

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FARMORUBICIN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Farmorubicin 10mg/φιαλίδιο, Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης

Farmorubicin 50mg/φιαλίδιο, Κόνις για ενέσιμο διάλυμα: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η υδροχλωρική επιρουβικίνη είναι ένας αντιμυτωτικός κυτταροστατικός παράγοντας. Χορηγούμενη μόνη της, σε χημειοθεραπευτικά σχήματα προκαλεί ύφεση σε ένα ευρύ φάσμα καρκίνων στο οποίο περιλαμβάνονται ο καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, του στομάχου, του παχέος εντέρου και του ορθού, τα σαρκώματα των μαλακών μορίων, τα λεμφώματα, οι λευχαιμίες και το πολλαπλούν μυέλωμα. Ως μονοθεραπεία σε υψηλές δόσεις δίδει θεραπευτικές ανταποκρίσεις στον καρκίνο του πνεύμονα. Με ενδοκυστική χορήγηση ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του *in situ* θηλώματος της ουροδόχου κύστεως και την πρόληψη της υποτροπής του χειρουργικά αφαιρεθέντος επιφανειακού καρκίνου αυτής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης

Η υδροχλωρική επιρουβικίνη είναι κυτταροτοξικός παράγοντας που χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση ή ενδοκυστικώς.

4.2.1 Ενδοφλέβια Χορήγηση

Η δοσολογία υπολογίζεται συνήθως με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Η συνολική δόση της υδροχλωρικής επιρουβικίνης 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 υδροχλωρική επιρουβικίνη χορηγείται επίσης και σε δόσεις υψηλότερες από τις συμβατικές).

Η ενδοφλέβια χορήγηση της υδροχλωρικής επιρουβικίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται η χορήγηση της υδροχλωρικής επιρουβικίνης σε σωλήνα ενδοφλέβιας έγχυσης ελεύθερης ροής (ισότονο φυσιολογικό ορό ή διάλυμα γλυκόζης 5%) για διάστημα 3 μέχρι 20 λεπτών, ανάλογα με τη δοσολογία και τον όγκο του διαλύματος έγχυσης. Σκοπός της τεχνικής αυτής είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης ή περιφλεβικής εξαγγείωσης που θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή κυτταρίτιδα, φυμαλλοποίηση και νέκρωση των ιστών. Δεν συνιστάται απευθείας ένεση λόγω του

κινδύνου εξαγγείωσης, που μπορεί να προκληθεί ακόμη και παρουσία επαρκούς εμφάνισης αίματος κατά την αναρρόφηση της σύριγγας.

Συμβατική δόση

Όταν η υδροχλωρική επιρουβική χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο σε ενήλικες είναι 60-120 mg/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 έως 4 εβδομάδες.

Υψηλές δόσεις

Η υδροχλωρική επιρουβική ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα σε υψηλές δόσεις ή στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του μαστού με υψηλές δόσεις σε μονοθεραπεία και σε συνδυασμένη θεραπεία πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τα ακόλουθα σχήματα:

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

Χαμηλότερες δόσεις (60-70 mg/m² για τα σχήματα συμβατικών δόσεων και 105-120 mg/m² για τα σχήματα υψηλών δόσεων) συνιστώνται σε ασθενείς των οποίων η λειτουργία του μυελού των οστών είναι ήδη επιβαρυνμένη, λόγω προηγούμενης χημειοθεραπείας, σε ηλικιωμένους ασθενείς ή επί παρουσίας νεοπλασματικής διήθησης του μυελού των οστών. Όταν η υδροχλωρική επιρουβική 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 υδροχλωρικής επιρουβικής που απεκκρίνεται από την οδό αυτή. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού > 5 mg/dL) η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται με χαμηλότερες δόσεις.

Δεδομένου ότι η κυριότερη οδός απέκκρισης της υδροχλωρικής επιρουβικής 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 στην παράγραφο 4.4.

4.2.2 Ενδοκυστική Χορήγηση

Για τη θεραπεία επιφανειακών όγκων της ουροδόχου κύστης, συνιστάται θεραπεία 8 εβδομαδιαίων ενσταλάξεων των 50 mg (σε 25-50 mL φυσιολογικό ορό). Σε περίπτωση τοπικής τοξικότητας (χημικής κυστίτιδας) συνιστάται μείωση της δοσολογίας σε 30 mg. Για τη θεραπεία καρκινωμάτων in-situ, ανάλογα με την ατομική ανοχή του ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 80 mg. Για την προφύλαξη υποτροπής διουρηθρικός αφαιρεθέντος επιφανειακού όγκου, μπορεί να χορηγηθούν 50 mg 4 φορές, από μία κάθε εβδομάδα και εν συνεχεία 11 φορές, από μία κάθε μήνα. Το διάλυμα πρέπει να παραμένει εντός της κύστης για διάστημα μίας ώρας, 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

δώδεκα ώρες πριν από την ενστάλαξη. Επίσης, ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να ουρεί μετά το τέλος της ενστάλαξης.

Η ενδοκυστική χορήγηση δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία διηθητικών όγκων που έχουν διεισδύσει το μυϊκό χιτώνα των τοιχωμάτων της ουροδόχου κύστης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην επιουβική ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρακενοδιόνες.

Οι καταστάσεις κατά τις οποίες οι ασθενείς δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με ενδοφλέβια επιουβική περιλαμβάνουν:

- Γαλουχία

Ενδοφλέβια χρήση:

- εμμένουσα μυελοκαταστολή
- σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- σοβαρή ανεπάρκεια του μυοκαρδίου
- πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- σοβαρές αρρυθμίες
- προηγούμενη θεραπεία με υδροχλωρική επιουβική και/ή άλλες ανθρακυκλίνες και ανθρακενοδιόνες στις μέγιστες αθροιστικές δόσεις (βλέπε παράγραφο 4.4)
- ασθενείς με οξείες συστηματικές λοιμώξεις
- ασταθής στηθάγχη
- μυοκαρδιοπάθεια

Ενδοκυστική χρήση:

- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης
- αιματουρία
- επιθετικοί όγκοι που έχουν διαπεράσει το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης
- προβλήματα καθετηριασμού

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η επιουβική πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικών γιατρών με εμπειρία στη χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ανακάμψει από οξείες τοξικότητες προηγούμενης κυτταροτοξικής θεραπείας (όπως στοματίτιδα, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και γενικευμένες λοιμώξεις) πριν την έναρξη της θεραπείας με επιουβική.

