakcije poput osećaja pečenja i učestalog mokrenja (polakisurija), a povremeno su prijavljivani bakterijski ili hemijski cistitis (zapaljenje mokraćne bešike).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Farmorubicin RD

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Farmorubicin RD posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”.

Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Uslovi čuvanja pre prvog otvaranja:

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije: upotrebiti odmah. Rastvor leka koji nije iskorišćen treba baciti.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaživanja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 h na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Uslovi čuvanja rekonstituisanog rastvora na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u frižideru mogu da dovedu do formiranja želatinoznog proizvoda. Taj želatinozni proizvod će se opet pretvoriti u blago viskozni do mobilni rastvor posle dva do maksimalno četiri sata temperiranja na kontrolisanoj sobnoj temperaturi do 25 °C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Farmorubicin RD

Aktivna supstanca je epirubicin-hidrohlorid.

Jedna bočica sadrži 10 mg epirubicin-hidrohlorida.

Jedna ampula rastvarača za rastvor za injekciju sadrži 5 mL vode za injekcije.

Jedan mililitar rastvora za injekciju nakon rekonstitucije sadrži 2 mg epirubicin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance:

Prašak za rastvor za injekciju: metilparahidroksibenzoat; laktoza.

Rastvarač za rastvor za injekciju: voda za injekcije.

Kako izgleda lek Farmorubicin RD i sadržaj pakovanja

Prašak: porozni liofilizat crvene boje.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor.

Rekonstituisani rastvor: bistar rastvor crvene boje bez mehaničkih onečišćenja.

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip III, zatvorena čepom od hlorbutil gume i aluminijumskim zatvaračem sa poklopcem od polipropilena. Rastvarač (voda za injekcije) je pakovan u ampulu od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, sa sistemom otvaranja OPC (*One point cut*).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 10 mg), jednu ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 5mL) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD,
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

ACTAVIS ITALY S.P.A.,
Viale Pasteur 10, Nerviano, Italija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

April, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-02598-16-001 od 19.04.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Epirubicin je indikovano za lečenje:

- karcinoma prelaznih ćelija mokraćne bešike
- ranog karcinoma dojke
- metastatskog/uznapredovalog karcinoma dojke
- gastro-ezofagealnog karcinoma
- karcinoma glave i vrata
- primarnog hepatocelularnog karcinoma
- akutne leukemije
- nemikrocelularnog karcinoma pluća
- mikrocelularnog karcinoma pluća
- *ne-Hodgkin*-ovog limfoma
- *Hodgkin*-ovog limfoma
- multiplog mijeloma
- karcinoma ovarijuma
- karcinoma pankreasa
- hormon refraktornog karcinoma prostate
- karcinoma rektuma
- sarkoma mekih tkiva i kostiju

Doziranje i način primene

Epirubicin se obično primenjuje u obliku intravenske injekcije. Intravezikalna primena daje pozitivne rezultate u lečenju superficijalnog karcinoma mokraćne bešike, kao i u prevenciji ponovne pojave tumora posle transuretralne resekcije. Intraarterijska primena leka je takođe korišćena za izazivanje intenzivnog lokalnog dejstva uz istovremenu redukciju sistemske toksičnosti (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Intravenska (i.v.) primena

Ukupna doza epirubicina primenjena u jednom ciklusu može da varira u odnosu na specifični terapijski protokol (npr. primena u obliku monoterapije ili u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima) i u skladu sa indikacijom za koju je lek propisan.

Epirubicin treba primeniti u sistem slobodnog toka intravenske infuzije (rastvor 0,9% natrijum-hlorida ili 5% glukoze). U cilju smanjenja rizika od tromboze ili perivenske ekstravazacije, uobičajeno vreme primene infuzije iznosi između 3 i 20 minuta, što zavisi od primenjene doze i volumena infuzionog rastvora. Primena

epirubicina u obliku direktne intravenske injekcije se ne preporučuje usled rizika od ektravazacije, koja se može pojaviti čak i u slučaju adekvatnog vraćanja krvi posle aspiracije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Standardno doziranje na početku primene leka. Ukoliko se epirubicin koristi kao monoterapija, kod odraslih se u jednom ciklusu preporučuje primena početne doze od 60 do 120 mg/m² telesne površine. Kada se epirubicin primenjuje kao jedna od komponenti adjuvantne terapije karcinoma dojke sa pozitivnim nalazom aksilarnih limfnih žlezdi, preporučuje se primena inicijalne doze od 100 do 120 mg/m². Ukupna početna doza predviđena za jedan ciklus se može primeniti u obliku pojedinačne doze ili podeljeno u toku 2-3 uzastopna dana. U uslovima normalnog oporavka od toksičnih dejstava izazvanih lekom (posebno depresije koštane srži i stomatitisa), svaki sledeći ciklus primene epirubicina se može ponavljati na svake 3 do 4 nedelje. Ukoliko se epirubicin primenjuje u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima, koji imaju slična toksična dejstva, preporučenu dozu epirubicina za jedan ciklus treba smanjiti (pogledati specifične indikacije).

