

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                |                  |
|------------------------------------------------|------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |                  |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                  |
| Към Рег. №                                     | 20080125         |
| Разрешение №                                   | 67561 21-01-2025 |
| BG/MA/MP -                                     | /                |
| Добавление №                                   | /                |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еписиндан 2 mg/ml инфузионен разтвор  
Episindan 2 mg/ml solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Еписиндан инфузионен разтвор от 5 ml съдържа 10 mg епирубицинов хидрохлорид (epirubicin hydrochloride).  
Всеки флакон Еписиндан инфузионен разтвор от 10 ml съдържа 20 mg епирубицинов хидрохлорид (epirubicin hydrochloride).  
Всеки флакон Еписиндан инфузионен разтвор от 25 ml съдържа 50 mg епирубицинов хидрохлорид (epirubicin hydrochloride).  
Всеки флакон Еписиндан инфузионен разтвор от 50 ml съдържа 100 mg епирубицинов хидрохлорид (epirubicin hydrochloride).  
Всеки флакон Еписиндан инфузионен разтвор от 100 ml съдържа 200 mg епирубицинов хидрохлорид (epirubicin hydrochloride).

#### Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон от 5 ml съдържа 17,7 mg натрий, еквивалентни на 0,8 mmol/l натрий.  
Всеки флакон от 10 ml съдържа 35,4 mg натрий, еквивалентни на 1,5 mmol/l натрий.  
Всеки флакон от 25 ml съдържа 88,5 mg натрий, еквивалентни на 4 mmol/l натрий.  
Всеки флакон от 50 ml съдържа 177 mg натрий, еквивалентни на 8 mmol/l натрий.  
Всеки флакон от 100 ml съдържа 354 mg натрий, еквивалентни на 15 mmol/l натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор  
Инфузионен разтвор с червен цвят за интравенозно и интравезикално приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Еписиндан е показан за лечение на:

- Карцином на млечната жлеза.
- Карцином на стомаха.

При интравезикално приложение е доказано ефективен 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.

Еписиндан може да бъде използван в полихимиотерапевтични режими.



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Епирубицин обикновено се прилага интравенозно.

Интравезикалното приложение е показало ефективност както при лечение на суперфициален карцином на пикочния мехур, така и за профилактика на рецидив на тумора след трансуретрална резекция.

### Интравенозно приложение

Общата доза епирубицин за курс, трябва да бъде разделена в зависимост от терапевтичния режим (напр. ако се прилага самостоятелно или в комбинация с други цитотоксични продукти) и от показанието за което се използва.

**Терапевтичен режим със стандартни начални дози:** Когато епирубицин се прилага самостоятелно, препоръчителната стандартна начална доза при възрастни е 60 – 120 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност на цикъл. Препоръчителната 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/m<sup>2</sup>. Общата начална доза за цикъл може да се дава като еднократна доза или разделена за 2-3 последователни дни. При нормално възстановяване от лекарствено индуцираната токсичност (особено миелосупресия и стоматит), всеки лечебен цикъл може да се повтаря на 3 до 4 седмици. Ако епирубицин се прилага едновременно с други цитотоксични лекарства, което може да доведе до повишаване на токсичността, препоръчителната доза трябва да бъде съответно понижена (вж. информацията за специални популации).

**Терапевтичен режим с високи начални дози:** Високи начални дози може да се използват при лечение на карцином на гърдата и на белия дроб. Препоръчителната начална доза за цикъл при монотерапия с епирубицин за възрастни е 90 – 135 mg/m<sup>2</sup> на ден 1 или 45 mg/m<sup>2</sup> на дни 1, 2 и 3, повтаряна на всеки 3 до 4 седмици. За комбинирана терапия препоръчителната висока начална доза е 90 – 120 mg/m<sup>2</sup> на ден 1, приложена на всеки 3 до 4 седмици.

### Карцином на гърдата

В адювантното лечение на пациенти с карцином на млечната жлеза в начален стадий и с метастази в лимфните възли, се препоръчва интравенозните дози на епирубицин да варират от 100 mg/m<sup>2</sup> (като еднократна доза на ден 1) до 120 mg/m<sup>2</sup> (в две отделни дози на ден 1 и на ден 8), приложени на всеки 3-4 седмици, в комбинация с интравенозно приложен циклофосфамид и 5-флуороурацил.