Η σοβαρότητα της ουδετεροπενίας και στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας μπορεί να αυξηθεί όσο η θεραπεία με υψηλές δόσεις υδροχλωρικής επιουβικής (π.χ. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ κάθε 3 έως 4 εβδομάδες) προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε συμβατικές δόσεις ($< 90 \text{ mg/m}^2$ κάθε 3 έως 4 εβδομάδες). Θεραπεία με υψηλές δόσεις υδροχλωρικής επιουβικής απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή για πιθανές κλινικές επιπλοκές, λόγω σοβαρής μυελοκαταστολής.

Καρδιακή Λειτουργία: Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί έναν κίνδυνο που είναι πιθανόν να προκληθεί από τη θεραπεία με ανθρακυκλίνες που μπορεί να εκδηλωθεί με πρήξιμο (δηλ. οξεία) ή όψιμα (δηλ. καθυστερημένα) συμβλήματα.

Πρώιμα (δηλ. Οξεία) Συμβάματα: Η πρώιμη καρδιοτοξικότητα της επιρουβικίνης συνίσταται κυρίως από φλεβοκομβική ταχυκαρδία και/ή ανωμαλίες του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), όπως μη ειδικές μεταβολές του κύματος ST-T. Έχουν επίσης αναφερθεί ταχυαρρυθμίες, περιλαμβανομένων των έκτακτων κοιλιακών συστολών και της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της βραδυκαρδίας καθώς και του κολποκοιλιακού και σκελικού αποκλεισμού. Οι δράσεις αυτές συνήθως δεν προβλέπουν επακόλουθη ανάπτυξη όψιμης καρδιοτοξικότητας, σπάνια είναι κλινικής σημασίας και γενικά δεν αποτελούν αιτία διακοπής της θεραπείας με επιρουβικίνη.

Όψιμα (δηλ. Καθυστερημένα) Συμβάματα: Όψιμη καρδιοτοξικότητα εμφανίζεται συνήθως με καθυστέρηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιρουβικίνη ή εντός 2 έως 3 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, ωστόσο, ακόμη πιο όψιμα συμβάματα έχουν αναφερθεί (αρκετούς μήνες έως χρόνια) μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Όψιμη καρδιομυοπάθεια εκδηλώνεται με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) και/ή με σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) όπως δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, εξαρτώμενο οίδημα, καρδιομεγαλία, ηπατομεγαλία, ολιγουρία, ασκίτη, υπερζωκοτική συλλογή και καλπαστικό ρυθμό. Η απειλητική για τη ζωή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) είναι η πλέον σοβαρή μορφή, επαγόμενης από ανθρακυκλίνες καρδιομυοπάθειας, και αντιπροσωπεύει την αθροιστική δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου.

Ο κίνδυνος εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) αυξάνεται γρήγορα όταν οι αθροιστικές δόσεις της υδροχλωρικής επιρουβικίνης υπερβαίνουν τα 900 mg/m². Η υπέρβαση αυτής της αθροιστικής δόσης θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, Κλινικές Μελέτες).

Η καρδιακή λειτουργία πρέπει να αξιολογηθεί πριν οι ασθενείς υποβληθούν σε θεραπεία με επιρουβικίνη και πρέπει να παρακολουθείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πρόκλησης σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας. Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με τακτική παρακολούθηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άμεση διακοπή της επιρουβικίνης με το πρώτο σημείο δυσλειτουργίας. Η κατάλληλη ποσοτική μέθοδος για την επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (αξιολόγηση του LVEF), περιλαμβάνει διερευνητικό σπινθηρογράφημα πολλαπλών θυρών (MUGA scan) ή ηχοκαρδιογράφημα (ECHO). Συνιστάται μία αρχική αξιολόγηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και είτε με Διερευνητικό σπινθηρογράφημα πολλαπλών θυρών (MUGA scan) είτε με ηχοκαρδιογράφημα (ECHO), ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αυξημένη καρδιοτοξικότητα. Η αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πρέπει να επαναλαμβάνεται με Διερευνητικό σπινθηρογράφημα πολλαπλών θυρών (MUGA scan) ή με ηχοκαρδιογράφημα (ECHO) ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερη αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης. Η τεχνική που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση πρέπει να είναι ίδια καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Δεδομένου του κινδύνου καρδιομυοπάθειας, η υπέρβαση αθροιστικής δόσης 900 mg/m² υδροχλωρικής επιρουβικίνης, πρέπει να γίνεται μόνο με ιδιαίτερη προσοχή.

Οι παράγοντες κινδύνου καρδιοτοξικότητας περιλαμβάνουν ενεργή ή μη καρδιαγγειακή νόσο, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου/περικαρδίου, προηγούμενη θεραπεία με άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρακενοδιόνες, ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων ικανών να καταστέλλουν την καρδιακή συσταλτικότητα ή καρδιοτοξικών φαρμάκων (π.χ. τραστουζουμάμπη) (βλέπε παράγραφο 4.5), με αυξημένο κίνδυνο στους ηλικιωμένους.

Καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας II-IV κατά την Καρδιολογική Εταιρία Νέας Υόρκης-NYHA) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τραστουζουμάμπη, μόνη ή σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνες, όπως η επιρουβικίνη. Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει συσχετιστεί με θάνατο.

Η τραστουζουμάμπη και οι ανθρακυκλίνες, όπως η επιρουβικίνη, δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επί του παρόντος σε συνδυασμό, εκτός σε περίπτωση καλά ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής με παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας. Ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει ανθρακυκλίνες διατρέχουν επίσης κίνδυνο εμφάνισης καρδιοτοξικότητας με τη θεραπεία με τραστουζουμάμπη,

παρόλο που ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος σε σχέση με την ταυτόχρονη χρήση τραστουζουμάμπης και ανθρακυκλινών.

Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της τραστουζουμάμπης είναι περίπου 4-5 εβδομάδες, η τραστουζουμάμπη μπορεί να παραμείνει στην κυκλοφορία έως και 20-25 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με τραστουζουμάμπη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες, όπως είναι η επιρουβικίνη, μετά τη διακοπή της τραστουζουμάμπης μπορεί ενδεχομένως να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας. Εάν είναι δυνατό, οι ιατροί θα πρέπει να αποφεύγουν τη βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνες θεραπεία έως και 25 εβδομάδες μετά τη διακοπή της τραστουζουμάμπης. Εάν χρησιμοποιούνται ανθρακυκλίνες, όπως η επιρουβικίνη, η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Εάν αναπτυχθεί συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια θεραπείας με τραστουζουμάμπη μετά από θεραπεία με επιρουβικίνη, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με τη συμβατική φαρμακευτική αγωγή για το σκοπό αυτό.

Η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας πρέπει να είναι ιδιαίτερα αυστηρή σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές αθροιστικές δόσεις και σε αυτούς που έχουν παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, μπορεί να παρουσιαστεί καρδιοτοξικότητα με τη λήψη επιρουβικίνης σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ή όχι.

Η τοξικότητα της επιρουβικίνης και των άλλων ανθρακυκλινών ή ανθρακενοδιονών είναι πιθανό να είναι αθροιστική.

Αιματολογική Τοξικότητα

Όπως με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, η επιρουβικίνη μπορεί να προκαλέσει μυελοκαταστολή. Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της αιματολογικής κατάστασης πριν και κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας με επιρουβικίνη, συμπεριλαμβανομένου του τύπου και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων.

Μία δοσοεξαρτώμενη αναστρέψιμη λευκοπενία και/ή κοκκιοκυτταροπενία (ουδετεροπενία) είναι η κυρίαρχη εκδήλωση της αιματολογικής τοξικότητας της επιρουβικίνης και είναι η πλέον συχνή οξεία δοσοπεριοριστική τοξικότητα αυτού του φαρμάκου. Η λευκοπενία και η ουδετεροπενία είναι συνήθως πιο σοβαρές με αγωγή υψηλών δόσεων φθάνοντας στις περισσότερες περιπτώσεις στο ναδίρ μεταξύ της 10ης και της 14ης ημέρας μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο, αυτό είναι συνήθως παροδικό, με τα λευκά αιμοσφαίρια/ουδετερόφιλα να επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές κατά την 21^η μέρα. Μπορεί επίσης να παρουσιαστούν θρομβοπενία και αναιμία. Οι κλινικές επιπτώσεις της σοβαρής μυελοκαταστολής περιλαμβάνουν πυρετό, λοίμωξη, σήψη/σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, αιμορραγία, υποξία των ιστών ή θάνατο.

Δευτεροπαθής Λευχαιμία

Δευτεροπαθής λευχαιμία με ή χωρίς προλευχαιμική φάση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ανθρακυκλίνες συμπεριλαμβανομένης της επιρουβικίνης. Η δευτεροπαθής λευχαιμία είναι περισσότερο συχνή όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία όταν οι ασθενείς είναι βαρέως προθεραπευμένοι με κυτταροτοξικά φάρμακα ή όταν οι δόσεις των ανθρακυκλινών έχουν αυξηθεί κλινικώς. Αυτές οι λευχαιμίες μπορεί να έχουν λανθάνουσα περίοδο 1 έως 3 έτη (βλέπε παράγραφο **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, Κλινικές Μελέτες**).

Γαστρεντερικό

Η επιρουβικίνη προκαλεί έμετο. Βλεννογονίτιδα/στοματίτιδα εμφανίζεται γενικά σύντομα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και, αν είναι σοβαρή, μπορεί να εξελιχθεί εντός ολίγων ημερών σε εξελκώσεις βλεννογόνου. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν από αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια μέχρι την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας.

Ηπατική Λειτουργία

Η κυριότερη οδός αποβολής της επιρουβικίνης είναι το ηπατοχολικό σύστημα. Τα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης ορού και τα επίπεδα της AST πρέπει να αξιολογούνται πριν και κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με επιρουβικήνη. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης ή AST μπορεί να αποβάλουν πιο αργά το φάρμακο με επακόλουθη αύξηση της συνολικής τοξικότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις (βλέπε παραγράφους **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** και **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Φαρμακοκινητική σε Ειδικούς Πληθυσμούς**). Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν επιρουβικήνη (βλέπε παράγραφο **4.3 Αντενδείξεις**). 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%

Νεφρική λειτουργία

Η κρεατινίνη ορού πρέπει να αξιολογείται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η προσαρμογή της δοσολογίας είναι απαραίτητη σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού >5 mg/dL (βλέπε παράγραφο **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**).

Επίδραση στη Θέση της Ένεσης

Μπορεί να προκληθεί φλεβοσκλήρυνση από ένεση σε μικρό αγγείο ή από προηγούμενες ενέσεις στην ίδια φλέβα. Ο κίνδυνος για φλεβίτιδα/θρομβοφλεβίτιδα στη θέση της ένεσης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί αν ακολουθηθεί η διαδικασία χορήγησης που συνιστάται (βλέπε παράγραφο **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**).

Εξαγγείωση

Η εξαγγείωση της επιρουβικής κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας ένεσης μπορεί να προκαλέσει τοπικό πόνο, σοβαρές αλλοιώσεις στους ιστούς (φυσσαλιδοποίηση, σοβαρή κυτταρίτιδα) και νέκρωση. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης της επιρουβικής, η έγχυση του φαρμάκου θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Η ανεπιθύμητη ενέργεια της εξαγγείωσης των ανθρακυκλικών μπορεί να προληφθεί ή να μειωθεί με την άμεση χρήση συγκεκριμένης θεραπείας π.χ. δεξραζοξάνη (παρακαλώ ανατρέξτε στις σχετικές οδηγίες χρήσης). Ο πόνος του ασθενούς μπορεί να ανακουφισθεί ψύχοντας την περιοχή και διατηρώντας την κρύα, με χρήση υαλουρονικού οξέος και DMSO. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της περιόδου που ακολουθεί, καθώς η νέκρωση μπορεί να συμβεί αρκετές εβδομάδες μετά την εξαγγείωση, πρέπει να ληφθεί η συμβουλή ενός πλαστικού χειρουργού για πιθανή εκτομή.

