

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФАРМОРУБИЦИН PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор
FARMORUBICIN PFS 2 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Инжекционен разтвор, съдържащ 2 mg/ml епирубицинов хидрохлорид (*epirubicin hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие:

ФАРМОРУБИЦИН PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор във флакон от 5 ml съдържа 17,7 mg натрий.

ФАРМОРУБИЦИН PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор във флакон от 25 ml съдържа 88,5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епирубицин е показан за лечение на:

- карцином на млечната жлеза
- карцином на стомаха.

При интравезикално приложение е доказано ефикасен в лечението на:

- преходноклетъчен папиларен карцином на пикочния мехур
- *carcinoma in situ*
- интравезикална профилактика на рецидив на повърхностен карцином на пикочния мехур след трансуретрална резекция.

Епирубицин може да бъде използван в полихимиотерапевтични режими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Епирубицин обикновено се прилага под формата на интравенозна инжекция. Интравезикалното приложение е с добър ефект при лечението на повърхностен (неинвазивен) карцином на пикочния мехур, както и за профилактика на рецидив на тумора след трансуретрална резекция.

Интравенозно (IV) приложение

Общата доза епирубицин на цикъл може да варира според специфичната схема на лечение (напр. монотерапия или в комбинация с други цитостатици) и според показанията.

Епирубицин трябва да се прилага през система със свободно течаща интравенозна инфузия (0,9% натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор). За да се намали до минимум рискът от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030657
Разрешение №	64436
ВЪВЕДЕНИЕ	24-01-2024
Датум на издана	



тромбоза или перивенозна екстравазация, обичайната продължителност на инфузията варира между 3 и 20 минути, в зависимост от дозата и обема на инфузионния разтвор. Не се препоръчва поставяне на директна струйна инжекция, поради риска от екстравазация, който може да е налице дори при добро връщане на кръвта след аспирация с иглата (вж. точка 4.4).

Начална терапия със стандартни дози

При монотерапия препоръчваната стандартна начална доза на епирубицин при възрастни е 60-120 mg/m² телесна повърхност на цикъл. Препоръчваната начална доза епирубицин, когато се използва като част от адювантно лечение при пациенти с рак на гърдата, с позитивни аксиларни възли, е 100 до 120 mg/m². Общата начална доза за цикъл може да се дава като единична доза или разделена в продължение на 2-3 последователни дни. Всеки терапевтичен цикъл може да бъде повторен на всеки 3 до 4 седмици при наличие на нормално възстановяване от лекарственоиндуцираната токсичност (особено костно-мозъчната супресия и стоматит). Ако епирубицин се използва в комбинация с други цитостатици, с потенциално припокриващи се токсичности, препоръчваната доза на цикъл трябва да бъде съответно намалена (вж. информацията за специални индикации).

Начална терапия с високи дози

Началната терапия с високи дози епирубицин може да се използва при лечението на карцином на гърдата. Когато се използва като монотерапия при възрастни, препоръчваната висока начална доза епирубицин на цикъл (до 135 mg/m²) трябва да се приема на ден 1, или в разделени дози на дни 1, 2, 3 на всеки 3 до 4 седмици. При комбинирано лечение препоръчваната висока начална доза (до 120 mg/m²) трябва да се приема на ден 1 на всеки 3 до 4 седмици.

Промени в дозата

Нарушена бъбречна функция

Тъй като не могат да се дадат специфични препоръки за дозиране, въз основа на ограничените данни при пациенти с бъбречно увреждане, при пациенти с тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин >5 mg/dl) трябва да се имат предвид по-ниски начални дози.

Нарушена чернодробна функция

Препоръчва се намаляване на дозата при пациенти със следните стойности на серумните показатели:

- билирубин 1,2 до 3 mg/dl или ASAT 2 до 4 пъти над горната граница: ½ от препоръчваната начална доза;
- билирубин > 3 mg/dl или ASAT > 4 пъти над горната граница: ¼ от препоръчваната начална доза.

Други специални популации

При пациенти с тежка предхождаща терапия или при такива с неопластична костно-мозъчна инфилтрация от злокачествени клетки трябва да се имат предвид по-ниски начални дози или по-дълги интервали между циклите (вж. точка 4.4). При пациенти в старческа възраст се използват стандартни начални дози и схеми.

Интравезикално приложение

Епирубицин трябва да се инстилира с помощта на катетър и да се задържи в пикочния мехур за 1 час. По време на инстилацията пациентът трябва да се ротира, за да се осигури най-голям контакт на мукозата на пикочния мехур с разтвора. За да бъде избегнато нежелано разреждане с урина, пациентът трябва да бъде инструктиран да не приема никакви течности 12 часа преди инстилацията. Пациентът трябва да бъде помолен да уринира в края на инстилацията. Интравезикалното приложение не е подходящо за лечение на инвазивни тумори, които са проникнали в мускулния слой на стената на пикочния мехур.

Повърхностни тумори на пикочния мехур



Единична инстилация

Препоръчва се единична инстилация от 80-100 mg непосредствено след трансуретрална резекция (ТУР).

4-8-седмичен курс, последван от месечна инстилация

Препоръчват се инстилации на 50 mg (в 25-50 ml физиологичен разтвор) седмично, започвайки 2 до 7 дни след ТУР за период от осем седмици. В случай на локална токсичност (химичен цистит) дозата трябва да бъде намалена до 30 mg. На пациентите могат да бъдат приложени 50 mg седмично за период от 4 седмици, последвани от ежемесечно приложение (инстилации) на същата доза за период от 11 месеца.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към епирубицин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1; или към други антрациклини или антрацендиони.

Кърмене

Интравенозно приложение

- персистираща миелосупресия
- тежко чернодробно увреждане
- миокардиопатия
- скорошен инфаркт на миокарда
- тежки аритмии
- предшестващо лечение с максимални кумулативни дози епирубицин и/или други антрациклини и антрацендиони (вж. точка 4.4)
- пациенти с остри системни инфекции
- нестабилна ангина пекторис

Интравезикално приложение

- инфекции на пикочните пътища
- възпаление на пикочния мехур
- хематурия
- инвазивни тумори, пенетриращи пикочния мехур
- проблеми при катетеризация

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Епирубицин трябва да се прилага само под ръководството на квалифицирани специалисти с опит в използването на цитостатици.

Пациентите трябва да са се възстановили от проявите на остра токсичност (като стоматит, неутропения, тромбоцитопения и общи инфекции) от предхождащо лечение с цитостатици, преди започване на лечение с епирубицин.

Докато лечение с високи дози епирубицин (напр. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ на всеки 3 до 4 седмици) води до поява на нежелани реакции, като цяло сходни с тези при стандартни дози ($< 90 \text{ mg/m}^2$ на всеки 3 до 4 седмици), тежестта на неутропенията и стоматита/мукозита може да е по-голяма. Лечението с високи дози епирубицин изисква специално внимание за възможни клинични усложнения в резултат от тежка миелосупресия.

Сърдечна функция



Кардиотоксичността е един от рисковете на лечение с антрациклини, който може да се прояви чрез ранни (остри) или късни (отложени) реакции.

Ранни (остри) реакции

Ранната кардиотоксичност на епирубицин се състои главно в синусова тахикардия и/или ЕКГ промени като неспецифични ST-T промени. Описани са тахиаритмии, включително преждевременни камерни съкращения, камерна тахикардия и брадикардия, както и атриовентрикуларни и бедрени блокове. Тези реакции обикновено не предсказват последващо развитие на отложена кардиотоксичност, рядко са клинично значими и обикновено не са причина за прекратяване на лечението с епирубицин.

Късни (отложени) реакции

Отложената кардиотоксичност обикновено се развива късно в хода на лечението с епирубицин, или в рамките на 2 до 3 месеца след неговото прекратяване, но са описани и по-късни случаи (няколко месеца до години след приключване на лечението). Отложената кардиомиопатия се проявява с намалена фракция на изтласкване на лява камера (LVEF) и/или признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) като диспнея, белодробен оток, застойен оток, кардиомегалия и хепатомегалия, олигурия, асцит, плеврален излив и галопен ритъм. Животозастрашаваща ЗСН е най-тежката форма на индуцирана от антрациклините кардиомиопатия и представлява кумулативната дозолимитираща токсичност на лекарството.

Рискът от развитие на ЗСН нараства бързо с увеличаване на общите кумулативни дози на епирубицин над 900 mg/m²; тази кумулативна доза трябва да се надвишава само с изключително повишено внимание.

Сърдечната функция трябва да бъде оценена, преди пациентите да бъдат подложени на лечение с епирубицин и трябва да се проследява по време на лечението с цел да се намали до минимум рискът от поява на тежко сърдечно увреждане. Рискът може да бъде намален чрез регулярно проследяване на LVEF по време на лечението и незабавно преустановяване на употребата на епирубицин при първи признаци на нарушена функция. Подходящият количествен метод за периодична оценка на сърдечната функция (измерване на LVEF) включва радионуклидна ангиография (multi-gated radionuclide angiography - MUGA) или ехокардиография (ЕЧО). Препоръчва се начална оценка на сърдечната функция с ЕКГ и MUGA или ЕЧО, особено при пациенти с рискови фактори за увеличена кардиотоксичност. Трябва да се извършват повторни изследвания на LVEF с MUGA или ЕЧО, особено при прилагане на по-високи кумулативни дози антрациклини. Трябва да се използва една и съща техника за оценка по време на лечението.