По-ниски дози (60-75 mg/m<sup>2</sup> за обичайните схеми на дозиране и 105-120 mg/m<sup>2</sup> за схеми с високи дози) се препоръчват при пациенти с намалена костномозъчна функция, дължащо се на предшестваща химио- и/или лъчетерапия, при пациенти в старческа възраст и при налична неопластична инфилтрация на костния мозък. Общата доза за цикъл може да бъде разделена в 2-3 последователни дни.

В следващата таблица са представени обичайно използваните дози епирубицин при монотерапия и комбинирана химиотерапия на различни неопластични заболявания

| Доза епирубицинов хидрохлорид (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> |                                                                                                                                               |                     |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Показание                                                       | Монотерапия                                                                                                                                   | Комбинирана терапия |
| Карцином на стомаха                                             | 60-90                                                                                                                                         | 50                  |
| Карцином на пикочния мехур                                      | 50 mg/50 ml или 80 mg/50 ml (карцином <i>in situ</i> )<br>Профилактика:<br>50 mg/50 ml седмично за 4 седмици, след което месечно за 11 месеца |                     |

<sup>a</sup> Дози обичайно давани в ден 1 или в ден 1, 2 и 3 на 21-дневни интервали



### Комбинирана терапия

Ако епирубицин се използва в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти, препоръчителната доза за цикъл трябва да бъде съответно понижена. Обичайно използваните дози са показани в по-горната таблица.

### Промени в дозата

#### Бъбречна недостатъчност:

Въпреки, че специални препоръки при пациенти с нарушена бъбречна функция е трудно да бъдат дадени, поради ограничените данни, в случай на тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин  $>5$  mg/dl) се препоръчват по-ниски начални дози.

#### Чернодробна недостатъчност:

Препоръчително е понижаване на дозата при пациенти със следните плазмени концентрации на чернодробните функционални показатели:

- Билирубин 1,2-3 mg/dl или ASAT надвишаваща 2 до 4 пъти горната нормална граница: препоръчителната начална доза се редуцира с 1/2.
- Билирубин  $>3$  mg/dl или ASAT  $>4$  пъти горната нормална граница: препоръчителната начална доза се редуцира с 1/4.

#### Други специални категории пациенти:

При пациенти лекувани предхождащо с високи дози или при пациенти с неопластична инфилтрация на костния мозък, може да се наложи приложение на по-ниски начални дози или по-редки цикли на приложение (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). При пациенти в старческа възраст се прилагат стандартните начални дози и режими на дозиране.

### Начин на приложение

#### Интравенозно приложение

Епирубицин трябва да се прилага през система със свободно течаща инфузия (0,9% натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор). За да се намали до минимум рискът от тромбоза или перивенозна екстравазация, обичайната продължителност на инфузията варира между 3 и 20 минути, в зависимост от дозата и обема на инфузионния разтвор. Интравенозното приложение трябва да се осъществява много внимателно, тъй като екстравазацията може да предизвика локална некроза на тъканите. Ако се появят признаци на екстравазация по време на интравенозно приложение, инфузията трябва да се прекрати и да се предприемат съответните мерки. 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).

*Епирубицин не трябва да се прилага интратекално и интрамускулно.*

#### Интравезикално приложение

##### 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

Преходноклетъчен папиларен карцином на пикочния мехур: 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) се препоръчва понижаване на дозата до 30 mg.

За профилактика на рецидиви след трансуретрална резекция на суперфициални тумори се препоръчва локално приложение на 50 mg седмично в продължение на 4 седмици, последвано от ежемесечно приложение на същата доза за период от 11 месеца.



Карцином *in situ*: в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента, интравезикалната доза може да бъде повишена до 80 mg.

Таблица за разреждане на разтворите за интравезикално приложение

| Необходима доза епирубицинов хидрохлорид | Количество разтвор с концентрация 2 mg/ml епирубицинов хидрохлорид | Количество стерилна вода за инжекции или 0,9% физиологичен разтвор | Общо количество за инстилиране в пикочния мехур |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 30 mg                                    | 15 ml                                                              | 35 ml                                                              | 50 ml                                           |
| 50 mg                                    | 25 ml                                                              | 25 ml                                                              | 50 ml                                           |
| 80 mg                                    | 40 ml                                                              | 10 ml                                                              | 50 ml                                           |

Разтворът на епирубицин, за въвеждане през катетър, трябва да се остави в пикочния мехур за 1 час. По време на инстилацията пациентът трябва да бъде ротирен периодично, за да се осигури най-голям контакт на мукозата на пикочния мехур с разтвора. За да се избегне нежелано прекомерно разреждане с урина, пациентът трябва да бъде инструктиран да не пие никакви течности в рамките на 12 часа преди инстилирането. 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.

