

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

**ЕПИЛЕМ**  
**ЕПИЛЕМ**

INN: Epirubicin

### 2. Качествен и количествен състав

1 флакон съдържа:

Активно вещество:

Epirubicin под формата на  
Epirubicin hydrochloride 50.0 mg

### 3. Лекарствена форма

Лиофилизиран прах за инфузионен разтвор.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Като моно- или комбинирана терапия с други антинеопластични лекарствени продукти, Епилем 50.0 mg е показан за лечение на:

- Остра левкемия
- Лимфоми
- Множествен миелом
- Карцином на гърдата
- Овариален карцином
- Карцином на гастро-интестиналния тракт
- Карцином на пикочния мехур
- Дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином на белия дроб
- Сарком на меките тъкани и остеосарком

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозата се определя според терапевтичните показания.

При монотерапия дозата обикновено е 60 – 90 mg/m<sup>2</sup>, а при комбинирано лечение с други антинеопластични лекарства - 50 – 60 mg/m<sup>2</sup> през 21 дни. Този интервал може да бъде удължен при поява на токсични реакции, особено хематологични, както и при стоматит. Дозата за един цикъл може да бъде разделена и приложена през 2-3 дни. Химиотерапевтичните цикли могат да се повтарят до максимална кумулативна доза 900 mg/m<sup>2</sup>.

#### Високодозови режими:

##### Карцином на белия дроб

При монотерапия на карцином на белия дроб с Епилем се използва следния високодозов режим:

|  |                    |
|--|--------------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                             |                    |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № 11-11716/26.10.05 |                    |
| 682/27.09.05   | <i>[Signature]</i> |



- Дребноклетъчен карцином на белия дроб (при липса на предшестваща терапия): 120 mg/m<sup>2</sup> през първия ден, на всеки 3 седмици.
- Недребноклетъчен карцином на белия дроб (сквамозен едроклетъчен, аденокарцином; при липса на предшестваща терапия): 135 mg/m<sup>2</sup> през първия ден или по 45 mg/m<sup>2</sup> през първи, втори и трети ден на всеки 3 седмици.

#### **Карцином на гърдата**

При монотерапия с Епилем препоръчителната доза е до 135 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 до 4 седмици. При комбинирана терапия препоръчителната доза е 120 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 до 4 седмици. При адювантна терапия на пациенти в ранен стадий и с метастази в лимфните възли се препоръчват дози от 100 до 200 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 до 4 седмици.

Ниски дози (50 – 75 mg/m<sup>2</sup>) или по-дълги интервали между циклите се препоръчват при пациенти, подложени на интензивна лъчетерапия, при по-възрастни пациенти и при налична неопластична инфилтрация на костния мозък.

Когато Епилем се използва в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти с потенциално припокриване на токсичностите, препоръчителната доза за цикъл може да се наложи да бъде съответно редуцирана.

При пациенти с нарушена чернодробна функция, дозата трябва да бъде съобразена с плазменото ниво на билирубина. При нива на билирубина 1.2 – 3 mg/ dl, дозата се редуцира с 50%, а над 3 mg/ dl – със 75%.

**Умереното бъбречно увреждане не налага намаление на дозата предвид ограничената бъбречна екскреция – Епилем се екскретира основно през жлъчно-чернодробната система.**

Лекарственият продукт се разрежда с изотоничен разтвор на натриев хлорид и се прилага под формата на интравенозна инфузия, с продължителност над 3 до 5 минути. Интравенозната апликация трябва да се провежда изключително внимателно, тъй като екстравазацията може да предизвика локална некроза на тъканите. Епилем не трябва да се прилага интратекално или интрамускулно.

#### **Интравезикално приложение**

За лечение на папиларно-клетъчен карцином на пикочния мехур се препоръчва приложение на 50 mg (разтворени в 25–50 ml физиологичен разтвор) в продължение на 6 седмици. При възникване на локална токсичност е препоръчително дозата да бъде редуцирана до 30 mg. При карцином *in situ*, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента, се препоръчва увеличение на дозата до 80 mg.