Поради риска от развитие на кардиомиопатия, кумулативна доза от 900 mg/m² епирубицин трябва да се превишава само с изключително повишено внимание.

Рисковите фактори за кардиотоксичност включват активно или неактивно сърдечно-съдово заболяване, предхождаща или съпътстваща лъчетерапия в областта на медиастиnum/перикарда, предхождаща терапия с други антрациклини или антрацендиони, едновременно използване с други лекарства, потискащи миокардния контрактилитет или кардиотоксични лекарства (напр. трастузумаб) (вж. точка 4.5), като рискът е повишен при пациенти в старческа възраст.

При пациенти, приемащи трастузумаб, самостоятелно или в комбинация с антрациклини, като епирубицин, е наблюдавана сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA). Тя би могла да бъде умерена до тежка и е свързана със смърт.

Трастузумаб и антрациклини като епирубицин не бива да се прилагат в комбинация освен в условия на добре контролирани клинични изпитвания с мониториране на сърдечната дейност. Пациенти, които преди са приемали антрациклини, също са изложени на риск от кардиотоксичност при лечение с трастузумаб, въпреки че рискът е по-нисък, отколкото при едновременно прилагане на трастузумаб и антрациклини.



Полуживотът на трастузумаб варира. Веществото може да персистира в кръвообращението за период до 7 месеца след спиране на лечението с трастузумаб. Пациентите, които получават антрациклини, като епирубицин, след спиране на лечението с трастузумаб, може да са изложени на повишен риск от кардиотоксичност. Поради това лекарите трябва да избягват терапия, базирана на антрациклин, за период до 7 месеца след спиране на трастузумаб, когато това е възможно. Когато това не е възможно, се препоръчва внимателно наблюдение на сърдечната функция на пациента.

В случай, че по време на лечението с трастузумаб, след лечение с епирубицин, се развие симптоматична сърдечна недостатъчност, необходимо е тя да бъде лекувана със стандартните лекарства за целта.

Проследяването на сърдечната функция трябва да бъде особено стриктно при пациенти, получаващи високи кумулативни дози и при тези с наличие на рискови фактори. Кардиотоксичност в резултат на употреба на епирубицин обаче може да се появи и при по-ниски кумулативни дози, независимо от наличието или липсата на сърдечно-рискови фактори.

Получени са спорадични съобщения за фетални/неонатални кардиотоксични събития, включително фетална смърт след експозиция *in utero* на епирубицин (вж. точка 4.6).

Вероятно е токсичността на епирубицин и други антрациклини или антрацендиони да има адитивен характер.

Хематологична токсичност

Както други цитостатици, епирубицин може да предизвика миелосупресия. Хематологичните показатели трябва да бъдат изследвани преди и по време на всеки цикъл на лечение с епирубицин, включително диференциално броене на левкоцити. Основната проява на предизвиканата от епирубицин хематологична токсичност и най-честата остра дозолимитираща токсичност на лекарството е дозозависимата обратима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения). Левкопенията и неутропенията обикновено са по-тежки при високодозови схеми, достигащи най-ниски стойности на клетъчния брой в повечето случаи между дни 10 и 14 след приложение на лекарството. Те са обикновено преходни, като левкоцитите/неутрофилите нормализират своя брой в повечето случаи до ден 21. Могат да се появят също тромбоцитопения и анемия. Клиничните последствия на тежката миелосупресия включват треска, инфекция, сепсис/септицемия, септичен шок, хеморагия, тъканна хипоксия или смърт.

Вторична левкемия

Вторична левкемия с или без предлевкемична фаза е съобщена при пациенти, лекувани с антрациклини, включително епирубицин. Вторичната левкемия се среща по-често, когато тези лекарства се комбинират с ДНК-увреждащи антинеопластични лекарства, в комбинация с лъчетерапия, когато пациентите имат тежко предхождащо лечение с цитостатици или когато дозите на антрациклините се покачват рязко. Тези левкемии могат да имат латентен период от 1 до 3 години (вж. точка 5.1).

Гастроинтестинални ефекти

Епирубицин е еметогенен. Мукозит/стоматит обикновено се появяват рано след приложението на лекарството и, ако са в тежка форма, могат да прогресират за няколко дни до улцерации на мукозата. Повечето пациенти се възстановяват от тази нежелана реакция до третата седмица от терапията.

Чернодробна функция

Основният път на елиминиране на епирубицин е чрез хепатобилиарната система. Общи показатели за чернодробна функция, като серумен билирубин и нивото на AST трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с епирубицин. При пациенти с повишени нива на билирубин или AST клирънсът на лекарството може да е забавен и да е налице повишена обща токсичност. При тези пациенти се



препоръчват по-ниски дози (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациенти с тежко увреждане на черния дроб не трябва да бъдат лекувани с епирубицин (вж. точка 4.3).

Бъбречна функция

Серумният креатинин трябва да се изследва преди и по време на лечението. Адаптиране на дозата е необходимо при пациенти със серумен креатинин $> 5 \text{ mg/dl}$ (вж. точка 4.2).

Ефекти на мястото на инжектиране

При инжектиране на лекарството в малък съд или при многократно приложение в една и съща вена може да се получи флебосклероза. Рискът от развитие на флебити/тромбофлебита на мястото на инжектиране може да се намали, ако се спазват препоръките за прилагане (вж. точка 4.2).

Екстравазация

Екстравазацията на епирубицин по време на интравенозна инжекция може да предизвика локална болка, тежки тъканни увреждания (образуване на везикули, тежък целулит) и некроза. При поява на признаци или симптоми на екстравазация по време на интравенозно приложение на епирубицин, инфузията на лекарството трябва незабавно да се преустанови. Нежеланият ефект от екстравазация на антрациклините може да бъде предотвратен или намален, чрез незабавно прилагане на специфично лечение, напр. дексразоксан (моля, консултирайте се със съответните продуктови информации). Болката на пациента може да се облекчи чрез охлаждане на областта и поддържането ѝ охладена, прилагането на хиалуронова киселина и диметилсулфоксид. Пациентът трябва внимателно да се проследява през последващия период от време, тъй като няколко седмици след екстравазацията може да настъпи некроза. Трябва да се направи консултация с пластичен хирург, с оглед евентуална ексцизия на некрозата.

Други

Подобно на други цитостатици, по време на лечение с епирубицин са били съобщавани тромбофлебита и тромбоемболии, включително белодробен емболизъм (в някои случаи фатален).

Синдром на туморно лизиране

Епирубицин може да предизвика развитие на хиперурикемия, поради екстензивния пуринов катаболизъм, който придружава индуцираното от лекарството бързо лизиране на неопластични клетки (синдром на туморно лизиране). Нивата на пикочната киселина в кръвта, калия, калциевия фосфат и креатинина трябва да се изследват след първоначалното лечение. Хидратация, алкализирание на урината и профилактика с алопуринол за предотвратяване развитието на хиперурикемия могат да минимизират възможните усложнения от синдрома на туморно лизиране.

Имуносупресивни ефекти/повишена податливост към инфекции

Приложението на живи ваксини или живи атенюирани ваксини при имунокомпрометирани пациенти, вследствие на приложението на химиотерапевтици, включително епирубицин, може да доведе до сериозни или фатални инфекции (вж. точка 4.5). Ваксиниране с живи ваксини трябва да се избягва при пациенти, приемащи епирубицин. Могат да бъдат прилагани убити или инактивирани ваксини, въпреки това, отговорът към тези ваксини може да бъде понижен.

Възпроизводителна система

Епирубицин може да причини генотоксичност. Мъже и жени, лекувани с епирубицин, трябва да използват подходящи контрацептиви по време на лечението с епирубицин и известен период след завършване на лечението (вж. точка 4.6). Пациенти, желаещи да имат деца след приключване на лечението, трябва да бъдат посъветвани да получат обща консултация, ако е приложимо и възможно.

Допълнителни противопоказания и предпазни мерки при употреба при други приложения



Интравезикално приложение

Прилагането на епирубицин може да предизвика симптоми на химичен цистит (например дизурия, полиурия, никтурия, странгурия, хематурия, дискомфорт в областта на пикочния мехур, некроза на стената на пикочния мехур) и констрикция на пикочния мехур. Трябва да се обърне специално внимание при проблеми с катетеризацията (напр. обструкция на уретрата в резултат на масивни интравезикални тумори).

Интраартериално приложение

Интраартериалното приложение на епирубицин (транскатетърна артериална емболизация при локална или регионална терапия на първичен хепатоцелуларен карцином или чернодробни метастази) може да предизвика (в допълнение към системната токсичност, качествено сходна на тази, наблюдавана при интравенозното приложение на епирубицин) локализирани или регионални ефекти, които включват гастродуоденални язви (вероятно в резултат на рефлукс на лекарствата в артерия гастрика) и стеснение на хепатобилиарните пътища, в резултат на лекарственоиндуциран склерозиращ холангит. Този начин на приложение може да доведе до широко разпространена некроза на перфузираната тъкан.