#### 4.3 Противопоказания

- Еписиндан е противопоказан при свръхчувствителност към епирубицин, към други антрациклини или антрацендиони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Кърмене

#### Интравенозна употреба:

- персистираща миелосупресия
- тежко чернодробно нарушение
- пресен миокарден инфаркт
- тежки аритмии
- остри системни инфекции
- предшестващо лечение с максимални кумулативни дози епирубицин и/или други антрациклини и антрацендиони (като доксорубицин или даунорубицин) (вж. точка 4.4)
- нестабилна стенокардия
- миокардиопатия

#### Интравезикална употреба:

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

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Общи

Терапия с епирубицин трябва да се извършва само от квалифицирани специалисти с специфичен опит в употребата на цитотоксични лекарства.



Преди започване на лечение с епирубицин, пациентите трябва да са възстановени от предхождащо цитотоксично лечение и не трябва да имат данни за остра токсичност, като стоматит, неутропения, тромбоцитопения и генерализирани инфекции.

Въпреки, че високите дози епирубицин ( $\geq 90 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3-4 седмици) предизвикват като цяло подобни нежелани реакции на тези, получени при приложение на стандартни дози ( $< 90 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 до 4 седмици), тежестта на неутропенията и стоматита/мукозита може да бъде по-голяма. Лечението с високи дози епирубицин изисква особено внимание и проследяване за възможни усложнения, предизвикани от тежката миелосупресия.

#### *Сърдечна функция*

Кардиотоксичността е възможен риск при лечение с антрациклини, който може да се прояви като ранна (остра) или късна (забавена) токсичност.

**Ранна (остра) токсичност.** Ранната кардиотоксичност на епирубицин се изразява главно в синусова тахикардия и/или ЕКГ нарушения, като неспецифични ST-T промени. Съобщавани са също така и тахиаритмии, включително екстрасистолия, камерна тахикардия и брадикардия, както и атриовентрикуларен и бедрен блок. Тези ефекти обикновено не предсказват развитие на забавена кардиотоксичност, рядко са клинично значими и като цяло не налагат прекратяване на терапията с епирубицин.

**Късна (забавена) токсичност.** Тардивната кардиотоксичност обикновено се проявява по-късно в курса на лечение с епирубицин или 2-3 месеца след края на терапията, но нежелани ефекти са съобщавани дори няколко месеца до години след края на лечението. Късната кардиомиопатия се изразява в намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), като диспнея, белодробен застой, периферен едем, кардио- и хепатомегалия, олигурия, асцит, плеврален излив и галопен ритъм. Животозастрашаващата застойна сърдечна недостатъчност е най-тежката форма на кардиомиопатия, предизвикана от антрациклини, като следствие от кумулативната дозолимитираща токсичност на лекарството.

Рискът от развитие на ЗСН нараства бързо с повишаване на общите кумулативни дози епирубицин над  $900 \text{ mg/m}^2$ ; тази кумулативна доза трябва да бъде надвишавана само при изключителна предпазливост (вж. точка 5.1).

Сърдечната функция трябва да бъде оценена преди лечението с епирубицин и трябва да се проследява по време на терапията, за да се намали рискът от развитие на тежко сърдечно увреждане. Периодично проследяване на ФИЛК по време на терапията и спиране на лечението при първите признаци на дисфункция може да намали риска. Адекватен количествен метод за оценка на сърдечната функция (оценка на ФИЛК) е радионуклеидната ангиография (РА) или ехокардиографията (ЕхоКГ). Препоръчва се първоначална оценка чрез провеждане на ЕКГ, съпроводено от РА и ЕхоКГ, особено при пациенти с висок риск от развитие на кардиотоксичност. Периодична оценка на ФИЛК, посредством тези методи, трябва да се извършва, особено при достигане на високи кумулативни дози антрациклини. По време на цялото проследяване методите, който се използват за оценка трябва да бъдат последователни.

Поради риска от кардиомиопатия, е необходима изключителна предпазливост при превишаване на кумулативната доза от  $900 \text{ mg/m}^2$ .