За профилактика на релапс след транс-уретрална резекция на повърхностни тумори се препоръчва приложение на доза от 50 mg в продължение на 4 седмици, с последващо 11 месечно лечение.

#### **4.3 Противопоказания**

Епилем не трябва да бъде прилаган при:

- Свръхчувствителност към епирубицин или някое от помощните вещества
- Свръхчувствителност към други антрациклини или антрацендиони
- Предшестваща терапия с антрациклини, ако са достигнати кумулативните им дози



- Бременност и кърмене
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Тежка миелосупресия
- Анамнеза за тежък стоматит в резултат от предшестваща терапия с други цитостатици
- Пациенти с общи инфекции
- Сериозно кардиологично заболяване или тежка сърдечна недостатъчност

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Могат да се появят локална болка, тежки тъканни лезии, целулити и дори тежки локални тъканни некрози, ако се получи кръвоизлив по време на венозната инфузия с epirubicin. Той не бива да бъде прилаган мускулно или подкожно. В началото на лечението инфузията трябва да се прилага бавно – в продължение на 15-20 минути. При пациенти с нарушена функция на някои органи, при които се налага по – ниска начална доза или се изисква уточняване на дозите по време на лечението, времето за инфузия може да се намали, но не бива да е по – кратко от 3 минути.

Кардиотоксичността е познат риск при лечението с антрациклини.

Кардиотоксичността е кумулативна по отношение на представители на антрациклиновия (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin) и антрацендионовия (mitoxantrone) клас лекарствени продукти.

Пациенти, които са получавали тези лекарства са с повишен риск и трябва внимателно да бъдат наблюдавани.

Преходни промени в електрокардиограмата и аритмии, появяващи се до 2 седмици след дозата не се приемат за показател за прекратяване на лечението.

Вероятността от развиваща се клинично доказана конгестивна сърдечна недостатъчност е изчислена на приблизително 0.9% при кумулативна доза от 550 mg/m<sup>2</sup>, 1.6% при 700 mg/m<sup>2</sup> и 3.3% при 900 mg/m<sup>2</sup>. Не се препоръчват дози над 800 mg/m<sup>2</sup>, за да се избегне рискът от засилване на кардиотоксичността. Рискът от развитие на конгестивна сърдечна недостатъчност се увеличава рязко с нарастването на общите кумулативни дози Epirubicin и достигането на 900 mg/m<sup>2</sup>; тази кумулативна доза може да бъде достигната само с изключително внимание. Когато кумулативните дози достигнат 650 mg/m<sup>2</sup>, препоръчително е наблюдение на сърдечната дейност.

Активното или латентно сърдечно - съдово заболяване, предшестващо или съпътстващо лечението в медиастенално/перикардиалната област, предшестващо лечение с други антрациклини или антрацедиони или съпътстваща употреба на други кардиотоксични лекарствени продукти може да повиши риска от кардиотоксичност.

По време на лечението с Epirubicin трябва да се провежда и стриктен периодичен хематологичен контрол, тъй като е възможен риск от поява на вторична остра миелогенна левкемия, за която се съобщава при пациенти с карцином на гърдата, лекувани с антрациклини, включително epirubicin. Появата на трудно лечима вторична левкемия е по-честа, когато такива лекарства са прилагани в комбинация с увреждащи ДНК антинеопластични агенти, когато пациентите са били лекувани със силно цитотоксични лекарства, или когато дозите на антрациклините са били повишени.

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и увредена чернодробна функция / серумен билирубин от 12 до 30 mg/ml/ дозата трябва да се намали повече.



Също и при възрастни пациенти или при пациенти с предшестваща химио- или лъчетерапия се препоръчва редуциране на дозите.

Epirubicin предизвиква повръщане. Антиеметиците могат да намалят гаденето и повръщането. Ето защо трябва да се обмисли профилактичната употреба на антиеметици преди приложението на epirubicin, особено когато е приложен с други, предизвикващи повръщане, лекарствени продукти.