Primena velikih početnih doza. Velike početne doze epirubicina se mogu primeniti u lečenju karcinoma dojke i pluća. Ukoliko se epirubicin koristi kao monoterapija, kod odraslih se u jednom ciklusu preporučuje primena velikih početnih doza (do 135 mg/m²) u obliku jednokratne doze (dan 1) ili podeljeno u toku 3 uzastopna dana (dan 1, 2 i 3), na svake 3 do 4 nedelje. U kombinovanoj terapiji, preporučenu veliku početnu dozu (do 120 mg/m²) treba jednokratno primeniti u toku prvog dana, a ciklus ponoviti na svake 3 do 4 nedelje.

Prilagođavanje doze

Poremećaj funkcije bubrega. Iako se specifične preporuke za doziranje ne mogu sačiniti na osnovu ograničenog broja raspoloživih podataka vezanih za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega, smanjenje početne doze epirubicina treba razmotriti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu > 5 mg/dL).

Poremećaj funkcije jetre. Smanjenje doze se preporučuje kod pacijenata sa sledećim vrednostima bilirubina i AST u serumu:

Bilirubin 1,2 do 3,0 mg/dL ili AST 2 do 4 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti:

½ preporučene početne doze

Bilirubin > 3,0 mg/dL ili AST > 4 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti:

¼ preporučene početne doze.

Ostale posebne populacije. Inicijalnu primenu manjih doza ili produžavanje vremenskog intervala između ciklusa primene leka treba razmotriti kod pacijenata prethodno lečenih velikim dozama ili kod onih sa neoplastičnom infiltracijom koštane srži (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Kod starijih pacijenata se primenjuju standardne početne doze i režim doziranja.

Intravezikalna primena

Instilacija epirubicina u mokraćnu bešiku se obavlja uz pomoć katetera i zadržava se intravezikalno u toku jednog sata. Tokom procesa instilacije neophodno je da se pacijent rotira u cilju obezbeđivanja što boljeg kontakta mukoze mokraćne bešike i rastvora leka. Da bi se izbeglo dodatno razblaživanje rastvora leka urinom, pacijentu treba naložiti da obustavi unos bilo koje tečnosti na 12 sati pre instilacije leka. Pacijenta treba uputiti da na kraju instilacije isprazni bešiku. Intravezikalna primena nije pogodna za terapiju invazivnog tumora koji penetrira u muskularni sloj zida bešike.

Superfijalni tumori mokraćne bešike

Pojedinačna instilacija: Jednokratna instilacija leka u dozi od 80 do 100 mg se preporučuje neposredno posle transuretralne resekcije (TUR).

Ciklus od 4 do 8 nedelja praćen mesečnim instilacijama: Primena osam instilacija od 50 mg (u 25-50 mL fiziološkog rastvora) preporučuje se počev od drugog do sedmog dana posle transuretralne resekcije aplikovanih na svakih nedelju dana. U slučaju lokalne toksičnosti (hemijski cistitis) dozu treba redukovati na

30 mg. Pacijenti takođe mogu da prime četiri instilacije od 50 mg primenjenih na svakih nedelju dana, a zatim 11 instilacija u istoj dozi na svakih mesec dana.

Intraarterijska primena

Pacijenti sa hepatocelularnim karcinomom mogu da prime bolus infuziju u glavnu hepaticku arteriju u dozama od 60 do 90 mg/m² u intervalima od 3 nedelje do 3 meseca, ili u dozama od 40 do 60 mg/m² na svake četiri nedelje.

Kontraindikacije

Preosetljivost na epirubicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci, na druge antracikline ili antracendione.

- Tokom dojenja

Intravenska primena:

- perzistentna mijelosupresija
- teško oštećenje funkcije jetre
- kardiomiopatija
- nedavni infarkt miokarda
- teške aritmije
- prethodno lečenje maksimalnim kumulativnim dozama epirubicina i/ili drugim antraciklinima i antracendionima (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
- pacijenti sa akutnim sistemskim infekcijama
- nestabilna angina pectoris.

