

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
EPİRUBICIN ESP PHARMA 2mg/ml
ЕПИРУБИЦИН ESP PHARMA 2mg/ml

1. Име на лекарствения продукт

EPİRUBICIN ESP PHARMA 100 mg/50 ml
ЕПИРУБИЦИН ESP PHARMA 100 mg/50 ml

EPİRUBICIN ESP PHARMA 200 mg /100 ml
ЕПИРУБИЦИН ESP PHARMA 200mg /100ml.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-2481</u> / <u>15.07.08</u>
Одобрено: <u>18/05.06.08</u>

2. Качествен и количествен състав

Един флакон 50ml съдържа 100 mg епирубицинов хидрохлорид /epirubicin hydrochloride/

Един флакон 100ml съдържа 200 mg епирубицинов хидрохлорид /epirubicin hydrochloride/

За пълния списък на помощните вещества, вж. Точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Инфузионен разтвор с червен цвят за интравенозно и интравезикално приложение.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Лечение на широк спектър от неопластични заболявания като:

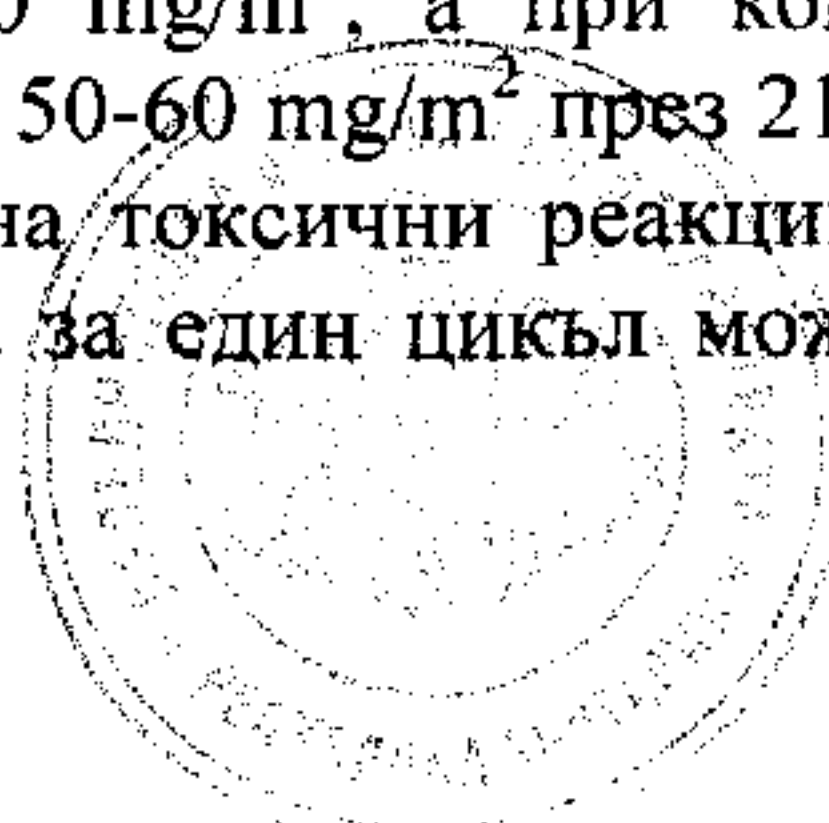
- ◆ рак на гърдата;
- ◆ малигнени лимфоми;
- ◆ сарком на меките тъкани;
- ◆ карцином на стомаха;
- ◆ първичен хепатоцелуларен карцином;
- ◆ карцином на панкреаса и на сигма-ректум;
- ◆ карцином в лицево-шийната област;
- ◆ белодробен карцином;
- ◆ карцином на яйчниците;
- ◆ левкемия.

При интравезикално приложение Epirubicin ESP Pharma 100 mg/50 ml и 200 mg/100 ml е показан също за лечение на суперфициален карцином на пикочния мехур (преходноклетъчен карцином, carcinoma in situ), както и за профилактика на рецидив на тумора след трансуретрална резекция.