Както и при другите антрациклини, приложението на epirubicin след предшестваща лъчетерапия може да предизвиква възпалителна ответна реакция на мястото на облъчването.

Както и при другите цитотоксични агенти, инцидентно е съобщавано за тромбофлебит и тромбемболични явления, включително и белодробна емболия (в някои случаи фатална), при употребата на epirubicin.

#### **Препоръчително клинично наблюдение:**

- Периодично изследване на сърдечната дейност при всички пациенти със сърдечни рискови фактори и кумулативни дози Epirubicin > 650 mg/m<sup>2</sup> - основни тестове за изследване на сърдечната дейност.
- Провеждане на основни и регулярни чернодробни изследвания.
- Провеждане на основни и регулярни изследвания на бъбречната дейност.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Когато е приложен в комбинация с други цитотоксични лекарства, epirubicin може да покаже по време на лечението допълнителна токсичност, особено хематологични или стомашно чревни смущения.

Вероятността от поява на конгестивна сърдечна недостатъчност е по-висока при пациенти, подложени на лъчетерапия в перикардиалната или медиастенална области и при тези с предходно лечение със силнокардиотоксични лекарства като Cyclophosphamide. Трябва много да се внимава при едновременната употреба на Epirubicin с Verapamil или други калциеви антагонисти, поради повишения риск от сърдечно увреждане вследствие на подтискане на сърдечната дейност.

Таксани – едновременното приложение на paclitaxel или docetaxel няма влияние върху фармакокинетиката на epirubicin, когато е приложен веднага след taxane.

Cimetidine – съпътстващото приложение на cimetidine (400 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, започвайки 5 дни преди химиотерапията) увеличава плазмената концентрация на epirubicin с 50%. Ето защо лечението с cimetidine трябва да се прекрати по време на лечение с Epirubicin.

#### **Влияния върху лабораторните тестове**

Няма установени влияния върху лабораторните тестове.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

**Бременност – категория D.**

Epirubicin може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременни. Приложението на 0.8 mg/kg дневно венозно на плъхове (около 0.04 пъти максимално допустима единична човешка доза на базата на телесна повърхност) между 5-тия и 15-тия ден от бременността е било ембриотоксично (повишена резорбция) и причинява забавяне на растежа на плода (понижено телесно тегло), но не е тератогенно до тази доза. Приложението на 2 mg/kg дневно венозно на плъхове (около 0.1 пъти максимално допустимата единична човешка доза на базата на телесна повърхност) на 9-тия и 10-тия ден от бременността е било ембриотоксично (повишена забавена резорбция и загуба на плода). Тази доза е също така



тератогенна и причинява множество външни (анална атрезия, уродлива опашка, ненормален генитален туберкул), вътрешни (предимно на стомашно-чревната, пикочната и сърдечно-съдовата системи), и скелетни (деформиране на дългите кости и пояса, ребрата) малформации.

Поради своето мутагенно, тератогенно и фетотоксично действие, Eriubicin не трябва да се прилага по време на бременност.

До момента няма адекватни и добре контролирани изследвания при бременни. Ако ериубисин е приложен по време на бременността или пациентката е забременяла по време на приема на това лекарство, трябва внимателно да се прецени потенциалния риск за плода (съотношението полза – риск). Жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване.