Intravezikalna primena:

- infekcije urinarnog trakta
- zapaljenje mokraćne bešike
- hematurija
- invazivni tumori sa penetracijom kroz mokraćnu bešiku
- problemi sa kateterizacijom.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte upozorenje. Epirubicin treba primenjivati isključivo pod nadzorom kvalifikovanih lekara specijalista sa iskustvom u primeni citotoksičnih lekova.

Pre početka terapije epirubicinom pacijenti treba da se oporave od akutnih toksičnih dejstava (kao što su stomatitis, neutropenija, trombocitopenija i generalizovane infekcije) prethodne primene citotoksičnih lekova.

S obzirom na to da primena velikih doza epirubicina (npr. ≥ 90 mg/m² na svake 3 do 4 nedelje) uzrokuje neželjene događaje u osnovi slične onima primećenim posle primene standardnih doza (< 90 mg/m² na svake 3 do 4 nedelje), može se javiti dodatno pogoršanje postojeće neutropenije i stomatitisa/mukozitisa. Primena velikih doza epirubicina zahteva posebnu pažnju u odnosu na moguće kliničke komplikacije uzrokovane izraženom mijelosupresijom.

Srčana funkcija. Primena antraciklina nosi rizik za razvoj kardiotoksičnosti, koja se može manifestovati u obliku ranih (tj. akutnih) ili kasnih (tj. odloženih) događaja.

Rani (tj. akutni) događaji. Rana kardiotoksičnost izazvana epirubicinom se uglavnom karakteriše sinusnom tahikardijom i/ili abnormalnostima u elektrokardiogramu (EKG), kao što su nespecifične promene ST-T talasa. Takođe su prijavljene i tahiaritmije, uključujući prevremene ventrikularne kontrakcije, ventrikularnu tahikardiju i bradikardiju, kao i atrioventrikularni blok i blok grane Hisovog snopa. Ovi efekti obično ne

ukazuju na to da će kasnije doći do razvoja odložene kardiotoksičnosti, retko su od kliničkog značaja i generalno ne predstavljaju razlog za obustavljanje primene epirubicina.

Kasni (tj. odloženi) događaji. Odložena kardiotoksičnost se obično razvija u kasnijim fazama terapijske primene epirubicina ili u toku od 2 do 3 meseca posle prekida primene leka, ali su takođe prijavljeni kasniji događaji (nekoliko meseci do nekoliko godina posle završene terapije). Odložena kardiomiopatija se manifestuje redukovanom ejectionom frakcijom leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) i/ili znacima i simptomima kongestivne srčane insuficijencije (engl. *congestive heart failure*, CHF), kao što su dispnea, plućni edem, drugi edemi, kardiomegalija i hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralne efuzije i ritam galopa. Kongestivna srčana insuficijencija, koja direktno ugrožava život, najteži je oblik kardiomiopatije uzrokovane antraciklinima i pokazatelj je kumulativne toksičnosti leka koja ograničava povećanje doze.

Rizik za razvoj kongestivne srčane insuficijencije se rapidno povećava sa povećanjem ukupne kumulativne doze epirubicina iznad 900 mg/m²; ova kumulativna doza može da se prekorači isključivo uz krajnji oprez (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Pre početka terapije epirubicinom potrebno je proceniti funkciju srca pacijenta i ona se mora pratiti tokom čitave terapije kako bi se smanjio rizik od pojave teškog oštećenja srca. Ovaj rizik se može smanjiti redovnim praćenjem LVEF tokom terapije uz momentalni prekid primene epirubicina na prvi znak oštećenja funkcije. Odgovarajući kvantitativni metod za ponovljenu procenu srčane funkcije (evaluacija LVEF) podrazumeva višekanalnu radionuklidnu angiografiju (engl. *multi-gated radionuclide angiography*, MUGA) ili ehokardiografiju (ECHO). Preporučuje se početna procena srčane funkcije uz pomoć EKG-a, MUGA skenera ili ECHO-a, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika za povećanu kardiotoksičnost. U cilju procene ejectione LVEF treba obaviti ponovljene MUGA ili ECHO preglede, naročito kod primene većih kumulativnih doza antraciklina. Jednom odabranu metodu za procenu ejectione frakcije leve komore ne treba menjati u toku redovnih kontrola pacijenta.

Uzimajući u obzir rizik za pojavu kardiomiopatije, kumulativna doza epirubicina od 900 mg/m² može da se prekorači isključivo uz krajnji oprez.