Рисковите фактори за кардиотоксичност са: активни или латентни сърдечно-съдови заболявания, предхождаща или съпътстваща лъчетерапия на перикардната/медиастинална зона, предишно лечение с антрациклини или антрацендиони и едновременното приложение на други лекарствени продукти с кардиодепресивен или кардиотоксичен ефект (напр. трастузумаб) (вж. точка 4.5), като пациентите в старческа възраст са с повишен риск.

При пациенти, приемащи терапия с трастузумаб самостоятелно или в комбинация с антрациклини, като епирубицин, е наблюдавана сърдечна недостатъчност (New York Heart Association (NYHA) класификация).



Association [NYHA] клас II-IV), която може да бъде умерено до тежко изразена и свързана с фатален изход.

Трастузумаб и антрациклини като епирубицин не трябва да се използват в комбинация, освен при добре контролирани клинични изпитвания с условия за проследяване на сърдечната дейност. При лечение с трастузумаб пациенти, които преди това са получавали антрациклини също са изложени на риск от кардиотоксичност, въпреки че рискът е по-нисък, отколкото при едновременна употреба на трастузумаб и антрациклини.

Тъй като полуживотът на трастузумаб е приблизително 28-38 дни, трастузумаб може да персистира в кръвообращението до 7 месеца след прекратяване на лечението. Пациентите, които получават антрациклини като епирубицин след прекратяване на лечението с трастузумаб са изложени на повишен риск от кардиотоксичност. Ако е възможно, лекарите трябва да избягват антрациклин-базирана терапия до 7 месеца след прекратяване на лечението с трастузумаб. Ако се използват антрациклини като епирубицин, сърдечната функция на пациента трябва да се наблюдава внимателно.

Ако по време на лечение с трастузумаб се развие симптоматична сърдечна недостатъчност след започването на лечение с епирубицин, лечението се провежда със стандартните за тази цел лекарства.

При пациенти, получаващи високи кумулативни дози и при тези с рискови фактори мониторирането на сърдечната функция трябва да бъде особено стриктно. Въпреки това, кардиотоксичност при употребата на епирубицин може да се появи и при по-ниски кумулативни дози без връзка със сърдечните 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 токсичността на епирубицин и други антрациклини или антрацендиони е адитивна.

#### *Хематологична токсичност*

Както и други цитотоксични средства, епирубицин може да предизвика миелосупресия. Хематологичният профил трябва да бъде оценяван преди и по време на всеки цикъл от терапията, включително диференциално броене на левкоцитите (WBC). Главният белег на хематологична токсичност, свързан с употребата на епирубицин и острият токсичен феномен, най-често отговорен за лимитиране на дозата, е обратимата дозозависима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения). Обикновено тези феномени са по-тежки при високодозови режими, в повечето случаи достигащи максимално ниво между 10-ти и 14-ти ден от лечението. Левкоцитите/неутрофилите се възстановяват до нормални нива до 21-ви ден на лечението. Могат също така да се наблюдават тромбоцитопения и анемия. Клиничните последици на тежката миелосупресия са треска, инфекция, сепсис/септицемия, септичен шок, кървене, тъканна хипоксия или смърт.

#### *Вторична левкемия*

Вторична левкемия със или без предлевкемична фаза е съобщавана при пациенти, лекувани с антрациклини, включително епирубицин. Вторичната левкемия е по-честа, когато тези лекарства се прилагат в комбинация с антинеопластични лекарства, които увреждат ДНК, в комбинация с лъчетерапия, при пациенти, които преди това са третирани с високи дози цитотоксични лекарства или при повишаване на дозите на антрациклините. Латентният период на тази левкемия може да продължи 1-3 години (вж. точка 5.1).

#### *Гастроинтестинални ефекти*

Епирубицин предизвиква повръщане. Обикновено скоро след началото на лечението може да се прояви мукозит/стоматит, и когато е тежък, може да прогресира за няколко дни до разкъсване на лигавични улцерации. При по-голямата част от пациентите тези нежелани лекарствени реакции отзвучават до третата седмица на лечението.



### *Чернодробна функция*

Основният път на елиминиране на епирубицин е хепатобилиарният. Преди и по време на лечението с епирубицин е необходимо да се определят стойностите на общия билирубин и ASAT в серума. При пациентите с високи стойности на билирубин и ASAT клирънсът на лекарството може да се забави и да се повиши общата токсичност. При тези пациенти се препоръчват по-ниски дози (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациентите с тежка чернодробна недостатъчност не трябва да получават епирубицин (вж. т. 4.3).