Άλλα

Όπως και με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, θρομβοφλεβίτιδα και θρομβοεμβολικά φαινόμενα περιλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρα) έχουν αναφερθεί συγγυρικά με τη χρήση της επιρουβικής.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Η επιρουβική μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία, ως αποτέλεσμα εκτεταμένου καταβολισμού πουρίνης που συνοδεύει την από το φάρμακο προκληθείσα ταχεία λύση νεοπλασματικών κυττάρων (σύνδρομο λύσης του όγκου). Τα επίπεδα αίματος του ουρικού οξέος, του καλίου, του φωσφορικού ασβεστίου και της κρεατινίνης πρέπει να αξιολογούνται μετά την αρχική θεραπεία. Η ενυδάτωση, η αλκαλοποίηση των ούρων και η προφύλαξη με αλλοπουρινόλη με σκοπό την αποτροπή της υπερουριχαιμίας μπορούν να ελαχιστοποιήσουν πιθανές επιπλοκές του συνδρόμου λύσης του όγκου.

Ανοσοκατασταλτικές Επιδράσεις/Αυξημένη Ευαισθησία σε Λοιμώξεις

Η χορήγηση εμβολίων ζώντων ή ζώντων-εξασθενημένων μικροοργανισμών σε ανοσοκατεσταλμένους από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ασθενείς περιλαμβανομένης της

επιρουβικής, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο εμβολιασμός με εμβόλιο ζωντανού μικροοργανισμού πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν επιρουβική. Μπορεί να χορηγηθούν εμβόλια νεκρών ή αδρανοποιημένων μικροοργανισμών. Ωστόσο η ανταπόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

Αναπαραγωγικό σύστημα

Η επιρουβική μπορεί να προκαλέσει γονοτοξικότητα. Άνδρες και γυναίκες σε θεραπεία με επιρουβική πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα. Οι ασθενείς που επιθυμούν να κάνουν παιδιά μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, πρέπει να συμβουλευούνται να λάβουν γενετική συμβουλευτική, εάν αυτό κριθεί κατάλληλο και υπάρχει η δυνατότητα.

Επιπρόσθετες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις για Άλλες Οδούς Χορήγησης

Ενδοκυστική οδός: Η χορήγηση της επιρουβικής μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα χημικής κυστίτιδας (όπως δυσουρία, πολουρία, νυκτουρία, στραγγουρία (επώδυνη και περιορισμένη ούρηση), αιματουρία, ενόχληση ουροδόχου κύστης, νέκρωση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης), σύσπαση της ουροδόχου κύστης. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για προβλήματα καθετηριασμού (π.χ. απόφραξη ουρήθρας λόγω εκτεταμένων ενδοκυστικών όγκων).

Ενδοαρτηριακή οδός: Η ενδοαρτηριακή χορήγηση της επιρουβικής (transcatheter αρτηριακός εμβολιασμός για τις εντοπισμένες ή γενικευμένες θεραπείες πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου ή για ηπατικές μεταστάσεις) ίσως προκαλέσει (συμπληρωματικά στη συστηματική τοξικότητα ποσοτικά παρόμοια με αυτή που παρατηρείται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της επιρουβικής) εντοπισμένα ή γενικευμένα περιστατικά που συμπεριλαμβάνουν γαστρο-δωδεκαδακτυλικό έλκος (πιθανό λόγω της παλινδρόμησης των φαρμακευτικών ουσιών στη γαστρική αρτηρία) και στένωση των χοληφόρων πόρων λόγω της σκληρωτικής χολαγγειίτιδας που προκαλείται από το φάρμακο. Αυτή η οδός χορήγησης μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη νέκρωση του αιματούμενου ιστού.

Έκδοχα

Η υδροχλωρική επιρουβική, κόνις για ενέσιμο διάλυμα, περιέχει methyl parahydroxybenzoate. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (που μπορεί να εμφανιστούν μετά τη θεραπεία) και σε σπάνιες περιπτώσεις, αναπνευστικές δυσκολίες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η επιρουβική χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα. Αθροιστική τοξικότητα μπορεί να προκληθεί, ειδικά όσον αφορά τις επιδράσεις στον μυελό/αιματολογικό σύστημα και γαστρεντερικό σωλήνα (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η χρήση της επιρουβικής σε θεραπεία συνδυασμού με άλλα ενδεχομένως καρδιοτοξικά κυτταροστατικά φάρμακα, 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 επιρουβική 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 επιρουβικής (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Οι ανθρακυκλίνες, συμπεριλαμβανομένης και της επιρουβικής, δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες, εκτός και αν η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς παρακολουθείται στενά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες έπειτα από διακοπή της θεραπείας με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες, ειδικά με εκείνους με μακρά ημίσεια ζωής, όπως η τρασουζουμάμπη, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιοτοξικότητας. Η ημίσεια ζωή της τρασουζουμάμπης είναι περίπου 28,5 ημέρες και μπορεί να παραμένει στην κυκλοφορία για διάστημα έως και 24 εβδομάδες. Επομένως, οι γιατροί θα πρέπει να αποφεύγουν θεραπεία με ανθρακυκλίνες για διάστημα έως και 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή της

τραστουζουμάμπης, όπου είναι δυνατόν. Εάν οι ανθρακυκλίνες χρησιμοποιηθούν πριν από το χρόνο αυτό, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας.

Ο εμβολιασμός με ένα εμβόλιο ζωντανού μικροοργανισμού πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν επιρουβικήνη. Μπορεί να χορηγηθούν εμβόλια νεκρών ή αδρανοποιημένων μικροοργανισμών. Ωστόσο η ανταπόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

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

Όταν η πακλιταξέλη χορηγείται πριν από την επιρουβικήνη, μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της αμετάβλητης επιρουβικής και των μεταβολιτών της, οι τελευταίοι δεν είναι ωστόσο ούτε τοξικοί ούτε ενεργοί. Η ταυτόχρονη χορήγηση πακλιταξέλης ή ντοσεταξέλης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της επιρουβικής, όταν η επιρουβικήνη χορηγήθηκε πριν την ταξάνη.

Ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί, εάν τα φάρμακα χορηγούνται με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 24 ωρών. Δηλαδή η έγχυση της επιρουβικής και της πακλιταξέλης πρέπει να πραγματοποιείται με ένα διάλειμμα 24 ωρών μεταξύ των 2 παραγόντων.

Η δεξβεραπαμίνη μπορεί να αλλάξει τη φαρμακοκινητική της επιρουβικής και πιθανώς να αυξήσει τις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις της.

Μία μελέτη κατέδειξε ότι η ντοσεταξέλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των μεταβολιτών της επιρουβικής, όταν χορηγείται αμέσως μετά την επιρουβικήνη.

Η κινινίνη μπορεί να επιταχύνει την αρχική κατανομή της επιρουβικής από το αίμα στους ιστούς και μπορεί να έχει επίδραση στην κατανομή της επιρουβικής στα ερυθροκύτταρα.

Η συγχορήγηση της ιντερφερόνης α2b μπορεί να προκαλέσει μείωση τόσο στον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής όσο και στην τελική κάθαρση της επιρουβικής.

Η πιθανότητα σημαντικής διαταραχής της αιμοποίησης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπεία με αγωγές που επηρεάζουν το μυελό των οστών (δηλ. κυτταροστατικοί παράγοντες, σουλφοναμίδη, χλωραμφενικόλη, διφαινυλντοΐνη, παράγωγα της αμινοπυριδίνης, αντιρετροϊκοί παράγοντες).

Αύξηση της μυελοκαταστολής μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού ανθρακυκλίνης και δεξαζοξάνης.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

(Βλέπε παράγραφο 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια)

Διαταραχή της Γονιμότητας

Η επιρουβικήνη μπορεί να προκαλέσει χρωμοσομική βλάβη στα ανθρώπινα σπερματοζωάρια. Οι άντρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με επιρουβικήνη πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης, και εάν κριθεί κατάλληλο και υπάρχει η δυνατότητα, να ζητήσουν συμβουλές για διατήρηση του σπέρματος λόγω της πιθανότητας προκαλούμενης από τη θεραπεία μη αναστρέψιμης στειρότητας.

Η επιρουβικήνη μπορεί να προκαλέσει αμηνόρροια ή πρόωρη εμμηνόπαυση σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Κύηση

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.

Πειραματικά δεδομένα σε ζώα παρέχουν ενδείξεις για το ότι η επιρουβικήνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, όταν χορηγείται σε εγκυμονούσες. Εάν η επιρουβικήνη χρησιμοποιείται κατά τη

διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αυτό το φάρμακο, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν υπάρχουν μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Η επιρουβικίνη πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η επιρουβικίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και άλλων ανθρακυκλινών, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα και λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων της επιρουβικίνης σε βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό προτού λάβουν αυτό το φάρμακο.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση της επιρουβικίνης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά.

Ωστόσο, η επιρουβικίνη μπορεί να προκαλέσει επεισόδια ναυτίας και έμετου, τα οποία προσωρινά μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της ικανότητας οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με επιρουβικίνη, με τις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $\leq 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Περισσότερο από 10% των ασθενών σε θεραπεία αναμένεται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μυελοκαταστολή, γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ανορεξία, αλωπεκία, λοίμωξη.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη
	Μη γνωστές	Σηπτική καταπληξία, σηναιμία, πνευμονία
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Σπάνιες	Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, οξεία μυελογενής λευχαιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μυελοκαταστολή (λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία και ουδετεροπενία, αναιμία και εμπύρετη ουδετεροπενία)
	Όχι συχνές	Θρομβοπενία
	Μη γνωστές	Αιμορραγία και υποξία ιστού ως αποτέλεσμα μυελοκαταστολής
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του	Συχνές	Ανορεξία, αφυδάτωση

μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες	Υπερουριχαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπάνιες	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστές	Επιπεφυκίτιδα, κερατίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, (δύσπνοια, οίδημα, ηπατομεγαλία, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα, υπεζωκοτική συλλογή, καρδιαστικός ρυθμός), καρδιοτοξικότητα (π.χ. ECK ανωμαλίες, αρρυθμίες, καρδιομυοπάθεια), κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σκελικός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Εξάψεις
	Όχι συχνές	Φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα
	Μη γνωστές	Καταπληξία, θρομβοεμβολή, συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής εμβολής
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Βλεννογονίτιδα, οισοφαγίτιδα, στοματίτιδα, έμετος, διάρροια, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Αλωπεκία
	Σπάνιες	Κνίδωση
	Μη γνωστές	Εντοπισμένη τοξικότητα, εξάνθημα, κνησμός, δερματικές αλλαγές, ερύθημα, εξάψεις, υπέρχρωση δέρματος και ονύχων, φωτοευαισθησία, υπερευαισθησία σε δέρμα που έχει υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (radiation-recall reaction)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Ερυθρός χρωματισμός ούρων για 1 έως 2 ημέρες μετά τη χορήγηση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σπάνιες	Αμηνόρροια, αζωοσπερμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού	Συχνές	Ερύθημα στη θέση έγχυσης
	Σπάνιες	Αίσθημα κακουχίας,

χορήγησης		εξασθένιση, πυρετός, ρίγη
	Μη γνωστές	Φλεβοσκλήρυνση, τοπικό άλγος, σοβαρή κυτταρίτιδα, νέκρωση ιστών μετά από ακούσια παραφλεβική ένεση
Παρακλινικές εξετάσεις	Σπάνιες	Μεταβολές στα επίπεδα τρανσαμινασών
	Μη γνωστές	Ασυμπτωματική ελάττωση του κλάσματος εξωθήσεως αριστερής κοιλίας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Έχει παρατηρηθεί χημική κυστίτιδα, κάποιες φορές αιμορραγική, κατόπιν ενδοκυστικής χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4)

Ενδοκυστική χορήγηση:

Καθώς μία μικρή μόνο ποσότητα δραστικού συστατικού επαναπορροφάται μετά την ενδοκυστική ενστάλαξη, σοβαρές συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις όπως επίσης και αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Έχουν συχνά αναφερθεί εντοπισμένες αντιδράσεις όπως αίσθημα καύσου, συχνουρία και πολουρία. Έχουν αναφερθεί περιστασιακή βακτηριακή ή χημική κυστίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως αναστρέψιμες.