## Кърмене

Eriubicin се отделя в кърмата на плъхове, третиран с 0.50 mg/kg дневно по време на пред- и следродилния период. Не е известно, дали ериубисин преминава в човешката кърма. Тъй като много лекарства, включително други антрациклини, преминават в майчината кърма и поради вероятността от тежки нежелани лекарствени реакции при кърмачета, майките трябва да преустановят кърменето преди вземането на това лекарство.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за такива ефекти.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции:

- Сърдечно-съдови: преходни аритмии, тромбоемболия, конгестивно сърдечно увреждане, кардиомиопатия (2%)
- Кожни: алоpecia (почти при всички пациенти), обриви (9%), обратими реакции от облъчването (рядко)
- Гастро-интестинални: гадене и повръщане (25%), мукозити (стоматити и езофагит – 9%), диария (25%)
- Хематологични: миелосупресия (6% фебрилна неутропения), анемия, левкопения, тромбоцитопения, вторична левкемия
- На мястото на инжектирането: Eriubicin-ово зачервяване (отделяне на хистамин), химичен флебит (20%)
- Бъбречни/ метаболитни: хиперурикемия, червено оцветяване на урината за 1 – 2 дни
- Реакции на свръхчувствителност: анафилаксия, уртикария (рядко)
- Други: конюнктивит / кератит, треска, умора, горещи вълни / аменорея

## 4.9 Предозиране

Предозирането се проявява чрез поява на мукозит, левкопения и тромбоцитопения. При кумулираща свръхдоза рискът от кардиотоксичност се повишава, като може да доведе до конгестивна сърдечна недостатъчност.

Препоръчителното лечение е: трансфузии, симптоматично лечение на мукозита, а при конгестивна сърдечна недостатъчност да се приложат дигиталисови препарати, диуретици и периферни вазодилататори.



## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Epirubicin е антрациклинов антибиотик с изразено противотуморно и имunosупресивно действие. Той притежава противотуморна активност, идентична с тази на doxorubicin, но е по-слабо миелотоксичен, по-слабо кардиотоксичен и по-малко предизвикващ косопад.

### Механизъм на действие

Epirubicin подтиска топоизомераза II - ензим, участващ в репликацията на ДНК веригата.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на epirubicin са линейни над диапазон на дозата от 60 до 150 mg/m<sup>2</sup> и плазменният клирънс не се повлиява от продължителността на инфузията и графиката на прилагането на Епилем.

Фармакокинетичните параметри на Epirubicin, следвайки 6 до 10 минути, еднократна венозна инфузия в дози от 60 до 150 mg/m<sup>2</sup> при пациенти с масивни тумори са показани в следната таблица:

| Доза (mg/m <sup>2</sup> ) | C <sub>max</sub> * (µg/ml) | µg ОКЩК** | T <sub>1/2</sub> *** (часове) | CL **** (L/час) | V <sub>ss</sub> ***** (L/kg) |
|---------------------------|----------------------------|-----------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|
| 60                        | 5.7 ± 1.6                  | 1.6 ± 0.2 | 35.3 ± 9                      | 65 ± 8          | 21 ± 2                       |
| 75                        | 5.3 ± 1.5                  | 1.7 ± 0.3 | 32.1 ± 5                      | 83 ± 14         | 27 ± 11                      |
| 120                       | 9.0 ± 3.5                  | 3.4 ± 0.7 | 33.7 ± 4                      | 65 ± 13         | 23 ± 7                       |
| 150                       | 9.3 ± 2.9                  | 4.2 ± 0.8 | 31.1 ± 6                      | 69 ± 13         | 21 ± 7                       |

\* плазмена концентрация в края на 6 – 10 минути инфузия

\*\* област под кривата на плазмената концентрация

\*\*\* полуживот на терминалната фаза

\*\*\*\* плазмен клирънс

\*\*\*\*\* Steady state обем на разпределяне

### Разпределение

След венозно приложение, Епилем се разпределя бързо в тъканите на целия организъм. Свързването на epirubicin с плазмените протеини (предимно с албумин), е около 77 % и не е повлияно от лекарствената концентрация. Епилем се концентрира и в еритроцитите като общо концентрацията в кръвта е приблизително два пъти по-висока от тази на плазмата.

### Метаболизъм

Epirubicin екстензивно и бързо метаболизира в черния дроб, а също така в други органи и клетки, включително червените кръвни телца.