Помощни вещества

ФАРМОРУБИЦИН PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор във флакон от 5 ml съдържа 17,7 mg натрий във всеки флакон от 5 ml, което е еквивалентно на 0,9% от максималния препоръчителен дневен прием от 2 g натрий за възрастен, определен от СЗО.

ФАРМОРУБИЦИН PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор във флакон от 25 ml съдържа 88,5 mg натрий във всеки флакон от 25 ml, което е еквивалентно на 4,4% от максималния препоръчителен дневен прием от 2 g натрий за възрастен, определен от СЗО.

Този лекарствен продукт може да се приготвя допълнително за приложение с разтвори, съдържащи натрий (вж. точка 4.2), и това трябва да се вземе предвид във връзка с общия натрий от всички източници, които ще бъдат приложени на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Епирубицин се използва главно в комбинация с други цитостатици. Може да се появи адитивна токсичност, особено по отношение на ефектите върху костно-мозъчната/хематологичната и стомашно-чревната функция (вж. точка 4.4). Използването на епирубицин в комбинирана химиотерапия с други потенциално кардиотоксични лекарства, както и едновременната употреба с други кардиоактивни лекарства (например блокери на калциевите канали), изисква проследяване на сърдечната функция по време на лечение.

Епирубицин се метаболизира екстензивно чрез черния дроб. Промени в чернодробната функция, предизвикани от комбинирани терапии, могат да повлияят метаболизма, фармакокинетиката, ефикасността и/или токсичността на епирубицин (вж. точка 4.4).

Антрациклини, включително епирубицин, не трябва да се приемат в комбинация с други кардиотоксични вещества, освен ако сърдечната функция на пациента не е внимателно проследявана. Пациенти, приемащи антрациклини след прекратяване на лечение с други кардиотоксични вещества, особено такива с дълъг полуживот, като трастузумаб, могат да са с повишен риск от развитие на кардиотоксичност. Полуживотът на трастузумаб варира. Веществото може да остане в кръвообращението за период до 7 месеца. Поради тази причина лекарите трябва да избягват терапия, включваща антрациклин, за период до 7 месеца след прекратяване на трастузумаб, когато това е възможно. Когато това не е възможно, препоръчва внимателно проследяване на сърдечната функция на пациента.

Ваксинация с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, приемащи епирубицин, или инактивирани ваксини могат да се прилагат, но отговорът към такива ваксини може да бъде намален.



Циметидин увеличава AUC на епирубицин с 50% и трябва да се прекрати по време на лечение с епирубицин.

Паклитаксел, когато е прилаган преди епирубицин, може да доведе до увеличени плазмени концентрации на непроменен епирубицин и неговите метаболити, като метаболитите обаче не са нито токсични, нито активни. Комбинираното приложение на паклитаксел или доцетаксел не повлиява фармакокинетиката на епирубицин, когато епирубицин е прилаган преди таксаните.

Тази комбинация може да се прилага, ако се използва неедновременна схема на приложение на двете вещества. Инфузията на епирубицин и паклитаксел трябва да се осъществява с минимум 24-часов интервал между двете вещества.

Дексверапамил може да промени фармакокинетиката на епирубицин и вероятно да увеличи потискащите му ефекти върху костния мозък.

Едно проучване установява, че доцетаксел може да увеличи плазмените концентрации на метаболитите на епирубицин, когато се прилага незабавно след епирубицин.

Хинин може да ускори първоначалната дистрибуция на епирубицин от кръвта в тъканите, което може да повлияе деленето на червените кръвни клетки от епирубицин.

Едновременният прием на интерферон $\alpha 2b$ може да понижи крайното време на полуелиминиране и намали общия клирънс на епирубицин.

Вероятността за значимо нарушение на хематопоезата трябва да се има предвид при (предварително) лечение с лекарства, които повлияват костния мозък (напр. цитостатици, сулфонамид, хлорамфеникол, дифенилхидантоин, амидопирин-производни, антиретровирусни лекарства).

Повишена миелосупресия може да се появи при пациенти, приемащи комбинирана терапия с антрациклин и дексразоксан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на епирубицин при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Фарморубицин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с епирубицин.

Да се избягва употребата на епирубицин през 1-вия триместър. От наличните данни при хора не може да се установи наличието или отсъствието на големи вродени аномалии и спонтанен аборт, свързани с употребата на епирубицин по време на 2-рия и 3-тия триместър.

Получени са спорадични съобщения за фетална и/или неонатална преходна вентрикуларна хипокинезия, преходно повишаване на сърдечните ензими и фетална смърт от подозирана кардиотоксичност, индуцирана от антрациклин, след експозиция *in utero* на епирубицин през 2-рия и/или 3-тия триместър (вж. точка 4.4). Наблюдавайте фетуса и/или новороденото за кардиотоксичност и извършвайте изследвания в съответствие с местните стандартни грижи.

Кърмене

Не е известно дали епирубицин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарства, включително други антрациклини, се екскретират в кърмата и тъй като съществува потенциална възможност за сериозни нежелани реакции при кърмачета от епирубицин, кърмещите жени трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечение с епирубицин и минимум 7 дни след последната доза.



Фертилитет

Епирубицин може да предизвика хромозомни увреждания на човешките сперматозоиди.

Фарморубицин може да причини аменорея или преждевременна менопауза при пременопаузални жени.

Въз основа на проучвания при животни е установено, че фертилитетът при мъжете и жените може да бъде необратимо засегнат (вж. точка 5.3). Силно се препоръчва при мъже и жени преди лечението да се потърси съвет за запазване на фертилитета.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване по време на лечението и да използват ефективни контрацептивни методи по време на лечение и най-малко 6,5 месеца след последната доза.

Мъжете, получаващи лечение с епирубицин, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни контрацептивни методи по време на лечението и най-малко 3,5 месеца след последната доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на епирубицин върху способността за шофиране или работа с машини не е систематично оценен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са посочени нежеланите лекарствени реакции, представени по системо-органи класове и честоти, съгласно класификацията на MedDRA. Във всяка група НЛР са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органи клас	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция, конюнктивит		Сепсис*, пневмония*			Септичен шок, целулит
Неоплазми – доброкачествени и, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Остра миелоидна левкемия, остра лимфоцитна левкемия			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия, левкопения, неутропения, фебрилна неутропения, тромбоцитопения, гранулоцитопения					



Системо- органен клас	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	М но го ре дк и < 1/1 0 00 0	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция*		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация * понижен апетит		Хиперурике- мия*		
Нарушения на нервната система				Замайване		
Нарушения на очите	Кератит					
Сърдечни нарушения		Камерна тахикардия, атриовентрик уларен (AV) блок, бедрен блок, брадикардия, застойна сърдечна недостатъчно ст		Кардио- токсичност (напр. отклонения в ЕКГ, аритмии, кардио- миопатия)		
Съдови нарушения	Горещи вълни, флебит*	Кръвоизлив*, зачервяване*	Емболия, артериална емболия* тромбофлебит*			Шок*, флебо- склероза
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Белодробна емболия*			
Стомашно- чревни нарушения	Гадене, повръщане, стоматит, възпаление на лигавиците, диария	Езофагит, гастро- интестинална болка*, гастро- интестинална ерозия*, гастроинтес- тинална язва*,	Гастро- интестинален кръвоизлив*			Абдоминален дискомфорт, ерозия на устната лигавица, язви в устата, кръвоизлив в устата, пигментация на устната лигавица
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia, токсичност на кожата	Обрив/сърбеж пигментация по ноктите*, кожни нарушения, хиперпигмент	Уртикария*, еритем*			



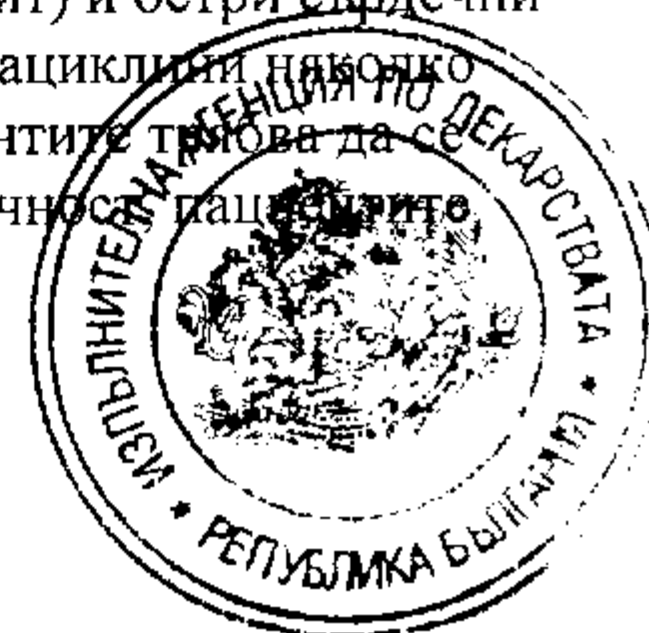
Системо- органен клас	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	М но го ре дк и < 1/1 0 00 0	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
		ация на кожата*				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хроматурия*†			Полакиурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Аменорея			Азоспермия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Отпадналост, треска*	Втрисане*, еритем на мястото на инфузия	Астения			Некроза на меките тъкани в следствие на случайно паравенозно инжектиране
Изследвания	Абнормни нива на трансаминази	Понижена фракция на изтласкване				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Химичен цистит*§					Отхвърляне след лъчетерапия (recall феномен)*Δ
* НЛР, идентифицирани в постмаркетинговия период † Червено оцветяване на урината за 1 до 2 дни след приложение. § След интравезикално приложение. Δ Свръхчувствителност на облъчения участък от кожата (реакция след лъчетерапия).						