Faktori rizika za kardiotoksičnost obuhvataju: aktivnu ili prikrivenu kardiovaskularnu bolest, prethodnu ili istovremenu radioterapiju u području medijastinuma/perikarda, prethodnu terapiju drugim antraciklinima ili antracendionima, istovremenu primenu drugih lekova koji imaju sposobnost da suprimiraju kontraktinost srca ili kardiotoksičnih lekova (npr. trastuzumab) (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija) sa povećanim rizikom kod starijih osoba.

Srčana insuficijencija (*New York Heart Association* [NYHA] klasa II – IV) primećena je kod pacijenata koji primaju trastuzumab kao monoterapiju ili u kombinaciji sa antraciklinima kao što je epirubicin. Srčana insuficijencija može biti umerena do teška i može dovesti do smrtnog ishoda.

Trastuzumab i antracikline kao što je epirubicin ne treba istovremeno koristiti u kombinovanoj terapiji, izuzev u dobro kontrolisanoj kliničkoj studiji u kojoj se vrši monitoring funkcije srca. Pacijenti koji su prethodno primali antracikline takođe imaju povećan rizik od kardiotoksičnih efekata terapije trastuzumabom, ali je rizik manji nego kod istovremene primene trastuzumaba i antraciklina.

Kako je poluvreme eliminacije trastuzumaba oko 28 – 38 dana, trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 27 nedelja nakon prekida terapije. Pacijenti koji primaju antracikline kao što je epirubicin, nakon prekida terapije trastuzumabom mogu biti izloženi većem riziku od razvoja kardiotoksičnosti. Ukoliko je moguće, lekari treba da izbegavaju terapiju zasnovanu na antraciklinima do 27 nedelja nakon prekida terapije trastuzumabom. Ako se u terapiji koriste antraciklini kao što je epirubicin, kod pacijenta se mora pažljivo pratiti funkcija srca.

Ako se tokom terapije trastuzumabom nakon terapije epirubicinom razvije simptomatska srčana insuficijencija treba je lečiti standardnom terapijom za tu indikaciju.

Monitoring srčane funkcije mora da bude posebno rigorozan kod pacijenata koji primaju kumulativne doze leka i kod onih sa postojećim faktorima rizika. Međutim, kardiotoksičnost uzrokovana epirubicinom se može pojaviti i sa manjim kumulativnim dozama, bez obzira na to da li su srčani faktori rizika prisutni ili ne.

Verovatno je da je toksičnost epirubicina i drugih antraciklina ili antracendiona aditivna.

Hematološka toksičnost. Kao što je to slučaj kod drugih citotoksičnih lekova, i epirubicin može da uzrokuje mijelosupresiju. Procenu hematoloških parametara treba vršiti pred početak i u toku svakog ciklusa primene epirubicina, uključujući i diferencijalni broj belih krvnih ćelija. Dozno zavisna, reverzibilna leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) predstavlja najčešću manifestaciju hematološke toksičnosti uzrokovane epirubicinom i najčešće je akutno toksično dejstvo ovog leka koje ograničava povećanje doze. Leukopenija i neutropenija su generalno izraženije posle primene protokola sa velikim dozama i u najvećem broju slučajeva broj leukocita i neutrofila dostiže najniže vrednosti (nadir) između 10-og i 14-og dana od početka primene leka; ovo je obično prolaznog karaktera i kod najvećeg broja pacijenata broj belih krvnih ćelija/neutrofila se vraća na fiziološke vrednosti do 21. dana. Trombocitopenija i anemija se takođe mogu pojaviti. Kliničke posledice teške mijelosupresije uključuju groznicu, infekcije, sepsu/septikemiju, septički šok, hemoragiju, hipoksiju tkiva ili smrtni ishod.

Sekundarna leukemija. Sekundarna leukemija, sa ili bez preleukemijske faze, prijavljena je kod pacijenata lečenih antraciklinima, uključujući i epirubicin. Sekundarna leukemija je češća ukoliko se ovi lekovi primenjuju u kombinaciji sa antineoplastičnim lekovima koji uzrokuju oštećenje DNK, u kombinaciji sa radioterapijom, kod pacijenata prethodno lečenih velikim dozama citotoksičnih lekova ili kod naglog povećanja doza antraciklina. Ove leukemije mogu da imaju latentni period u trajanju od 1 do 3 godine (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Gastrointestinalni sistem. Epirubicin može da prouzrokuje povraćanje. U ranim fazama primene leka mogu se javiti mukozitis/stomatitis koji, ukoliko su teškog stepena, mogu da u toku nekoliko dana progrediraju u mukozne ulceracije. Kod najvećeg broja pacijenata ovi neželjeni događaji se povlače do treće nedelje terapije.