Μυελοτοξικότητα/Αιματολογική τοξικότητα: Η δοσοεξαρτώμενη, αναστρέψιμη λευκοπενία και/ή κοκκιοκυτταροπενία (ουδετεροπενία) αποτελεί την κυριότερη εκδήλωση της μυελοτοξικότητας/αιματολογικής τοξικότητας της επιρουβικίνης 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 επιρουβικίνη 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.

Δευτερογενής λευχαιμία

Η εμφάνιση δευτερογενούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, με ή χωρίς προ-λευχαιμική φάση, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με ανθρακυκλίνες (συμπεριλαμβανομένης της επιρουβικίνης). Η δευτερογενής λευχαιμία εμφανίζεται συχνότερα, όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες, που έχουν καταστροφική δράση στο DNA, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, όταν οι ασθενείς έχουν λάβει προηγουμένως κυταρροτοξικά φάρμακα, ή όταν η δοσολογία των ανθρακυκλινών αυξάνεται κλιμακωτά. 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 όψιμες εκδηλώσεις. Η πρώιμη καρδιοτοξικότητα της επιρουβικίνης 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 αποκλεισμός του κολποκοιλιακού δεματίου του His και ασυμπτωματική πτώση στο κλάσμα εξώθησης. Με εξαίρεση τις επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες, οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες δεν αποτελούν συνήθως ένδειξη μεταγενέστερης ανάπτυξης όψιμης καρδιοτοξικότητας, σπάνια είναι κλινικής σημασίας και σε γενικές γραμμές δεν θεωρούνται ένδειξη για τη διακοπή της θεραπείας με επιρουβικίνη. Η όψιμη καρδιοτοξικότητα χαρακτηρίζεται από

μυοκαρδιοπάθεια η οποία εκδηλώνεται κλινικά με συμπτώματα/ενδείξεις κοιλιακής δυσλειτουργίας/συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [όπως δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, κατωφερές οίδημα (π.χ. στα σφυρά), ηπατομεγαλία, ασκίτη, πλευρίτιδα, καλπαστικό ρυθμό]. Η τοξικότητα αυτή φαίνεται να εξαρτάται από την αθροιστική δόση της επιρουβικίνης και αντιπροσωπεύει την *αθροιστική* δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου. Σε έναν αριθμό μελετών αξιολογήθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης αποφρακτικής καρδιακής νόσου, σε απουσία άλλων καρδιακών παραγόντων κινδύνου, αυξάνεται απότομα όταν η αθροιστική δόση της υδροχλωρικής επιρουβικίνης φθάσει τα 900 mg/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 όψιμη καρδιοτοξικότητα αναπτύσσεται κυρίως κατά τη διάρκεια της αγωγής με επιρουβικίνη και μέχρι και δυο-τρεις μήνες μετά, ωστόσο έχουν αναφερθεί και απώτερα 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 παράγραφο 4.4). Έχει αναφερθεί επίσης και περικαρδιακή έκχυση.

Γαστρεντερική Τοξικότητα: Βλεννογονίτιδα (κυρίως στοματίτιδα, λιγότερο συχνά οισοφαγίτιδα) μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με επιρουβικίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της βλεννογονίτιδας περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα καύσου, διαβρώσεις-εξελκώσεις, αιμορραγία και λοιμώξεις. Η στοματίτιδα εμφανίζεται γενικά σχεδόν αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και, σε περίπτωση που είναι σοβαρή, μπορεί να προχωρήσει μέσα σε διάστημα ημερών σε εξελκώσεις του βλεννογόνου. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς ανανήπτουν από αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια μέχρι την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ναυτία, έμετος και, κατά καιρούς, διάρροια και κοιλιακό άλγος. Ο έντονος έμετος και η διάρροια μπορούν να προκαλέσουν αφυδάτωση. Η ναυτία και ο έμετος μπορούν να αποτραπούν ή να μειωθούν σε ένταση με τη χορήγηση κατάλληλης αντιεμετικής αγωγής. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί υπέρχρωση του στοματικού 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 δύο-τριών μηνών μετά το πέρας της αγωγής. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν ερύθημα, εξάνθειες, υπέρχρωση 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 επιρουβικίνη. Οι ενδείξεις/συμπτώματα των αντιδράσεων αυτών μπορεί να ποικίλουν από δερματικό εξάνθημα και κνησμό μέχρι πυρετό, ρίγη και καταπληξία.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης: Η ερυθματώδης 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 στην παράγραφο 4.4. Μπορεί επίσης να προκληθεί φλεβοσκλήρυνση, ειδικά όταν η επιρουβικίνη εγχύεται κατ' επανάληψη σε μικρή φλέβα.

Στην περίπτωση περιφλεβικής εξαγγείωσης του φαρμάκου, παρατηρείται τοπικό άλγος, σοβαρή κυτταρίτιδα και νέκρωση ιστών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Άλλες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν επιπεφυκίτιδα, κερατίτιδα, ανορεξία, λοιμώξεις, αδιαθεσία/κόπωση και υπερουριχαιμία, που μπορεί να εμφανισθεί σαν επακόλουθο του εκτεταμένου καταβολισμού των πουρινών 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. Πιθανόν να εμφανιστεί ερυθρός χρωματισμός των ούρων 1-2 ημέρες μετά τη χορήγηση.

Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αμηνόρροια και η αγωγή με επιρροβική μπορεί να προκαλέσει αζωοσπερμία.

Μεταβολές στα επίπεδα των τρανσαμινασών μπορεί επίσης να παρατηρηθούν. Η χορήγηση της επιρροβικής από την ενδοκυτική οδό μπορεί να προκαλέσει χημική κυστίτιδα και συστολή της ουροδόχου κύστης.