### *Бъбречна функция*

Серумният креатинин трябва да се измерва преди и по време на терапията. При пациенти със серумен креатинин  $>5 \text{ mg/dl}$  се налага корекция на дозата (вж. точка 4.2).

### *Ефекти на мястото на приложение*

Инжектирането в малък съд или повторното инжектиране в една и съща вена може да предизвика развитие на венозна склероза. Спазване на препоръките за прилагане може да намали риска от флебит/тромбофлебит на мястото на приложение (вж. точка 4.2).

### *Екстравазация*

Екстравазацията на епирубицин по време на интравенозно инжектиране може да предизвика локална болка, тежки тъканни лезии (мехури, тежък целулит) и некроза. Ако се появят признаци на екстравазация по време на интравенозно приложение, инфузията трябва да се прекрати незабавно. Нежеланите лекарствени реакции от екстравазацията на антрациклини може да бъдат предотвратени или намалени чрез незабавното използване на специфично лечение, например с дексразоксан (моля, вижте съответните инструкции за употреба). Болката на пациента може да бъде облекчена чрез охлаждане на мястото и поддържането на охлаждането, използването на хиалуронова киселина и ДМСО (диметилсулфоксид). Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван през следващия период от време, тъй като некроза може да се появи няколко седмици след екстравазацията и трябва да бъде консултиран от пластичен хирург с оглед на евентуална ексцизия.

### *Други*

Както с други цитотоксични средства, така и след прилагане на епирубицин коинцидентно са съобщавани тромбофлебит и тромбоемболия, включително белодробна емболия (в някои случаи фатална).

### *Синдром на туморно разпадане*

Епирубицин може да предизвика хиперурикемия, поради екстензивен катаболизъм на пурините, който се съпровожда от бързо лекарствено предизвикано лизиране на неопластичните клетки (синдром на туморен разпад). След началното лечение е необходимо да се определят стойностите на пикочна киселина, калий, калциев фосфат и креатинин. Потенциалните усложнения на синдрома на туморен разпад могат да бъдат минимизирани чрез хидратиране, алкализизиране на урината и профилактика с алопуринол за предпазване от развитие на хиперурикемия.

### *Имуносупресивни ефекти/повишена податливост към инфекции*

Приложението на живи ваксини или на живи атенюирани ваксини при имунокомпрометирани пациенти в резултат на приложението на химиотерапевтици, в това число и епирубицин, може да доведе до сериозни или фатални инфекции (вж. точка 4.5). При пациенти, приемащи епирубицин трябва да се избягва ваксиниране с живи ваксини. Убити или инактивирани ваксини могат да се прилагат, въпреки че имунният отговор към тези ваксини може да бъде отслабен.

### *Репродуктивна система*

Епирубицин може да предизвика генотоксичност. Мъжете и жените, лекувани с епирубицин, трябва да използват подходящи контрацептиви по време на лечението с епирубицин и в периода след завършване на лечението (вж. точка 4.6). Пациентите желаещи да имат деца



завършване на терапията, трябва да бъдат посъветвани да потърсят генетична консултация, ако е приложимо и възможно.

Допълнителни противопоказания и предпазни мерки при други начини на приложение:

Интравезикално приложение

Прилагането на епирубицин може да предизвика симптоми на химичен цистит (дизурия, полиурия, никтурия, странгурия, хематурия, мехурен дискомфорт, некроза на мехурната стена) и констрикция на пикочния мехур. Специално внимание се изисква при проблеми с катетеризацията (напр. уретрална обструкция вследствие на масивни интравезикални тумори).

Интраартериално приложение

Интраартериалното приложение на епирубицин (транскатетърна артериална емболизация за локално или регионално лечение на първичен хепатоцелуларен карцином или чернодробни метастази) може да предизвика (освен феномена на системна токсичност, сравним количествено с този наблюдаван след интравенозно приложение на епирубицин) локални и регионални токсични ефекти, като гастродуоденални язви (вероятно поради рефлукс на лекарствения продукт в стомашната артерия) и стеснение на жлъчните пътища, поради лекарствено предизвикан склерозиращ холангит. Този път на въвеждане може да доведе до масивна некроза на перфузираната тъкан.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във флакон от 5 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 35,4 mg натрий във флакон от 10 ml, 88,5 mg натрий във флакон от 25 ml, 177 mg натрий във флакон от 50 ml и 354 mg натрий във флакон от 100 ml, които са еквивалентни съответно на 1,8%, 4,5%, 8,85% и 17,7% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт може да се приготви 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 предимно в комбинация с други цитостатици. При това комбиниране може да се наблюдава адитивна токсичност, която може да засегне главно костния мозък и гастроинтестиналния тракт (вж. точка 4.4). Използването на епирубицин в комбинираната химиотерапия с други потенциално кардиотоксични лекарства, както и едновременната употреба на други кардиоактивни съединения (напр. калциеви антагонисти), изисква мониториране на сърдечната функция по време на лечението.