Funkcija jetre. Glavni put eliminacije epirubicina je preko hepatobilijarnog sistema. Pre početka i u toku primene epirubicina je neophodna procena vrednosti ukupnog bilirubina i AST u serumu. Kod pacijenata sa povišenom koncentracijom bilirubina ili AST, klirens leka može biti usporen sa istovremenim povećanjem ukupne toksičnosti. Kod ovih pacijenata se preporučuje primena manjih doza (videti odeljke Doziranje i način primene i 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne bi smeli da budu na terapiji epirubicinom (videti odeljak Kontraindikacije).

Funkcija bubrega. Neophodno je kontrolisati klirens kreatinina pre i u toku primene leka. Dozu je neophodno korigovati kod pacijenata sa vrednostima kreatinina u serumu > 5 mg/dL (videti odeljak Doziranje i način primene).

Reakcije na mestu primene injekcije. Kao rezultat primene injekcije u krvne sudove malog dijametra ili ponovljene primene u istu venu može se javiti fleboskleroza. Poštovanje preporuka o primeni leka može smanjiti rizik za flebitis/tromboflebitis na mestu primene injekcije (videti odeljak Doziranje i način primene).

Ekstravazacija. Ekstravazacija epirubicina u toku primene intravenske injekcije može da izazove lokalni bol, teška oštećenja tkiva (pojava vezikula na koži, težak celulitis) i nekrozu. Ukoliko se u toku intravenske primene epirubicina pojave znaci i simptomi ekstravazacije, infuziju leka treba odmah prekinuti. Neželjena dejstva ekstravazacije antraciklina mogu se sprečiti ili smanjiti neposrednom primenom specifične terapije npr. deksrazoksanom (videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka). Bol kod pacijenata se može ublažiti hlađenjem zahvaćene površine, kao i upotrebom hijaluronske kiseline ili dimetil sulfoksida (DMSO). Pacijente treba pažljivo pratiti tokom dovoljno dugog vremenskog perioda, pošto se nekroza može javiti i nekoliko nedelja nakon primene leka, treba konsultovati hirurga da bi se utvrdilo da li je potrebna ekscizija.

Ostalo. Kao i kod primene drugih citotoksičnih lekova, pri primeni epirubicina spontano su prijavljeni slučajevi tromboflebitisa, tromboembolizma i tromboembolijskih pojava, uključujući i plućnu emboliju (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom).

Sindrom lize tumorskih ćelija. Epirubicin može da izazove hiperurikemiju usled katabolizma purina u velikoj meri koju prati ubrzano liziranje neoplastičnih ćelija (engl. *tumor-lysis syndrome*) izazvano lekom. Na početku terapije treba proceniti vrednosti mokraćne kiseline, kalijuma, kalcijum-fosfata i kreatinina u krvi. Hidratacija, alkalizacija urina i profilaktička primena alopurinola u cilju sprečavanja hiperurikemije, mogu da umanje potencijalne komplikacije sindroma lize tumorskih ćelija.

Imunosupresivni efekti/Povećana osetljivost na infekcije. Primena živih ili živih atenuisanih vakcina, kod pacijenata koji su imunokompromitovani primenom hemioterapeutskih agenasa uključujući i epirubicin,

može dovesti do nastanka ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama kod pacijenata koji primaju epirubicin. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primenjivati, međutim odgovor organizma na ove vakcine može biti umanjen.

Reproduktivni sistem. Epirubicin može prouzrokovati genotoksičnost. Muškarci i žene koji su na terapiji epirubicinom treba da primenjuju adekvatne metode kontracepcije. Pacijente koji žele da imaju decu nakon završetka terapije treba uputiti u genetsko savetovalište, ukoliko je odgovarajuće i ukoliko je takvo savetovalište dostupno.

Dodatna upozorenja i mere opreza kod drugih načina primene

Intravezikalna primena. Intravezikalna primena epirubicina može da izazove simptome hemijskog cistitisa (kao što su dizurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, neprijatni osećaj u predelu mokraćne bešike, nekroza zida mokraćne bešike) i konstrikcija mokraćne bešike. Posebna pažnja je neophodna prilikom aplikacije katetera (npr. opstrukcija uretera usled obimnih intravezikalnih tumora).