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Острото предозиране с епирубицин ще доведе до тежка миелосупресия (главно левкопения и тромбоцитопения), гастро-интестинални токсични ефекти (главно мукозит) и остри сърдечни усложнения. Латентна сърдечна недостатъчност е наблюдавана при антрациклини няколко месеца до години след приключване на лечението (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да се проследяват внимателно. Ако се появят признаци на сърдечна недостатъчност, пациентите трябва да се лекуват спрямо стандартните указания.



Лечението при предозиране е симптоматично. Епирубицин не може да се отстранява чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антрациклини и сродни вещества, АТС код: L01DB03

Епирубицин е антрациклиново цитотоксично лекарство. Въпреки че е известно, че антрациклините могат да повлияят множество биохимични и биологични функции в еукариотните клетки, точните механизми на цитотоксичността на епирубицин и/или антипролиферативните му свойства не са напълно изяснени.

Епирубицин образува комплекс с ДНК чрез вмъкване (интеркалиране) на неговите планарни пръстени между две съседни нуклеотидни бази, с последващо инхибиране на синтеза на нуклеинови киселини (ДНК и РНК) и протеини. Такова вмъкване отключва разцепването на ДНК чрез топоизомераза II, водещо до разрушаване на клетките. Епирубицин инхибира също активността на ДНК хеликазата, предотвратявайки ензимното разделяне на двойноверижната ДНК и възпрепятства репликацията и транскрипцията. Епирубицин участва също в реакциите на окисление/редукция чрез генериране на цитотоксични свободни радикали. Счита се, че антипролиферативната и цитотоксичната активност на епирубицин е в следствие на тези или други възможни механизми.

Епирубицин е цитотоксичен *in vitro* към множество клетъчни линии при мишки и хора и първични клетъчни култури на тумори при хора. Активен е също *in vivo* срещу множество тумори при мишки и човешки ксенотрансплантанти при мишки без тимус, включително тумори на гърдата.

Клинични проучвания

Адювантна терапия на пациенти с ранен рак на млечната жлеза

Две рандомизирани, отворени, мултицентрови проучвания оценяват употребата на епирубицин 100 до 120 mg/m² в комбинация с циклофосфамид и флуороурацил за адювантна терапия на пациенти с разсейки в аксиларните лимфни възли и без данни за далечни метастази (стадий II или III). Проучването MA-5 е оценило прилагането на 120 mg/m² епирубицин в комбинация с циклофосфамид и флуороурацил (CEF-120 терапевтична схема). При това проучване са рандомизирани жени преди и след менопауза, с един или повече положителен лимфен възел към съдържаща епирубицин CEF-120 терапевтична схема или към CMF терапевтична схема. Проучването GFEA-05 е оценило прилагането на курсова доза от 100 mg/m² епирубицин в комбинация с флуороурацил и циклофосфамид (FEC-100). При това проучване са рандомизирани жени преди и след менопаузата към FEC-100 терапевтична схема или FEC-50 терапевтичната схема с по-ниска дозировка. Изискването към подходящите пациенти при GFEA-05 проучването е било да имат ≥ 4 лимфни възела с метастази или ако само 1-3 лимфни възела са били с метастази, естроген и прогестероновите рецептори да са отрицателни и туморът да е от 2 или 3 степен. В тези проучвания са участвали 1281 жени. Пациентки с T4 тумори не са били подходящи за нито едно от проучванията.

Таблица 1 показва терапевтичните схеми, прилагани на пациентите. Първичната крайна точка на проучванията е била преживяемост, свободна от рецидиви, т.е. времето до появата на локални, регионални или далечни метастази или смърт в резултат от заболяването. Пациентките с контралатерален рак на млечната жлеза, друго първично злокачествено образуване, или смърт, причинена не от рак на млечната жлеза, са били отстранени от последната визита, преди тези събития.

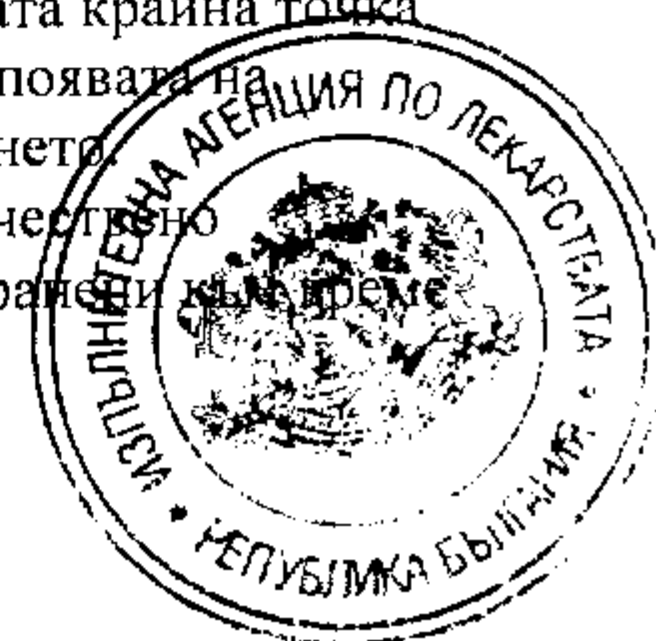


Таблица 1 **Терапевтични схеми, прилагани при проучванията във фаза 3 при пациенти с рак на млечната жлеза в ранен стадий**

	Терапевтични групи	Агент	Терапевтична схема
MA-5 ¹ N=716	CEF-120 (курсова доза, 6 курса) ² N=356 CMF (курсова доза, 6 курса) N=360	Циклофосфамид	75 mg/m ² PO, от 1 до 14, с повторение през 28 дни
		Епирубицин	60 mg/m ² IV, ден 1 и ден 8, с повторение през 28 дни
		Флуороурацил	500 mg/m ² IV, ден 1 и ден 8, с повторение през 28 дни
		Циклофосфамид	100 mg/m ² PO, от 1 до 14, с повторение през 28 дни
		Метотрексат	40 mg/m ² IV, ден 1 и ден 8, с повторение през 28 дни
		Флуороурацил	600 mg/m ² IV, ден 1 и ден 8, с повторение през 28 дни
GFEA-05 ³ N=565	FEC-100 (курсова доза, 6 курса) N=276 FEC-50 (курсова доза, 6 курса) N=289 Тамоксифен 30 mg дневно за 3 години, жени след менопауза, независимо от рецепторния статус	Флуороурацил	500 mg/m ² IV, ден 1, повторение през 21 дни
		Епирубицин	100 mg/m ² IV, ден 1, повторение през 21 дни
		Циклофосфамид	500 mg/m ² IV, ден 1, повторение през 21 дни
		Флуороурацил	500 mg/m ² IV, ден 1, повторение през 21 дни
		Епирубицин	50 mg/m ² IV, ден 1, повторение през 21 дни
		Циклофосфамид	500 mg/m ² IV, ден 1, повторение през 21 дни

¹ При жени, подложени на туморна ексцизия, лъчетерапията трябва да започне след приключване на химиотерапията.

² Пациентите са приемали профилактично и антибиотична терапия с триметоприм–сулфаметоксазол или флуорхинолон по време на пълния курс на химиотерапията.

³ Всички жени са били подложени на лъчетерапия след приключване на химиотерапията.

Средната възраст на включената в MA-5 проучването група е била 45 години. Приблизително 60% от пациентите са имали 1 до 3 засегнати лимфни възела и приблизително 40% са имали ≥ 4 засегнати лимфни възела.

Средната възраст на включените в проучването GFEA-05 е била 51 години и приблизително половината пациенти са били след менопауза.

Около 17% от пациентите, включени в проучването са имали 1 до 3 лимфни възела с метастази и 80% от пациентите са имали ≥ 4 засегнати лимфни възли. Демографските и туморните показатели са били добре балансирани между рамената на всяко проучване.

Крайните точки за ефикасността на преживяемост без рецидиви и обща преживяемост са анализирани чрез методът на Kaplan-Meier в ITT популацията при всяко проучване.

Резултатите от крайните точки са анализирани първоначално след период на проследяване до 5 години и тези резултати са представени в по-долния текст и в таблица 2. Резултатите от проследяване до 10 години са представени в таблица 2. При проучване MA-5, комбинираната терапия, съдържаща епирубицин (CEF-120), показва значително по-висока преживяемост без рецидиви в сравнение с CMF (5-годишните приблизителни оценки са били 62% срещу 53%, стратифициран логаритъм (logrank) за общата преживяемост без рецидиви $p=0,01$). Приблизителното намаляване на риска от рецидив е било 24% за 5 години. Общата преживяемост също е била по-голяма при епирубицин-съдържащата терапевтична схема CEF-120, в сравнение с CMF-терапевтичната схема (5-годишните приблизителни оценки 77%



срещу 70%; стратифициран логаритъм за обща преживяемост $p=0,043$; нестратифициран логаритъм $p=0,13$). Приблизителното намаляване на риска от смърт е било 29% за 5 години.