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/m^2 .

Високодозови режими:

Карцином на белия дроб

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

Дребноклетъчен карцином на белия дроб (при липса на предшестваща терапия): 120 mg/m^2 през първия ден, на всеки 3 седмици.

Рак на гърдата

Препоръчват се дози до 135 mg/m^2 при монотерапия с epirubicin и 120 mg/m^2 при комбинирана терапия на всеки 3-4 седмици. Оказа се, че тези дози са ефективни и с добра поносимост при лечение на рак на гърдата. При адювантна терапия на пациенти с рак на гърдата в ранен стадий и с метастази в лимфните възли, се препоръчват дози от 100 mg/m^2 до 120 mg/m^2 на всеки 3-4 седмици.

Ниски дози ($50-75 \text{ mg/m}^2$) или по-дълги интервали между циклите се препоръчват при пациенти, подложени на химио-и/или лъчетерапия, при по-възрастни пациенти и при налична неопластична инфилтрация на костния мозък.

Когато epirubicin се използва в комбинация с други цитостатични лекарствени продукти, препоръчителната доза за цикъл може да се наложи да бъде съответно намалена.

При пациенти с нарушена чернодробна функция, дозата се съобразява с плазменото ниво на билирубина. При нива на билирубина $1,2-3 \text{ mg/dl}$, дозата се редуцира с 50%, а над 3 mg/dl – с 75%.

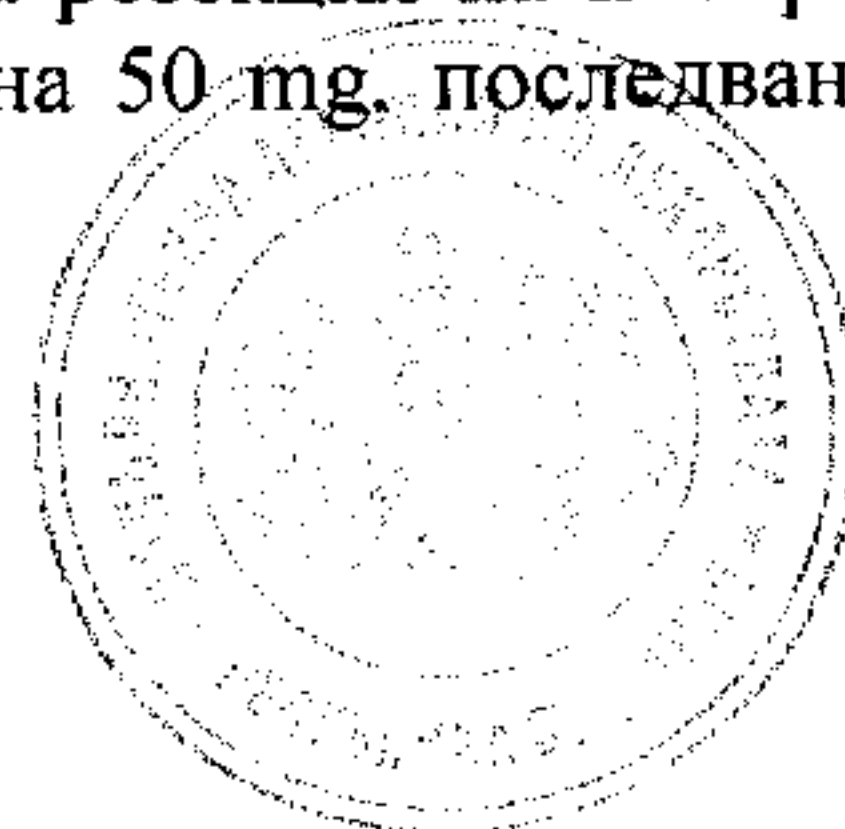
Умереното бъбречно увреждане не изисква намаление на дозата с оглед ограничената екскреция през този път – основният е жлъчно-чернодробната система.

