

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

EPILEM
ЕПИЛЕМ

INN: Epirubicin

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-12715/26.10.05

682/27.09.05 *M. M. M.*

2. Качествен и количествен състав

1 флакон съдържа:

Активно вещество:

Epirubicin под формата на
Epirubicin hydrochloride 10.0 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 10.0 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/m², а при комбинирано лечение с други антинеопластични лекарства - 50 – 60 mg/m² 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/m².

Високодозови режими:

Карцином на белия дроб

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



- Дребноклетъчен карцином на белия дроб (при липса на предшестваща терапия): 120 mg/m² през първия ден, на всеки 3 седмици.
- Недребноклетъчен карцином на белия дроб (сквамозен едроклетъчен, аденокарцином; при липса на предшестваща терапия): 135 mg/m² през първия ден или по 45 mg/m² през първи, втори и трети ден на всеки 3 седмици.

Карцином на гърдата

При монотерапия с Епилем препоръчителната доза е до 135 mg/m² на всеки 3 до 4 седмици. При комбинирана терапия препоръчителната доза е 120 mg/m² 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/m² на всеки 3 до 4 седмици.

Ниски дози (50 – 75 mg/m²) 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/m², 1.6% при 700 mg/m² и 3.3% при 900 mg/m². Не се препоръчват дози над 800 mg/m², 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/m²; тази кумулативна доза може да бъде достигната само с изключително внимание.

Когато кумулативните дози достигнат 650 mg/m², препоръчително е наблюдение на сърдечната дейност.

Активното или латентно сърдечно - съдово заболяване, предшестващо или съпътстващо лечение в медиастенално/перикардиалната област, предшестващо лечение с други антрациклини или антрацени 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 тромбоза 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/m² - 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, Eriqubicin не трябва да се прилага по време на бременност.

До момента няма адекватни и добре контролирани изследвания при бременни. Ако еriqubicin 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

Eriqubicin се отделя в кърмата на плъхове, третирани с 0.50 mg/kg дневно по време на пред- и следродилния период. Не е известно, дали еriqubicin 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: алопеция (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: Eriqubicin-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/m² 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/m² при пациенти с масивни тумори са показани в следната таблица:

Доза (mg/m ²)	C _{max} * (µg/ml)	µg ОКПК**	T1/2 *** (часове)	CL **** (L/час)	V _{ss} ***** (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 агликони.
- (4) Загуба на малка част аминокиселина – захар чрез редуциращ процес с образуването на 7-деокси – доксорубицин и 7-деокси – доксорубицинол агликони. Загубата на малка



част аминокиселина – захар чрез хидролитичен процес с образуването на доксорубицин и доксорубицинол агликонни. 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. Epirubicin не бива да се смесва с хепарин или флуороурацил, поради химическа несъвместимост, която може да доведе до преципитация.

Epirubicin 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

10 mg: 5 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.

Epirubicin 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

9800377

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.