При проучването GFEA-05 пациентите, лекувани с по-високи дози епирубин (FEC-100), са имали значително по-дълга 5 годишна преживяемост без рецидиви (приблизителни оценки са били 65% срещу 52%, логаритъм за средна преживяемост без рецидиви $p=0,007$) и обща преживяемост (приблизително 76% срещу 65%, логаритъм за средна преживяемост $p=0,007$) в сравнение с пациентите, получавали по-нискодозова терапевтична схема (FEC-50).

Приблизителното намаляване на риска от рецидив е било 32% за 5 години. Приблизителното намаляване на риска от смърт е било 31% за 5 години.

Резултатите от до 10-годишно проследяване (средно проследяване = 8,8 години и съответно 8,3 години, за проучването MA-5 и проучването GFEA-05) са представени в таблица 2.

Въпреки че проучванията не са подлагани на подгрупов анализ, в MA-5 проучването са наблюдавани подобрения в полза на CEF-120 срещу CMF, при преживяемостта без рецидиви и общата преживяемост, както при пациентите с 1-3 лимфни възела с метастази, така и при тези с ≥ 4 лимфни възела с метастази. При GFEA-05 проучването, подобрения при преживяемостта без рецидиви и общата преживяемост са били наблюдавани, както при жени преди менопауза, така и при жени след менопауза, лекувани с FEC-100 в сравнение с FEC-50.

Таблица 2 Резултати от Фаза 3 проучвания при пациенти с ранен рак на млечната жлеза*

	MA-5 проучване [22,128,129]		GFEA-05 проучване [21,130,131]	
	CEF-120 N=356	CMF N=360	FEC-100 N=276	FEC-50 N=289
Преживяемост без рецидиви за 5 година (%)	62	53	65	52
Относителен риск (Hazard ratio [†])	0,76		0,68	
Двустранен 95% CI	(0,60; 0,96)		(0,52; 0,89)	
Log-rank тест стратифициран**	(p = 0,013)		(p = 0,007)	
Обща преживяемост за 5 години (%)	77	70	76	65
Относителен риск (Hazard ratio [†])	0,71		0,69	
Двустранен 95% CI	(0,52; 0,98)		(0,51; 0,92)	
Log-rank тест стратифициран**	(p = 0,043) (нестратифицирана p = 0,13)		(p = 0,007)	
Преживяемост без рецидиви за 10 години (%)	51	44	49	43
Относителен риск (Hazard ratio [†])	0,78		0,78	
Двустранен 95% CI	(0,63; 0,95)		(0,62; 0,99)	
Log-rank тест стратифициран**	(p = 0,017) (нестратифицирана p = 0,023)		(p = 0,040) (нестратифицирана p = 0,09)	
Обща преживяемост за 10 години (%)	61	57	56	50
Относителен риск (Hazard ratio [†])	0,82		0,75	
Двустранен 95% CI	(0,65; 1,04)		(0,58; 0,96)	
Log-rank тест стратифициран**	(p = 0,100) (нестратифицирана p = 0,18)		(p = 0,023) (нестратифицирана p = 0,39)	

*Въз основа на изчисленията по метода на Kaplan-Meier

**Пациентите от MA-5 проучването са били стратифицирани по статус на лимфните възли (1-3, 4-10, и >10 засегнати лимфни възли), вид на първоначалната хирургична интервенция

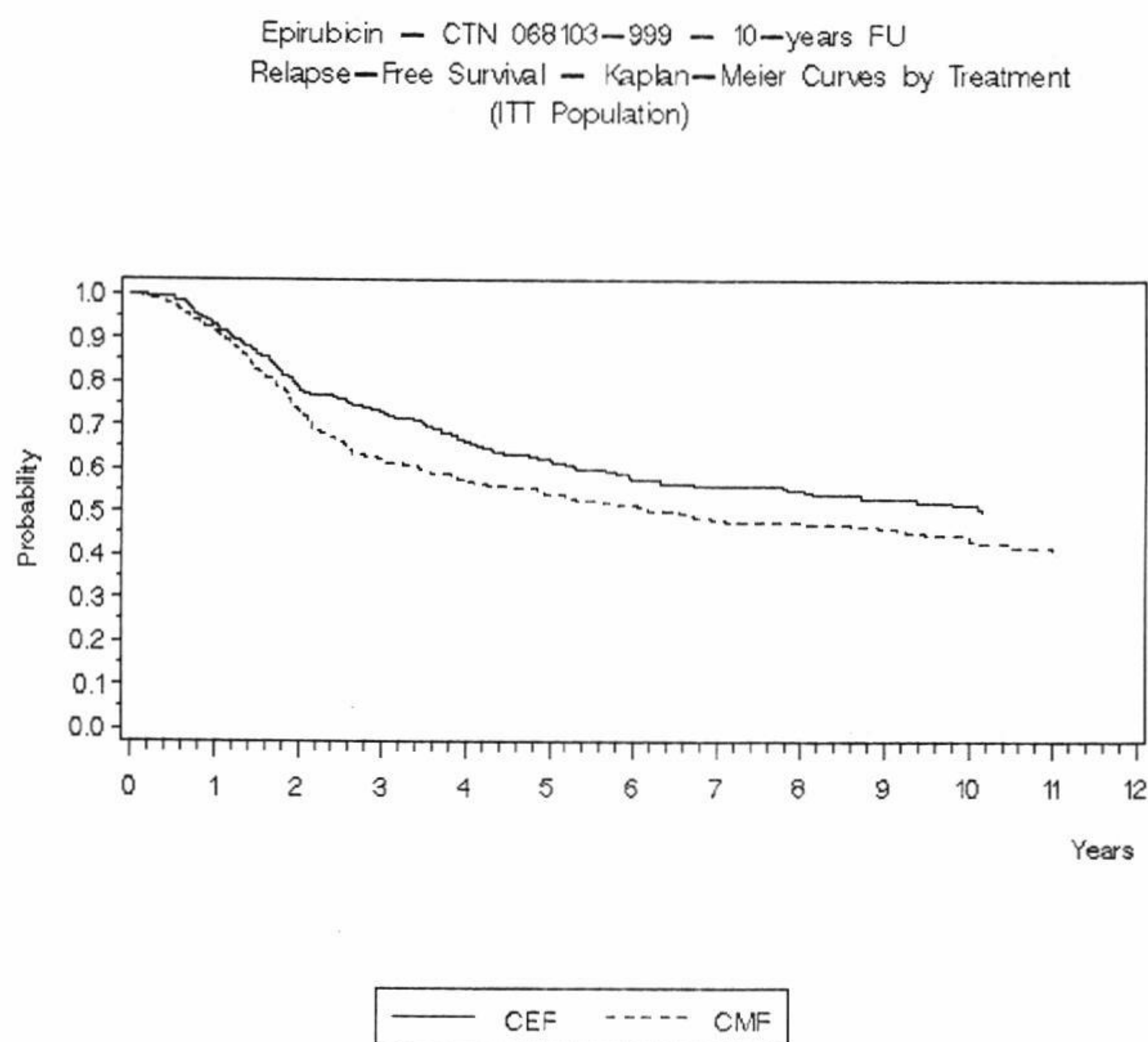


(Парциална срещу тотална мастектомия), и по хормон-рецепторен статус (естроген или прогестерон положителен (≥ 10 fmol), отрицателен (< 10 fmol), или неизвестен статус). Пациентите от GFEA-05 проучването са били стратифицирани по статус на лимфните възли (1-3, 4-10, и > 10 засегнати лимфни възела).