Έχει αναφερθεί ότι η άμεση χορήγηση της επιρροβικής (ή αγωγών που περιέχουν επιρροβική) και λιπιδόλης 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.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία υπερδοσολογία με επιρροβική θα έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή μυελοκαταστολή (κυρίως λευκοπενία και θρομβοπενία), γαστρεντερικές τοξικές επιδράσεις (κυρίως βλενογονίτιδα) και οξείες καρδιακές επιπλοκές. Λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί με ανθρακυκλίνες αρκετούς μήνες έως χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη χρήση). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεχτικά. Εάν εμφανιστούν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, οι ασθενείς πρέπει να θεραπευτούν σύμφωνα με τις καθιερωμένες οδηγίες.

Θεραπεία:

Συμπτωματική. Η επιρροβική δεν μπορεί να απομακρυνθεί με διύλιση.

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 νοσηλεία σε απομόνωση. Όσιμη καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε με τις ανθρακυκλίνες μέχρι και 6 μήνες μετά την υπερδοσολογία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: L01 DB03

Αν και είναι γνωστό ότι οι ανθρακυκλίνες μπορούν να παρέμβουν σε ορισμένες βιοχημικές και βιολογικές λειτουργίες εντός των ευκαρυωτικών κυττάρων, οι ακριβείς μηχανισμοί των κυτταροτοξικών και αντιπολλαπλασιαστικών ιδιοτήτων της επιρροβικής δεν έχουν διευκρινισθεί ακόμη πλήρως. Οι μελέτες σε κυτταρικές καλλιέργειες έχουν δείξει ταχεία κυτταρική διεύθυνση, με εντοπισμό του φαρμάκου κυρίως στον πυρήνα. Σε μοριακό επίπεδο, η επιρροβική μπορεί να

σχηματίζει σύμπλοκο με το DNA με ενδοπαρεμβολή των επίπεδων δακτυλίων της ανάμεσα στα ζεύγη βάσεων νουκλεοτιδίων, με επακόλουθη αναστολή της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων (DNA και RNA) και των πρωτεϊνών. Επιπλέον, η ενδοπαρεμβολή αυτή μπορεί να προκαλέσει διαχωρισμό του DNA από την τοποϊσομεράση II, προκαλώντας σοβαρές διαταραχές στην τριτοταγή δομή του DNA. Όπως παρατηρείται για την δοξορουβικίνη, και η επιρουβικίνη επίσης μπορεί να εμπλέκεται σε αντιδράσεις οξειδωσης/αναγωγής με παραγωγή πολύ δραστικών και πολύ τοξικών ελευθέρων ριζών. Η κυτταροτοξική δράση της δοξορουβικίνης, μπορεί να προκαλείται από οποιονδήποτε από τους πιο πάνω αναφερόμενους μηχανισμούς, και μπορεί να υπάρχουν και άλλοι. Έχει αποδειχθεί ότι η επιρουβικίνη 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 παχέος εντέρου τύπου 38. Έχει επίσης επιδείξει δραστικότητα σε ανθρώπινους καρκίνους που μεταμοσχεύθηκαν σε ποντίκια που είχαν υποστεί θυμεκτομή (μελάνωμα, καρκίνος μαστού, πνεύμονα, προστάτη, ωοθηκών).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η επιρουβικίνη δεν απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Δεδομένου ότι το φάρμακο είναι εξαιρετικά ερεθιστικό στους ιστούς, πρέπει να χορηγείται από την ενδοφλέβια οδό. Η ενδοκυστική χορήγηση έχει αποδειχθεί εφικτή. Μετά από αυτήν την οδό χορήγησης, η δίοδος της επιρουβικίνης στην συστηματική κυκλοφορία είναι ελάχιστη.

Κατανομή: Μετά την ενδοφλέβια χορήγησή της, η επιρουβικίνη κατανέμεται ταχέως και σε μεγάλο βαθμό στα εξωαγγειακά διαμερίσματα, όπως φαίνεται από τον πολύ βραχύ χρόνο ημιζωής κατανομής και από τον όγκο κατανομής σε κατάσταση ισορροπίας που υπερβαίνει τα 40 L/kg. Ωστόσο, παρά τον ευρύ όγκο κατανομής της, η επιρουβικίνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε ανιχνεύσιμες ποσότητες.

Μεταβολισμός: Η επιρουβικίνη μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό, κυρίως από το ήπαρ. Οι κυριότεροι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί είναι η epirubicinol (13-OH επιρουβικίνη), που εμφανίζει ορισμένο βαθμό κυτταροστατικής δράσης, και τα γλυκουρονίδια της επιρουβικίνης και της epirubicinol. Τα επίπεδα στο πλάσμα του κυριότερου μεταβολίτη, της epirubicinol, είναι χαμηλότερα από εκείνα του αμετάβλητου φαρμάκου. Από μεταβολικής άποψης, η 4-O-γλυκουρονιδίωση ξεχωρίζει την επιρουβικίνη από την δοξορουβικίνη και μπορεί να ευθύνεται για τη μειωμένη τοξικότητά της.

Αποβολή: Σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα της υδροχλωρικής επιρουβικίνης στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 60 - 150 mg/m² ακολουθούν τριεκθετικό μειούμενο πρότυπο, με βραδεία τελική φάση (t 1/2γ) 30 μέχρι 40 ωρών. Οι δόσεις αυτές βρίσκονται μέσα στα όρια της φαρμακοκινητικής γραμμικότητας. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της epirubicinol είναι όμοιος με εκείνον της επιρουβικίνης. Η κάθαρση από το πλάσμα κυμαίνεται από 0,9 μέχρι 1,4 λίτρα/λεπτό. Η επιρουβικίνη αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ: περίπου το 38% της χορηγηθείσης δόσης ανακτάται σε χολή 24 ωρών σε μορφή επιρουβικίνης (περίπου 19%), epirubicinol και άλλων μεταβολιτών. Στο ίδιο χρονικό διάστημα, μόνον το 9 μέχρι 12% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα σαν αμετάβλητο φάρμακο ή μεταβολίτες. Μετά από 72 ώρες, οι αριθμοί είναι περίπου 43% στη χολή και περίπου 16% στα ούρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η LD₅₀ επιρουβικίνης ήταν 29,3 και 14,2 mg/kg για ποντίκια και αρουραίους, αντίστοιχα και περίπου 2,0 mg/kg για σκύλους. Τα κυριότερα όργανα στόχος μετά από εφάπαξ δόση ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα και, ειδικά στους σκύλους, ο γαστρεντερικός σωλήνας. Τα τοξικά αποτελέσματα μετά από επανειλημμένη χορήγηση της επιρουβικίνης διερευνήθηκαν σε αρουραίους, σε κουνέλια και σε σκύλους. Τα κυριότερα όργανα στόχος στα πειραματόζωα αυτά ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, τα νεφρά, το ήπαρ και τα γεννητικά όργανα.