Лекарството се разрежда с изотоничен разтвор на натриев хлорид и се прилага под формата на интравенозна инфузия с продължителност над 3-5 минути. Интравенозното приложение трябва да се осъществява много внимателно, тъй като екстравазацията може да предизвика локална некроза на тъканите. Epirubicin не трябва да се прилага интратекално и интрамускулно.

Интравезикално приложение

За лечение на преходноклетъчен папиларен карцином на пикочния мехур се препоръчва 6-седмично приложение на 50 mg (разтворени в $25-50 \text{ ml}$ физиологичен разтвор). В случай на локална токсичност се препоръчва намаление на дозата 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 релапси след трансуретрална резекция на повърхностни тумори, се препоръчва 4-седмично приложение на 50 mg , последвано от 11 месечно приложение на същата доза.



4.3. Противопоказания

- ◆ свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества на продукта;
- ◆ минали и настоящи тежки сърдечни заболявания (пресен миокарден инфаркт, тежка сърдечна недостатъчност); анамнеза за антрациклин-индуцирана кардиотоксичност;
- ◆ тежка миелосупресия;
- ◆ анамнеза за тежък стоматит от предшестваща терапия с други цитотоксични лекарства;
- ◆ Наличие на общи инфекции;
- ◆ Тежка чернодробна недостатъчност;
- ◆ Предшестваща терапия с антрациклини при достигане на техните кумулативни дози;
- ◆ бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Терапия с epirubicin се назначава и проследява само от специалист-онколог. По време на лечението често се проследява пълната кръвна картина. При приложение на дози в рамките на препоръчителните, левкопенията обикновено е обратима. Тя достига най-ниски стойности между 10-14 ден от приложението на epirubicin. Броят на левкоцитите достига нормалните стойности след 21 ден. В случай на тежка миелосупресия, не трябва да се прилага друга доза.

По време на курса на лечение трябва да се проследява и чернодробната функция (плазмени нива на трансаминазите, алкална фосфатаза и билирубин). Преди началото на лечението и преди всеки лечебен цикъл се изследва сърдечната функция (клинично, електрокардиографски и чрез измерване фракцията на изтласкване на лявата камера). ЕКГ-промени, като снижаване на Т-вълната, скъсяване на ST-интервала и различни аритмии, са обикновено обратими и не изискват преустановяване на лечението. Намалената фракция на изтласкване на лявата камера е показател за нарушена сърдечна функция. При намаляването ѝ с повече от 10%, лечението трябва да се продължи с особено внимание. При установяване на максимални кумулативни дози epirubicin, трябва да се отчита всяка съпътстваща терапия с потенциални кардиотоксични лекарства.

Предпазливост е необходима и при пациенти, които са били подложени на медиастинална радиотерапия, с анамнеза за сърдечни заболявания или лечение с антрациклини (увеличен риск от антрациклин индуцирана кумулативна дозозависима кардиопатия). Прилагането на по-малки дози през по-кратки интервали (всяка седмица), намалява риска от кардиотоксичност, без да влияе на терапевтичната ефективност.

Живи вирусни ваксини се прилагат с особено внимание при пациенти, третирани с антинеопластични лекарствени продукти, тъй като те потискат имунния отговор. Имунният отговор се възстановява между 3 месец и първата година след преустановяване приложението на epirubicin. Препоръчва се особено внимание и при пациенти с херпес, морбили и други инфекциозни заболявания, поради риск от генерализиране на заболяването.

Екстравазация на epirubicin по време на приложението може да доведе до тежки увреждания на тъканите и некрози. Венозната склероза може да е резултат от инжектирането в малък съд или повторно инжектиране в една и съща вена. Препоръчително е лекарствения продукт да бъде въвеждан чрез свободно течаща интравенозна солева инфузия, след като предварително е подсигурена правилна апликация на иглата във вената. Ако се появят признаци на екстравазация по време на интравенозно приложение, инфузията трябва да се прекрати и да се предприемат съответните мерки.