Intraarterijska primena. Intraarterijska primena epirubicina (transkateterska arterijska embolizacija u lokalnoj ili regionalnoj terapiji primarnog hepatocelularnog karcinoma ili metastaza u jetri) može da uzrokuje (uz sistemsku toksičnost kvalitativno sličnu onoj zabeleženoj posle intravenske primene epirubicina) lokalizovane ili regionalne neželjene događaje, koji obuhvataju gastro-duodenalne ulkuse (najverovatnije usled refluksa leka u želudačnu arteriju) i suženje bilijarnih puteva usled sklerozirajućeg holangitisa izazvanog lekom. Ovaj način primene može da dovede do rasprostranjene nekroze perfundovanih tkiva.

Pomoćne supstance

Lek Farmorubicin RD sadrži pomoćnu supstancu metilparahidroksibenzoat, koji može izazvati alergijske reakcije, čak i odložene, a izuzetno i bronhospazam.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Epirubicin se najčešće primenjuje u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima. Stoga je moguća pojava aditivne toksičnosti, i to posebno mijelosupresivnih/hematoloških i gastrointestinalnih neželjenih dejstava (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Primena epirubicina u kombinovanoj hemioterapiji sa drugim potencijalno kardiotoksičnim lekovima, kao i istovremena primena drugih lekova koji imaju dejstva na srce (npr. blokatora kalcijumskih kanala), zahteva praćenje funkcije srca tokom kompletne terapije.

Epirubicin se u velikoj meri metaboliše u jetri. Promene funkcije jetre izazvane istovremenom primenom drugih lekova mogu da utiču na metabolizam, farmakokinetiku, terapijsku efikasnost i/ili toksičnost epirubicina (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Antraciklini, uključujući epirubicin, se ne smeju davati u kombinaciji sa drugim kardiotoksičnim agensima osim ako se ne sprovodi pažljivo praćenje funkcije srca pacijenta. Pacijenti koji primaju antracikline nakon prestanka terapije drugim kardiotoksičnim agensima, posebno onima sa dugim poluvremenom eliminacije poput trastuzumaba, takođe mogu biti pod većim rizikom od razvoja kardiotoksičnosti. Poluvreme eliminacije za trastuzumab iznosi oko 28 - 38 dana i on se može nalaziti u cirkulaciji do 27 nedelja. Stoga, ako je moguće, lekari bi trebali da izbegavaju terapiju zasnovanu na antraciklinima maksimalno do 27 nedelja nakon prestanka terapije trastuzumabom. Ako se antraciklini primenjuju pre ovog vremena, preporučuje se pažljivo praćenje srčane funkcije.

Treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama kod pacijenata koji primaju epirubicin. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primenjivati, međutim odgovor organizma na ove vakcine može biti umanjen.

Cimetidin povećava PIK epirubicina za 50% i njegovu primenu treba obustaviti u toku terapije epirubicinom.

Kada se primenjuje pre epirubicina, paklitaksel može da uzrokuje povećanje koncentracije nepromenjenog epirubicina i njegovih metabolita u plazmi. Međutim, metaboliti epirubicina nisu aktivni, niti su toksični.

Istovremena primena paklitaksela ili docetaksela ne utiče na farmakokinetiku epirubicina primenjenog pre početka upotrebe taksana.

Ova kombinacija može se koristiti ukoliko se ovi lekovi primenjuju naizmenično. Infuziju epirubicina i paklitaksela treba primenjivati sa razmakom od najmanje 24 sata između primena ova dva leka.

Deksverapamil može izmeniti farmakokinetiku epirubicina i verovatno povećati njegove efekte na depresiju koštane srži.

Jedno ispitivanje je pokazalo da docetaksel može povećati koncentraciju metabolita epirubicina u plazmi ukoliko je primenjen odmah nakon epirubicina.

Hinin može ubrzati početnu distribuciju epirubicina iz krvi u tkiva i može uticati na odvajanje epirubicina od eritrocita.

Istovremena primena interferona alfa-2b može prouzrokovati smanjenje i terminalnog poluvremena eliminacije i ukupnog klirensa epirubicina.

Mogućnost pojave značajnog poremećaja hematopoeze treba imati na umu prilikom (pre) terapije lekovima koji utiču na koštanu srž (tj. citostatici, sulfonamidi, hloramfenikol, difenilhidantoin, derivati amidopirina, antiretrovirusni lekovi).