σε αρσενικά και θηλυκά ζώα. Όσον αφορά την καρδιά, από τις μελέτες υποξείας τοξικότητας και καρδιοτοξικότητας αποδείχθηκε ότι η επιρουβικήνη είναι καρδιοτοξική σε όλα τα είδη πειραματόζωων που μελετήθηκαν. Η επιρουβικήνη, όμοια με τις άλλες ανθρακυκλίνες και κυτταροτοξικά φάρμακα, βρέθηκε καρκινογόνος σε αρουραίους. Η επιρουβικήνη βρέθηκε γονιδοτοξική στις περισσότερες από τις *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασίες που διεξάχθηκαν, τοξική στα γεννητικά όργανα, και εμβρυοτοξική σε αρουραίους. Καμία παραμόρφωση δεν παρατηρήθηκε στους αρουραίους και στα κουνέλια. Ωστόσο, η επιρουβικήνη, όμοια με τις άλλες ανθρακυκλίνες και κυτταροτοξικά φάρμακα, θα πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνος. Καμία αξιολογή επιδραση δεν παρατηρήθηκε σε αρουραίους που έλαβαν υδροχλωρική επιρουβικήνη κατά τη διάρκεια της περι- και μεταγεννητικής περιόδου σε δόσεις μέχρι και 0,15 mg/kg ημερησίως για τις μητέρες και 0,50 mg/kg για τα νεογνά. Δεν είναι γνωστό αν η ένωση απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε μία τοπική μελέτη ασφάλειας σε ποντίκια και σε αρουραίους καταδείχθηκε ότι η εξαγγείωση του φαρμάκου προκαλεί νέκρωση ιστών. Από μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτει ότι η επιρουβικήνη εμφανίζει καλύτερο θεραπευτικό δείκτη και χαμηλότερη συστηματική τοξικότητα και καρδιοτοξικότητα σε σύγκριση με την δοξορουβικήνη..

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, 10mg/φιαλίδιο:

Κόνις: Λακτόζη μονοϋδρική, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας

Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα

. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα, 50mg/φιαλίδιο:

Κόνις: Λακτόζη μονοϋδρική, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια Ζωής

. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, 10mg/φιαλίδιο: 36 μήνες. Το ανασυσταμένο προϊόν είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και για 48 ώρες σε ψυγείο (2° έως 8° C).

. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα, 50mg/φιαλίδιο: 48 μήνες. Το ανασυσταμένο προϊόν είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και για 48 ώρες σε ψυγείο (2° έως 8° C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, 10mg/φιαλίδιο: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Το ανασυσταμένο προϊόν είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου με προστασία από το φως και για 48 ώρες σε ψυγείο (2° έως 8° C).

. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα, 50mg/φιαλίδιο: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Το ανασυσταμένο προϊόν είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου με προστασία από το φως και για 48 ώρες σε ψυγείο (2° έως 8° C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ΚΟΝΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1 άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο, τύπου USP I, που περιέχει 10mg υδροχλωρικής επιρουβικής με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο. Πώμα εξ αλουμινίου με ενσωματωμένο δίσκο από πολυπροπυλένιο. Στη συσκευασία περιλαμβάνεται 1 φύσιγγα που περιέχει 5 ml ενέσιμου ύδατος.

ΚΟΝΙΣ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1 άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο, τύπου USP I, που περιέχει 50mg υδροχλωρικής επιρουβικής με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο. Πώμα εξ αλουμινίου με ενσωματωμένο δίσκο από πολυπροπυλένιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευή του διαλύματος Η υδροχλωρική επιρουβική, κόνις για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος για ενδοφλέβια χορήγηση, πρέπει να διαλυθεί σε φυσιολογικό ορό/ενέσιμο ύδωρ. Μετά την προσθήκη του διαλύτη, το φιαλίδιο πρέπει να ανακινηθεί μέχρις ότου το φάρμακο διαλυθεί πλήρως. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου βρίσκεται κάτω από αρνητική πίεση για την ελαχιστοποίηση του σχηματισμού αερολυμάτων κατά τη διάρκεια της ανασύστασης. Θα πρέπει να ασκηθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά την εισαγωγή της βελόνας στο φιαλίδιο. Θα πρέπει να αποφευχθεί η εισπνοή κάθε αερολύματος που παράγεται κατά τη διάρκεια της ανασύστασης.

Ενδοφλέβια χορήγηση Η επιρουβική 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 υδροχλωρική επιρουβική, 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 παράγραφο 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 επιρουβική θα πρέπει να φορά προστατευτικά ρούχα: ειδικά γυαλιά, ποδιά καθώς και γάντια και μάσκα μίας χρήσης
- Πρέπει να καθοριστεί ειδικός χώρος για ανασύσταση (κατά προτίμηση κάτω από σύστημα απαγωγού γραμμικής ροής). Η επιφάνεια του πάγκου εργασίας πρέπει να προστατεύεται από πλαστικοποιημένο, απορροφητικό χαρτί μίας 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 έγχυση ή διαρροή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αραιό διάλυμα υποχλωριώδους 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.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα,
Ελλάδα
Τηλ.: +30 210 6785800

ΚΥΠΡΟΣ – ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch),
Τηλ.: +357 22 817690

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, 10mg/Vial: 44395/15.09.2009

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα, 50mg/Vial: 44397/15.09.2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, 10mg/Vial: 06 Νοεμβρίου 1984

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα, 50mg/Vial: 06 Νοεμβρίου 1984

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, 10mg/Vial: 15 Σεπτεμβρίου 2009

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα, 50mg/Vial: 15 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2024