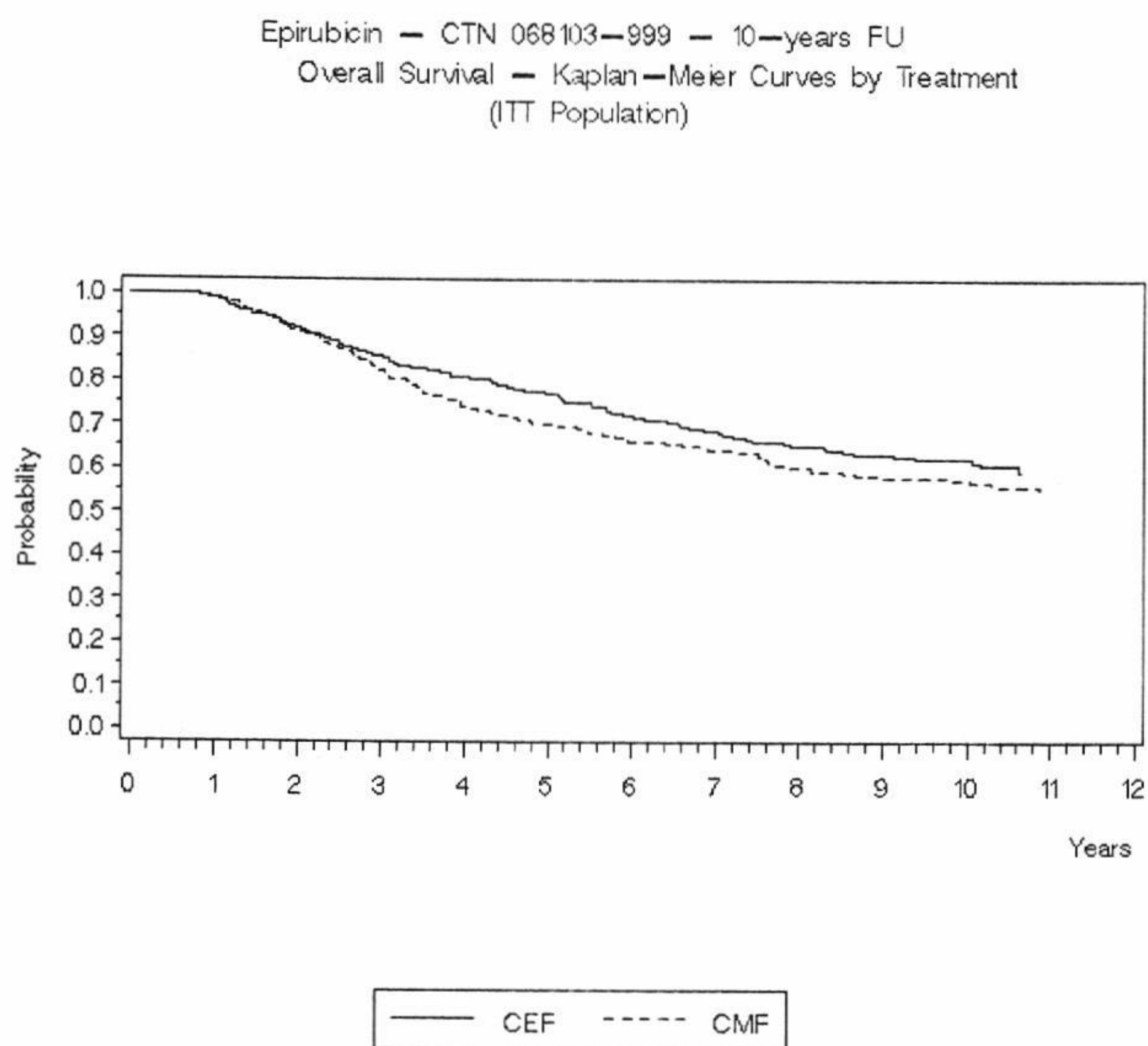
[†]Относителен риск (Hazard ratio): CMF:CEF-120 при MA-5, FEC-50:FEC-100 при GFEA-05

Кривите на Kaplan-Meier за преживяемост без рецидиви и обща преживяемост по проучване MA-5 са показани на Фиг. 1 и 2, а тези от проучване GFEA-05 на Фиг. 3 и 4.

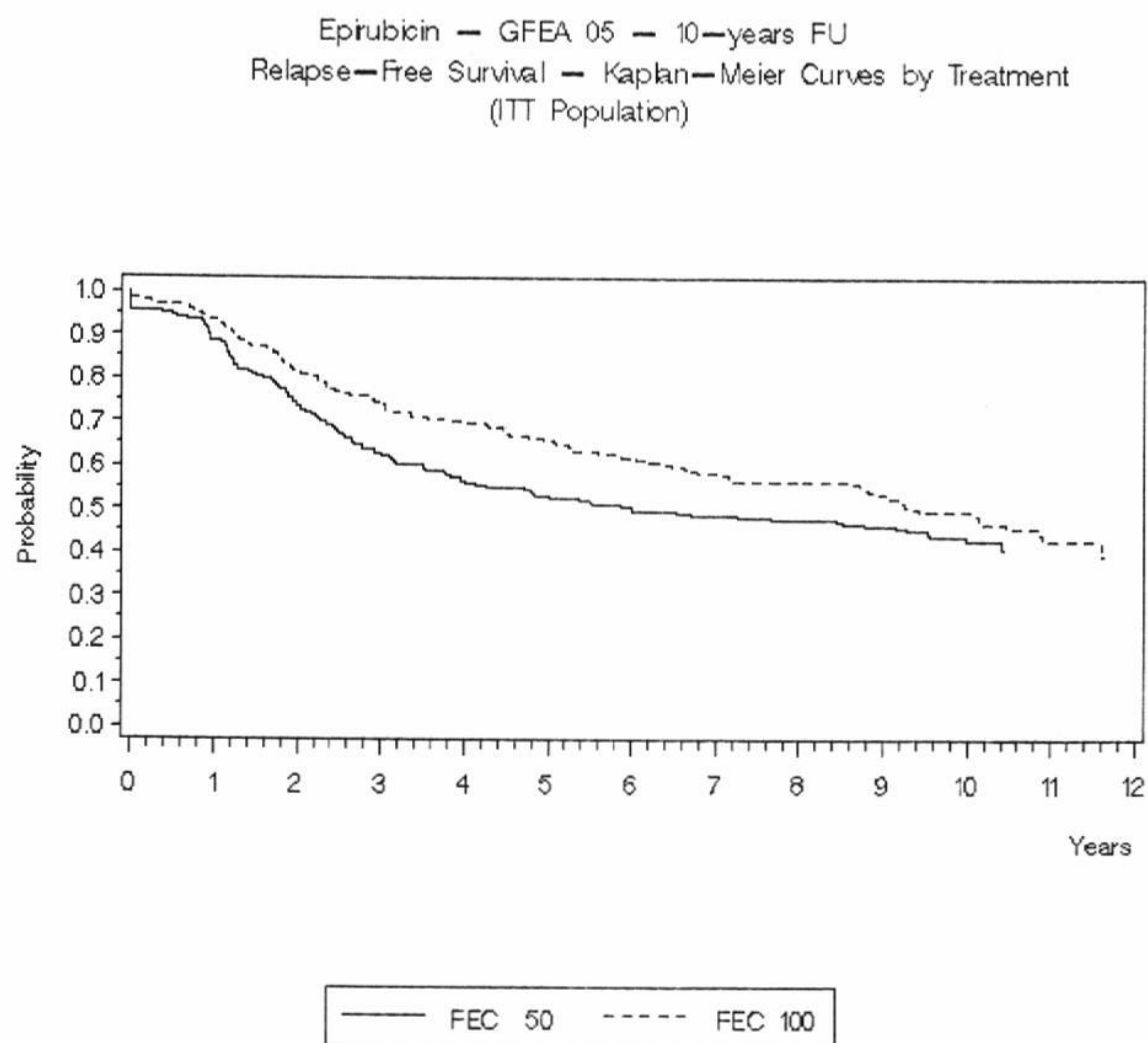
Фиг 1. Преживяемост без рецидиви по проучване MA-5



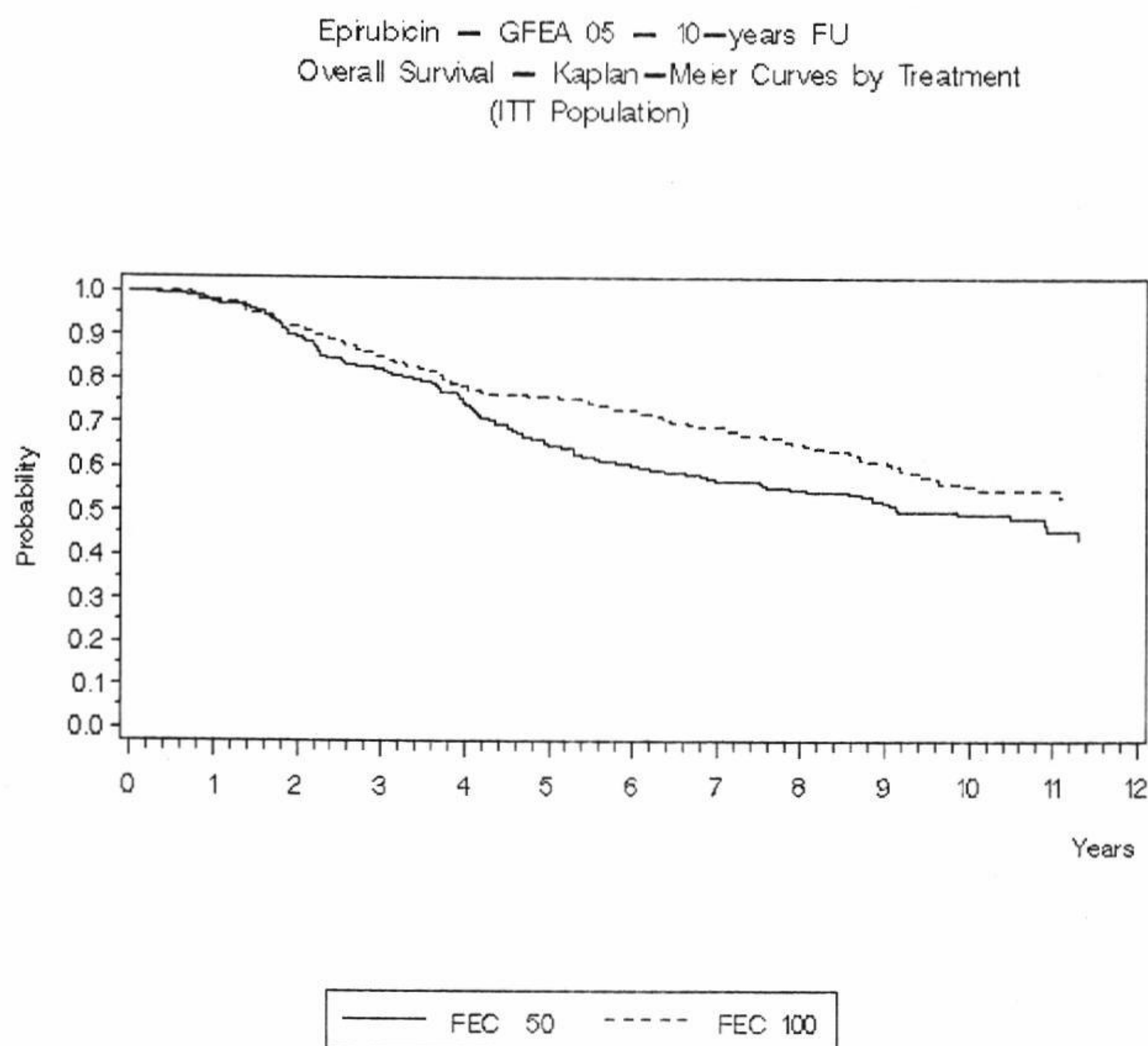
Фиг. 2. Средна преживяемост по проучване MA-5