Povećanje mijelosupresije se može pojaviti kod pacijenata koji primaju kombinovanu terapiju antraciklina i deksrazoksana.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Epirubicin može da dovede do oštećenja hromozoma u humanim spermatozoidima. Muškarci koji se leče epirubicinom bi trebalo da koriste efektivne metode kontracepcije i, ukoliko je moguće i dostupno, da zatraže savet u vezi sa čuvanjem sperme zbog moguće ireverzibilne neplodnosti prouzrokovane terapijom.

Epirubicin može da uzrokuje amenoreju ili prevremenu menopauzu kod žena u premenopauzi.

Trudnoća

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivne mere kontracepcije da ne bi zatrudnele tokom terapije.

Eksperimentalni podaci kod životinja ukazuju da epirubicin može da uzrokuje oštećenje fetusa ukoliko se primeni kod trudnica. Ukoliko se epirubicin primenjuje tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja zatrudni dok prima ovaj lek, pacijentkinju treba obavestiti o potencijalnom riziku po fetus.

Nisu sprovedena ispitivanja na trudnicama. Epirubicin treba koristiti tokom trudnoće samo ukoliko potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se epirubicin izlučuje u majčino mleko. Uzimajući u obzir da se veliki broj lekova, uključujući i druge antracikline, izlučuje u majčino mleko i imajući u vidu potencijal ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi majki lečenih epirubicinom, majke treba da prestanu sa dojenjem pre početka primanja ovog leka.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj epirubicina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije sistematski procenjivan.

Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva zabeležena su i prijavljena tokom terapije epirubicinom sa sledećom učestalošću: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do

≤1/1000); veoma retka (≤1/10000), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Više od 10% lečenih pacijenata može očekivati da će se kod njih javiti neželjena dejstva. Najčešća neželjena dejstva su mijelosupresija, gastrointestinalna neželjena dejstva, anoreksija, alopecija, infekcija.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Česta	Infekcija
	Nepoznata	Septički šok, sepsa, zapaljenje pluća
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Retka	Akutna limfocitna leukemija, akutna mijeloidna leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma česta	Mijelosupresija (leukopenija, granulocitopenija i neutropenija, anemija i febrilna neutropenija)
	Povremena	Trombocitopenija
	Nepoznata	Krvarenje i hipoksija tkiva kao rezultat mijelosupresije
Poremećaji imunskog sistema	Retka	Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane	Česta	Anoreksija, dehidracija
	Retka	Hiperurikemija (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
Poremećaji nervnog sistema	Retka	Vrtoglavica
Poremećaji oka	Nepoznata	Konjunktivitis, keratitis
Kardiološki poremećaji	Retka	Kongestivna srčana insuficijencija (dispnea, edem, hepatomegalija, ascites, edem pluća, pleuralni izliv, ritam galopa), kardiotoksičnost (npr. abnormalnosti na EKG-u, aritmije, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV blok, blok Hisovog snopa
Vaskularni poremećaji	Česta	Naleti vrućine
	Povremena	Flebitis, tromboflebitis
	Nepoznata	Šok, tromboembolija, uključujući emboliju pluća
Gastrointestinalni poremećaji	Česta	Mukozitis, ezofagitis, stomatitis, povraćanje, dijareja, mučnina
	Nepoznata	Erozija oralne sluzokože, ulceracije u ustima, bol u ustima, osećaj žarenja sluzokože, krvarenje u ustima, bukalna pigmentacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma česta	Alopecija
	Retka	Urtikarija
	Nepoznata	Lokalna toksičnost, osip, svrab, promene na koži, eritem, napadi crvenila praćeni osećajem vrućine, hiperpigmentacija kože i noktiju, fotosenzitivnost, preosetljivost na ozračenju koži (radijacioni dermatitis – engl. <i>radiation-recall reaction</i>)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma česta	Crvena prebojenost urina 1 do 2 dana nakon primene
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Retka	Amenoreja, azospermija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Česta	Eritem na mestu primene infuzije
	Retka	Osećaj slabosti/astenija, groznica, jeza
	Nepoznata	Fleboskleroza, lokalni bol, težak celulitis, nekroza tkiva nakon slučajne paravenske injekcije
Ispitivanja	Retka	Promene vrednosti transaminaza

	Nepoznata	Asimptomatsko smanjenje ejekcione frakcije leve komore
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Česta	Hemijski cistitis, nekad hemoragični, uočen je nakon intravezikalne primene (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Intravezikalna primena