Както и другите цитотоксични лекарствени продукти, epirubicin може да индуцира хиперурикемия като следствие на екстензивния метаболизъм на пурина, който придружава бързото разграждане на неопластичните клетки, причинено от лекарството. Нивата на пикочната киселина в кръвта трябва да бъдат проверявани, за да може този феномен да бъде установен и третиран по подходящ начин.

Epirubicin може да предизвика червено оцветяване на урината за ден-два след приложението. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че това не е повод за тревога.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При комбиниране с други миелосупресивни лекарства (напр. повечето химиотерапевтици), epirubicin може да увеличи риска от хематотоксичност. Необходимо е особено внимание при съпътстващо лечение с циклофосфамид и/или 5-флуороурацил, като редовно се проследява сърдечната дейност (риск от кардиотоксичност).

Наблюдавани са лекарствени взаимодействия с циметидин, дексверапамил, дексразоксан, доцетаксел, интерферон α_2b , паклитаксел и хинидин.

Съвместната употреба с други кардиоактивни лекарствени продукти, като калциеви антагонисти, изисква особено внимание.

Симетидин 400 mg два пъти дневно, приложен преди epirubicin 100 mg/m² всеки 3 седмици води до 50% увеличаване на AUC на epirubicin и с 41% повишаване на AUC на epirubicinol.

При комбинирана терапия с хепатотоксични лекарства се увеличава риска от токсичност на epirubicin.

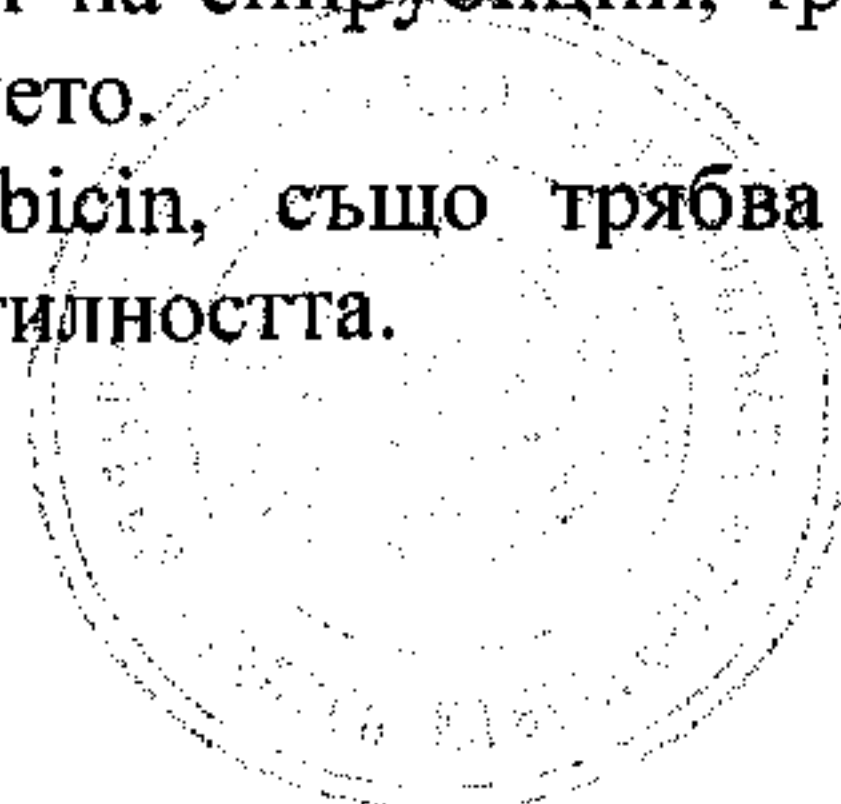
Нивата на пикочната киселина в плазмата и урината могат да са повишени поради масивен туморен разпад.