Познати са четири основни степени на метаболизъм:

- (1) Редукция на кето – групата на C – 13 с образуването на 13 (S) – дихидро дериват – епирубицинол.
- (2) Свързване на непроменения епирубицин и епирубицинола с глюкуроновата киселина.
- (3) Загуба на малка част аминокиселина – захар чрез хидролитичен процес с образуването на доксорубицин и доксорубицинол агликози.
- (4) Загуба на малка част аминокиселина – захар чрез редуциращ процес с образуването на 7-деокси – доксорубицин и 7-деокси – доксорубицинол агликози. Загубата на малка



част аминокиселина – захар чрез хидролитичен процес с образуването на доксорубидин и доксорубидинол агликони. Epirubicinol притежава *in vitro* една десета от цитотоксичната активност на epirubicin. Плазмените нива на epirubicinol са по – ниски от тези на непромененото лекарство, и е малко вероятно да се достигнат *in vitro* концентрации, достатъчни за предизвикване на цитотоксичност. Не е съобщавано за значителна активност или токсичност за други метаболити.

#### **Отделяне**

Epirubicin и неговите главни метаболити се елиминират предимно чрез жлъчката, а по – малка част чрез урината.

10-15 % от приложената доза се откриват в урината след 7 дни.

#### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неговият тератогенен, ембриотоксичен и канцерогенен ефекти са изследвани върху животни, както и при другите подобни антрациклини. Възможните ефекти върху плодовитостта при мъжете и жените не са изследвани адекватно.

Изследванията върху животни и експериментални тестове показват, че механизмите на действие и противотуморната активност на Epirubicin и Doxorubicin са сходни, въпреки че Epirubicin има по – благоприятен терапевтичен индекс, с по – малка хематологична и сърдечна токсичност при еквивалентни дози.

#### **6. Фармацевтични данни**

##### **6.1 Списък на помощните вещества**

Lactose monohydrate

##### **6.2 Физико – химични несъвместимости**

Трябва да се избягва продължителният контакт с какъвто и да е разтвор с алкално рН, тъй като това може да предизвика хидролиза на лекарствения продукт. Epirubem не бива да се смесва с хепарин или флуороурацил, поради химическа несъвместимост, която може да доведе до преципитация.

Epirubem може да се прилага в комбинация с други противотуморни агенти, но не се препоръчва да се смесва с други лекарства в една и съща спринцовка.

##### **6.3 Срок на годност**

24 месеца.

##### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява на тъмно при температура под 25°C.

##### **6.5 Данни за опаковката**

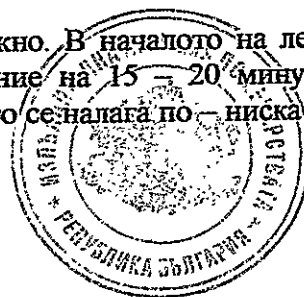
50 mg: 37 ml безцветен флакон с капачка тип 1 с гумена запушалка от бромобутил и бяла алуминиева обкатка

##### **6.6 Препоръки при употреба**

Този лекарствен продукт трябва да се прилага само от лекари, специалисти в онкологията и с опит в антинеопластичната химиотерапия.

Препоръчва се употребата на ръкавици и маски.

Epirubem не бива да бъде прилаган мускулно или подкожно. В началото на лечението инфузията трябва да се прилага бавно – в продължение на 15 – 20 минути. При пациенти с нарушена функция на някои органи, при които се налага по – ниска начална



доза или се изисква уточняване на дозите по време на лечението, времето за инфузия може да се намали, но не бива да е по – кратко от 3 минути.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешителното за употреба**  
Lemery, S. A. de C. V. Martires de Rio Blanco № 54, Mexico D. F.

**8. Име и адрес на производителя на лекарствения продукт**  
Lemery, S. A. de C. V. Martires de Rio Blanco № 54, Mexico D. F.

**9. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**  
9800378

**10. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт**  
( подновяване на разрешението )  
23.11.1998 г.

**11. Дата на ( частична ) актуализация на текста**  
август 2005 г.