Imajući u vidu da se samo mala količina aktivne supstance resorbuje nakon intravezikalne instilacije, teške sistemske neželjene reakcije na lek, kao i alergijske reakcije, su retke. Najčešće su prijavljene lokalne reakcije poput osećaja pečenja i učestalog mokrenja (polakisurija). Povremeno su prijavljivani bakterijski ili hemijski cistitis (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Ove neželjene reakcije na lek su u većini slučajeva reverzibilne.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Akutno predoziranje epirubicinom za posledicu ima tešku mijelosupresiju (uglavnom leukopeniju i trombocitopeniju), gastrointestinalne toksične efekte (uglavnom mukozitis) i akutne komplikacije na srcu. Latentna insuficijencija srca uočena je kod primene antraciklina nekoliko meseci do godina nakon završetka terapije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Pacijente je potrebno pažljivo pratiti. Ukoliko se jave znaci srčane insuficijencije, pacijente treba lečiti u skladu sa konvencionalnim smernicama.

Terapija: Simptomatska. Epirubicin se ne može ukloniti dijalizom.

Lista pomoćnih supstanci

Prašak za rastvor za injekciju:
 metilparahidroksibenzoat;
 laktoza.

Rastvarač za rastvor za injekciju:
 voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Epirubicin ne treba mešati sa drugim lekovima. Treba izbegavati kontakt sa alkalnim rastvorima, jer to može dovesti do hidrolize epirubicina. Epirubicin ne treba mešati sa heparinom usled hemijske inkompatibilnosti koja može dovesti do precipitacije.

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: četiri (4) godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije: upotrebiti odmah. Rastvor leka koji nije iskorišćen treba baciti.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaživanja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 h na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Uslovi čuvanja rekonstituisanog rastvora na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u frižideru mogu da dovedu do formiranja želatinoznog proizvoda. Taj želatinozni proizvod će se opet pretvoriti u blago viskozni do mobilni rastvor posle dva do maksimalno četiri sata temperiranja na kontrolisanoj sobnoj temperaturi do 25 °C.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja pre prvog otvaranja:

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja/rekonstitucije, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip III, zatvorena čepom od hlorbutil gume i aluminijumskim zatvaračem sa poklopcem od polipropilena. Rastvarač (voda za injekcije) je pakovan u ampulu od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, sa sistemom otvaranja OPC (*One point cut*).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 10 mg), jednu ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 5mL) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstitucija liofiliziranog praška prilikom pripreme rastvora za intravensku primenu

Rastvoriti prašak u fiziološkom rastvoru (0,9% rastvor natrijum-hlorida) ili vodi za injekcije. Sadržaj bočice je pod negativnim pritiskom. U cilju smanjenja formiranja aerosola tokom rekonstitucije praška, neophodna je posebna pažnja kada se igla nalazi u bočici. Inhalacija aerosola nastalog u toku rekonstitucije mora se izbeći.

Zaštitne mere

Date su sledeće zaštitne preporuke zbog toksične prirode ove supstance:

- Osoblje treba da bude dobro obučeno za procedure rekonstitucije i rukovanja;
- Trudne žene, koje su deo osoblja, ne bi smele da dolaze u dodir sa ovim lekom;
- Osoblje koje rukuje epirubicinom treba da nosi zaštitnu odeću: zaštitne naočare, mantil, rukavice i masku za jednokratnu upotrebu;
- Neophodno je da se obezbedi odvojen prostor za rekonstituciju (najbolje ispod sistema sa laminarnim protokom vazduha); radna površina treba da bude pokrivena absorbujućim papirom sa plastificiranim naličjem za jednokratnu upotrebu;
- Svi predmeti korišćeni za rekonstituciju, primenu ili čišćenje, uključujući i zaštitne rukavice, treba da budu odloženi u kese namenjene odlaganju otpada sa visokim rizikom, koje će kasnije biti uništene spaljivanjem;
- U slučaju prosipanja ili curenja leka, izdašno isprati rastvorom natrijum-hipohlorida (1%), a zatim vodom;

- Sav korišćeni materijal treba odložiti na prethodno opisani način;
- U slučaju dodira leka sa kožom, zahvaćeno područje dobro oprati sapunom i vodom ili rastvorom natrijum-bikarbonata. Ipak, ne koristiti oštre četke, koje mogu uzrokovati oštećenje kože.
- U slučaju dodira leka sa okom/očima, podići kapak zahvaćenog oka i oko izdašno ispirati vodom najmanje 15 minuta. Posle ovog postupka neophodna je dodatna kontrola kod lekara.
- Uvek treba oprati ruke posle skidanja zaštitnih rukavica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.