4.6. Бременност и кърмене

Epirubicin може да причини тежки малформации на новороденото ако се прилага по време на бременност. Продуктът е противопоказан по време на бременност.

Няма много данни за екскрецията на лекарството в майчиното мляко. Поради потенциалния карциногенен и мутагенен ефект на епирубицин, трябва да се преустанови или приложението му, или кърменето.

Мъже, които ще бъдат на лечение с epirubicin, също трябва да бъдат предупредени за евентуални ефекти върху фертилността.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват данни относно ефекта на еpirubicin върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

- *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Много често (>1/10)

Миелосупресия, обратима левкопения и по-малко често обратима тромбоцитопения са преобладаващите прояви и представляват острата дозолимитираща токсичност на лекарствения продукт. Появата на фебрилна неутропения по време на курса на терапия трябва да се разглежда като сериозна нежелана лекарствена реакция, която може да бъде последвана от септицемия и смърт.

Често (>1/100 до <1/10) – анемия и хеморагии;

Рядко (>1/10000 до <1/1000)

При комбинирането на еpirubicin и някой друг ДНК-увреждащ лекарствен продукт, може да се наблюдава, макар и рядко, появата на вторична остра миелоидна левкемия, с или без прелевкемична фаза.

- *Нарушения на имунната система*

Рядко (>1/10000 до <1/1000)

В резултат на миелосупресията са описани втрисане, инфекции, пневмония, сепсис, септичен шок, хеморагии, тъканна хипоксия, които могат да доведат до фатален изход. В редки случаи са докладвани втрисане, сепсис, инфекциозна хиперпирексия, простуда и уртикария. Възможна е и анахфилаксия.

- *Стомашно-чревни нарушения*

Много често (>1/10) – гадене; стоматит, с локализация на ерозиите и язвите по езика или върху сублингвалната мукоза, придружен с хиперпигментация на устната лигавица.

Често (>1/100 до <1/10) – повръщане, диария.

- *Сърдечни нарушения*

Често (>1/100 до <1/10) – нарушения на сърдечната дейност (с намалена фракция на изтласкване на лявата камера и риск от сърдечна недостатъчност) се срещат по-рядко в сравнение с доксорубин. Сърдечна недостатъчност се среща по-често при обща кумулативна доза над 900 mg/m². Еpirubicin-индуцираната кардиомиопатия може да се появи дори няколко седмици или месеци след спиране на лечението. Описани са перикардни изливи.

- *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много често (>1/10) – алоpecia, най-често обратима, при мъжете- липса на растеж на брада;

Много рядко (<1/10000) – свръхчувствителност на кожата към светлина, пигментация на кожата, уртикария.

При интравезикално приложение, поради минималната абсорбция, системни нежелани реакции се наблюдават рядко. Най-често се наблюдава химичен цистит, в някои случаи хеморагичен.

4.9. Предозиране



При приложение на много високи дози до 24 часа могат да настъпят остри нарушения на сърдечната функция, а до 10-14 дни – тежка миелосупресия. Подобно на други антрациклини, по-късно (6 и повече месеца) след приложението на високи дози може да възникне сърдечна недостатъчност. В случай на предозиране трябва да се мониторира сърдечната и хемопоетичната функция. При тежка миелосупресия може да се наложи трансфузия. Epirubicin не се елиминира чрез хемодиализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L01 DB 03

Epirubicin е антрациклинов антибиотик с цитотоксични свойства. Цитотоксичното действие се осъществява чрез интеркалиране посредством нековалентни връзки между нуклеотидните бази на ДНК. Това инициира разцепването на ДНК веригите от топоизомераза II и се нарушава репарацията ѝ. Освен това епирубицин променя флуидитета на мембраната и механизмите за йонен транспорт.