Фиг. 3. Преживяемост без рецидиви при проучване GFEA-05



Фиг. 4. Средна преживяемост при проучване GFEA-05



Вж. таблица 2 за статистическите данни от 5 и 10 годишните анализи.

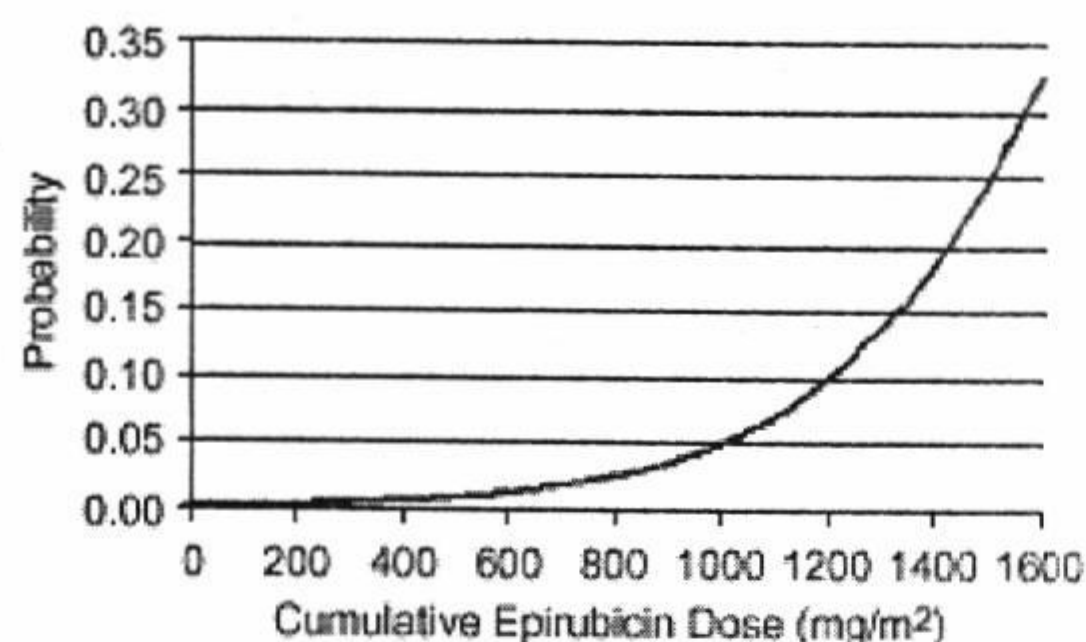
Сърдечна функция

При ретроспективно проучване, включващо 9144 пациенти, по-голямата част от които с авансирани солидни тумори, вероятността за развиване на конгестивна сърдечна недостатъчност се е повишавала с повишаването на кумулативните дози епирубицин (фиг. 5). Относителният риск от развитие на конгестивна сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с епирубицин, е била съответно 0,9% при кумулативна доза от 550 mg/m², 1,6% при 700 mg/m² и 3,3% при 900 mg/m². Максималната кумулативна доза, прилагана по време на клиничните проучвания при адювантното лечение на рак на млечната жлеза, е била 720 mg/m². Рискът от развитие на застойна сърдечна недостатъчност при липса на други сърдечни рискови фактори се е повишил значимо след прилагане на кумулативна доза епирубицин 900 mg/m².



Фиг 5. Риск от застойна сърдечна недостатъчност при 9144 пациенти, приемали епирубицин

Figure 5. Risk of CHF In 9144 Patients Treated with Epirubicin

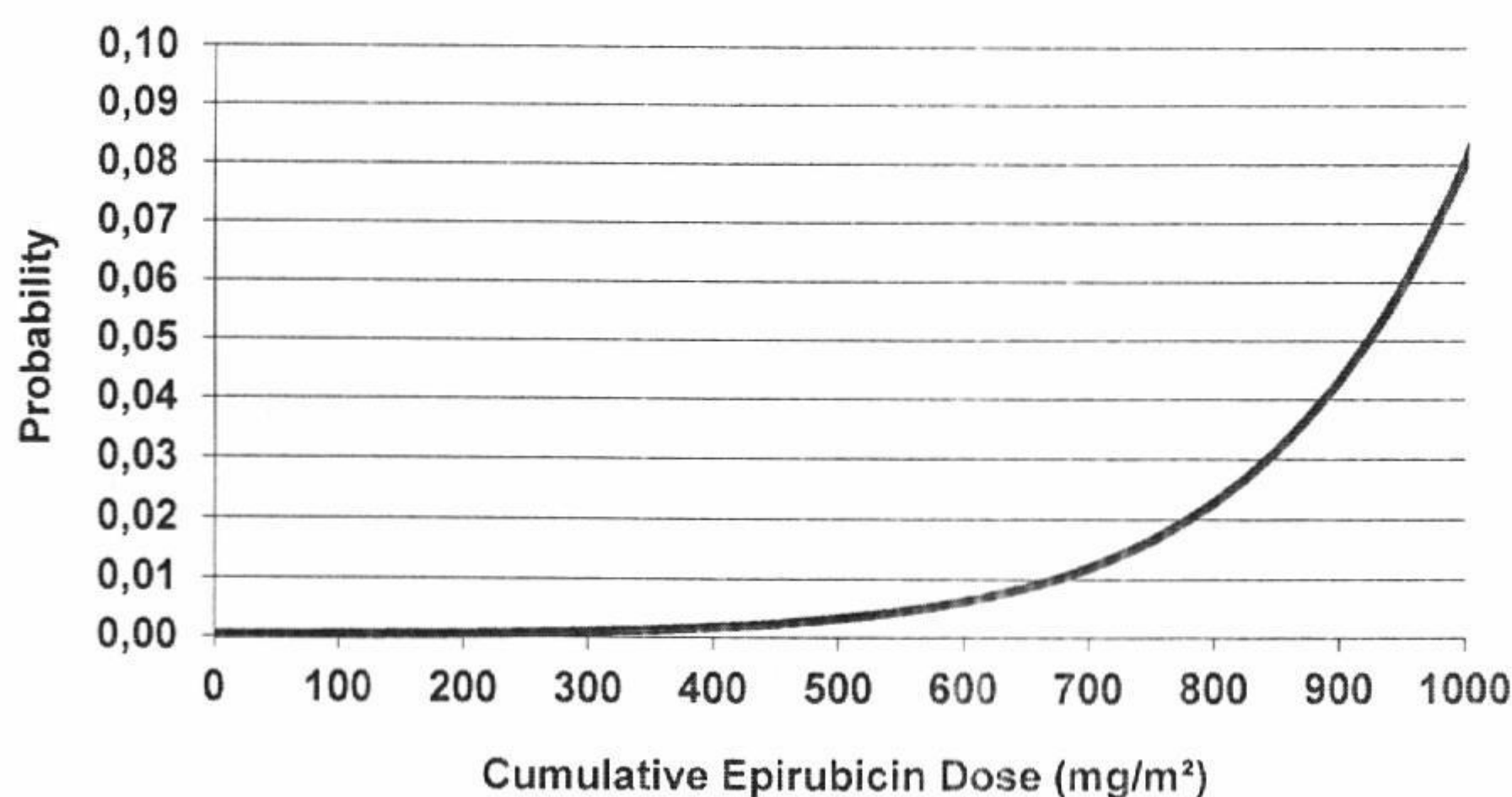


При друго ретроспективно проучване при 469 пациента с метастазирал или ранен рак на млечната жлеза, лекувани с епирубицин, докладваният риск от конгестивна сърдечна недостатъчност е бил сравним с този, наблюдаван при по-голямото проучване, обхващащо над 9000 пациента.

Вторична левкемия

Анализът на 7110 пациента, подложени на адювантна химиотерапия с епирубицин като част от полихимиотерапевтични схеми при ранен рак на млечната жлеза, по време на контролирани клинични проучвания, е показал кумулативен риск от вторична остра миелогенна левкемия или миелодиспластичен синдром (ВОМЛ/МДС) от около 0,27% (приблизително 95% CI, 0,14-0,40) за 3 години; 0,46% (приблизително 95% CI, 0,28-0,65) за 5 години и 0,55% (приблизително 95% CI, 0,33-0,78) за 8 години. Рискът от развитие на ВОМЛ/МДС се повишава с повишаване на кумулативните дози епирубицин, както е показано на фиг. 6.

Фиг. 6. Риск от ВОМЛ/МДС при 7110 пациента, лекувани с епирубицин



ВОМЛ/МДС стойностите се повишават съобразно дозата на епирубицин за цикъл и кумулативната доза. Например при проучването MA-5, честотата на ВОМЛ/МДС при пациентите, получавали интензивни дози епирубицин (120 mg/m^2), е била 1,1% за 5 години без допълнителни случаи, наблюдавани по време на следващите 5 години (година 6-10) от проследяването.



Установено е, че кумулативната вероятност за развитие на ВОМЛ/МДС е особено повишена при пациенти, получавали повече от максималната препоръчителна кумулативна доза епирубицин (720 mg/m^2) или циклофосфамид ($6,300 \text{ mg/m}^2$), както е показано в табл. 3.

Таблица 3 Кумулативна вероятност за развитие на ВОМЛ/МДС във връзка с кумулативни дози епирубицин и циклофосфамид

Години от началото на лечението	Кумулативна вероятност за развитие на ВОМЛ/МДС % (95% CI)			
	Кумулативна доза циклофосфамид $\leq 6,300 \text{ mg/m}^2$		Кумулативна доза циклофосфамид $> 6,300 \text{ mg/m}^2$	
	Кумулативна доза епирубицин $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ N=4760	Кумулативна доза епирубицин $> 720 \text{ mg/m}^2$ N=111	Кумулативна доза епирубицин $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ N=890	Кумулативна доза епирубицин $> 720 \text{ mg/m}^2$ N=261
3	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)	0,12 (0,00-0,37)	4,37 (1,69-7,05)
5	0,25 (0,08-0,42)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)
8	0,37 (0,13-0,61)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на епирубицин е линейна при доза от 60 до 150 mg/m^2 и плазменият клирънс не се повлиява от продължителността на инфузия или времето на приложение.

Абсорбция

Епирубицин се метаболизира екстензивно и бързо чрез черния дроб, а също и чрез други органи и клетки, включително червените кръвни клетки. Идентифицирани са четири основни метаболитни кръга:

- (1) редукция на C-13 кето-групата с образуването на 13(S)-дехидро-derivata, епирубицинол;
- (2) конюгиране на непромененото лекарство и епирубицинол с глюкоронова киселина;
- (3) отделяне на аминокзахарта чрез хидролитичен процес, с образуването на доксорубицин и доксорубицинол агликони;
- (4) отделяне на аминокзахарта чрез процес на окисление/редукция с образуването на 7-деокси-доксорубицин агликона и 7-деокси-доксорубицинол агликона. Епирубицинол има *in vitro* цитотоксична активност една десета от тази на епирубицин. Тъй като плазмените нива на епирубицинол са по-ниски от тези на непромененото лекарство, малко вероятно е да достигнат *in vivo* концентрации, достатъчни за цитотоксичност. Няма съобщения за значима активност или токсичност за другите метаболити.

Разпределение

След интравенозно приложение, епирубицин има бързо и широко преразпределение в тъканите. Свързването на епирубицин с плазмените протеини, главно с албумините, е около 77% и не се повлиява от концентрацията на лекарството. Епирубицин също изглежда се натрупва в червените кръвни клетки. Тоталните кръвни концентрации са приблизително два пъти над плазмените.

Елиминиране

Епирубицин и неговите основни метаболити се елиминират чрез жлъчна екскреция и в по-малка степен, чрез уринарна екскреция. Данните от баланс на масата от 1 пациент откриват около 60% от общата радиоактивна доза в изпражненията (34%) и урината (27%). Тези данни са в съответствие с данните от 3 пациента с обструкция на екстрахепаталните жлъчни пътища и перкутанен дренаж, при които приблизително 35% и 20% от прилаганата доза се откриват като епирубицин или неговите основни метаболити съответно в жлъчката и урината в рамките на дни след лечение.



Фармакокинетика при специални популации

Чернодробно увреждане

Епирубицин се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна екскреция и клирънсът намалява при пациенти с чернодробна дисфункция. В проучване върху действието на чернодробна дисфункция, пациенти със солидни тумори са класифицирани в 3 групи. Пациентите в Група 1 (n=22) са имали серумни AST (SGOT) нива над горната граница на нормата (средно: 93 IU/l) и нормални нива на серумен билирубин (средно: 0,5 mg/dl). При тях е прилаган епирубицин в дози от 12,5 до 90 mg/m². Пациентите в Група 2 са имали отклонения и в серумните AST нива (средно: 175 IU/l) и нивата на билирубин (средно: 2,7 mg/dl). При тези пациенти е прилаган епирубицин в дози от 25 mg/m² (n=8). Тяхната фармакокинетика е била сравнена с тази на пациенти с нормални серумни стойности на AST и билирубин, на които им е бил прилаган епирубицин в дози от 12,5 до 120 mg/m². Средният плазмен клирънс на епирубицин е намалял спрямо пациенти с нормална чернодробна функция с около 30% при пациентите в Група 1 и до 50% при пациентите в Група 2. Пациенти с по-тежко чернодробно увреждане не са били оценявани (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани значими отклонения във фармакокинетиката на епирубицин или неговия основен метаболит, епирубицинол, при пациенти със серумен креатинин <5 mg/dl. 50% намаление в плазмения клирънс е съобщено при четирима пациента със серумен креатинин ≥5 mg/dl (вж. точки 4.2 и 4.4). Пациенти на диализа не са проучвани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Епирубицин е мутагенен, кластогенен и карциногенен при животни.

Основните таргетни органи, при които се наблюдава токсичност след прилагане на епирубицин при животни, са хемолимфопоетичната система, стомашно-чревния тракт, сърцето, бъбреците, черния дроб и репродуктивните органи.

При проучвания върху животни епирубицин е показал токсичност за мъжките и женските репродуктивни органи. При мъжки плъхове прилагането на епирубицин е причинило намаляване на размера/теглото на тестисите и/или епидидимиди и намалена сперматогенеза. При женски плъхове епирубицин е причинил значителни промени в яйчниците и матката, а при плъхове и кучета - атрофия на матката. Епирубицин е ембриотоксичен и тератогенен, когато се прилага по време на периода на органогенеза при бременни плъхове, като се наблюдава повишена честота на висцерални аномалии. Въпреки това не са наблюдавани малформации при зайци.

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. Трябва да се избягва контакт с всякакъв разтвор с алкално pH, защото ще настъпи хидролиза на епирубицин. Епирубицин не трябва да се смесва с хепарин, поради химическа несъвместимост, която може да доведе до преципитация.



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте лекарството в неговата опаковка до употребата.

Разтворът да се съхранява при температура между +2°C и +8°C.

Да не се замразява.

Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инжекционен разтвор 10 mg/5 ml:

Безцветен флакон от прозрачно стъкло тип I (10 ml), затворен със силиконизирани запушалки от халобутилова гума и алуминиева обкатка с непрозрачна, пластмасова отчупваща се капачка, допълнително обвит със защитен прозрачен PVC-филм, поставен в картонена кутия.

Инжекционен разтвор 50 mg/25 ml:

Безцветен флакон от прозрачно стъкло тип I (25 ml), затворен със силиконизирани запушалки от халобутилова гума и алуминиева обкатка с непрозрачна, пластмасова отчупваща се капачка, допълнително обвит със защитен прозрачен PVC-филм, поставен в картонена кутия.

Опаковки с 1 флакон с инжекционен разтвор.

6.5 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Мерки за безопасност

Препоръчват се следните мерки за безопасност, поради токсичния характер на това лекарство.

- Персоналът трябва да е обучен на добра техника за работа.
- Бременни от персонала трябва да бъдат освободени от работа с това лекарство.
- Членове от екипа, които имат контакт с епирубицин, трябва да носят предпазно облекло: очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба.
- Работната повърхност трябва да бъде защитена с абсорбираща хартия с пластмасово покритие за еднократна употреба.
- Всички предмети, използвани при приложението или почистването, включително ръкавици, трябва да бъдат поставени в специални торби за високорискови отпадъци за еднократна употреба, предназначени за изгаряне при висока температура.
- Разпиляно или разлято лекарство трябва да се обработи с разтвор на натриев хипохлорид (1% хлорин) за предпочитане с на кисване, а след това с вода.
- Всички почистващи средства трябва да се изхвърлят по гореописания начин.
- В случай на контакт с кожата, измийте обилно засегнатата повърхност със сапун и вода или разтвор на натриев бикарбонат. Не търкайте обаче кожата с твърда четка.
- В случай на контакт с окото/очите, изтеглете назад клепача на засегнатото/засегнатите око/очи и изплакнете обилно с вода най-малко в продължение на 15 минути. След това е необходим преглед от специалист.
- След сваляне на ръкавиците винаги измивайте ръцете с вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG



Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20030657

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 февруари 1993 г.

Дата на последно подновяване: 19 февруари 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