5.2. Фармакокинетични свойства

При интравенозно приложение на пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция, плазмената концентрация на епирубицин намалява по следната трифазна крива: начална много бърза фаза с много кратък полуживот (5 минути), междинна фаза с полуживот 1 час и бавна терминална фаза с полуживот 20-40 часа.

Epirubicin се разпределя добре в тъканите; той не преминава кръвно-мозъчната бариера. Метаболизира се в черния дроб. Елиминира се главно чрез жлъчката и в по-малка степен – с урината.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина

Вода за инжекции

6.2. несъвместимости

Епирубицин не трябва да се смесва с други лекарства. Подобно на другите антрациклинови антибиотици, той е несъвместим с хепарин.

6.3. Срок на годност

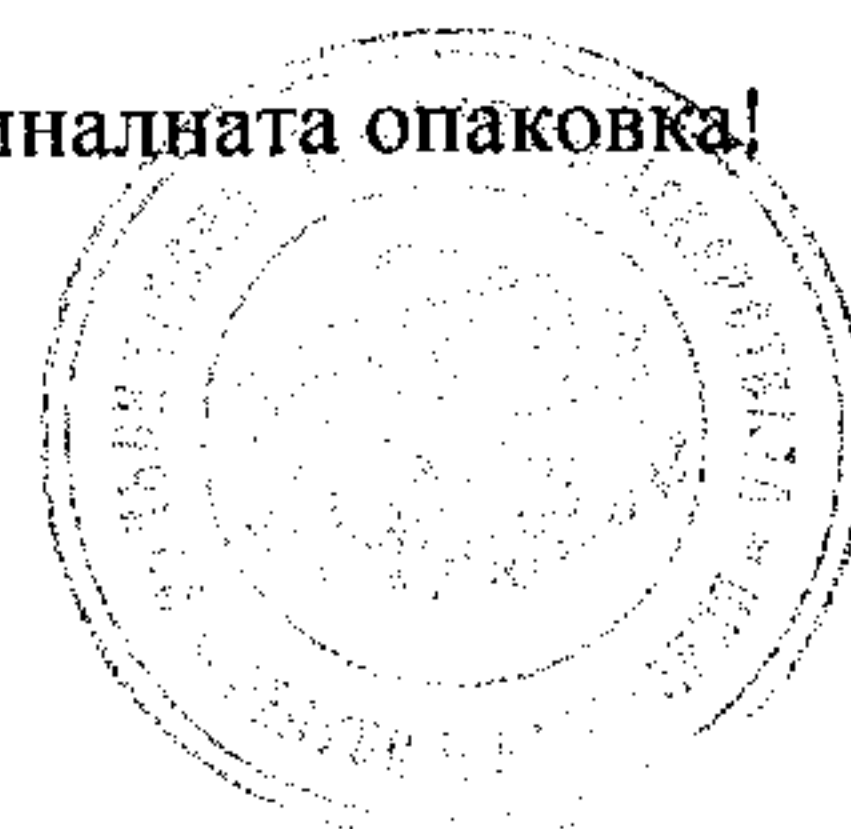
18 (осемнадесет) месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура от 2 до 8 С в оригиналната опаковка!

6.5. Данни за опаковката

Картонена кутия с 1 флакон от безцветно стъкло.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При боравенето с продукта трябва да се използват защитни ръкавици. При случаен контакт на разтвора с кожата, тя се измива обилно с вода и сапун; конюнктивата се промива с изотоничен разтвор на натриев хлорид. Разпиляното или изтекло количество трябва да се третира с разтвор на натриев хипохлорид, като е желателно първо да се отстрани лекарството. Бременните жени не трябва да работят с това лекарство.

7. Притежател на разрешението за употреба

ESP Pharma Ltd.
5 Bourlet Close,
London W1W 7BL
Великобритания

8. Номер на разрешението за употреба

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализиране на текста

Юни, 2008 г.