Епирубицин се метаболизира екстензивно в черния дроб. Промените в чернодробната функция, предизвикани от съпътстваща терапия могат да окажат влияние върху метаболизма, фармакокинетиката на епирубицин, терапевтичната му ефективност и/или токсичност (вж. точка 4.4).

Антрациклините, в това число и епирубицин не трябва да се прилагат в комбинация с други кардиотоксични продукти, освен ако сърдечната функция на пациента се наблюдава внимателно. При пациенти, получаващи антрациклини след прекратяване на лечение с други кардиотоксични лекарства, особено такива с дълъг полуживот, като трастузумаб, рискът от развитие на кардиотоксичност е повишен. Полуживотът на трастузумаб е около 28-38 дни, като може да персистира в кръвообращението до 7 месеца. Поради това, лекарите трябва да избягват терапия с антрациклини до 7 месеца след прекратяване приложението на трастузумаб, когато това е възможно. Ако се използват антрациклини преди този срок, се препоръчва внимателно мониториране на сърдечната функция.



Ваксиниране с живи ваксини трябва да се избягва при пациенти, получаващи епирубицин. Убити или инактивирани ваксини могат да се прилагат, въпреки че имунният отговор към такива ваксини може да бъде отслабен.

Циметидин повишава AUC на епирубицин с 50%. Приложението на циметидин трябва да се преустанови по време на лечение с епирубицин.

Паклитаксел, когато се прилага преди епирубицин, може да доведе до увеличени плазмени концентрации на непроменен епирубицин и неговите метаболити, като метаболитите обаче не са нито токсични, нито активни. Едновременният прием на паклитаксел или доцетаксел не оказва влияние върху фармакокинетиката на епирубицин, когато епирубицин е прилаган преди таксани.

Тази комбинация може да се използва при редуващо се приложение на двата лекарствени продукта. Инфузия на епирубицин и паклитаксел трябва да се прилага при минимум 24-часов интервал между двата продукта.

Дексверапамил може да повлияе фармакокинетиката на епирубицин и вероятно да засили неговите ефекти на потискане на костния мозък.

В едно проучване е установено, че доцетаксел може да повиши плазмените концентрации на метаболитите на епирубицин, когато се прилага непосредствено след епирубицин.

Хинин може да ускори началното преминаване на епирубицин от кръвта към тъканите и може да повлияе на разрушаването на червените кръвни клетки от епирубицина.

Едновременното приложение на интерферон  $\alpha_2b$  може да предизвика редукция както на терминалния елиминационен полуживот, така и на тоталния клирънс на епирубицин.

Трябва да се има предвид възможността от изразено нарушение на хемопоезата при (предходно) лечение с лекарства, които повлияват костния мозък (цитостатици, сулфонамиди, хлорамфеникол, дифенилхидантоин, амидопиринови производни, антиретровирусни средства).

При пациенти на комбинирана терапия с антрациклини и дексразоксан може да се наблюдава повишена миелосупресия.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Контрацепция при мъже и жени**

Поради генотоксичния потенциал на епирубицин (вж. точка 5.3 в КХП), жени в детеродна възраст трябва да използват ефективни контрацептивни методи по време на лечението с епирубицин и в продължение на 6,5 месеца след приключване на лечението.

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 завършване на лечението.

##### **Бременност**

Има ограничени данни от употребата на епирубицин при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Епирубицин трябва да се използва по време на бременност само ако клиничното състояние на жената го изисква. Ако пациентката е забременяла по време на терапията, тя трябва да бъде предупредена за потенциалният увреждащ ефект на лекарствения продукт върху плода.

Да се избягва употребата на епирубицин през 1-вия триместър. От наличните данни предположение 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 майчиното мляко. Тъй като много лекарства, в това число и други антрациклини се екскретират в кърмата и тъй като епирубицин е възможно да предизвика сериозни нежелани реакции у кърмачетата, кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечение с епирубицин и минимум 7 дни след последната доза.

#### Фертилитет

Епирубицин може да предизвика хромозомни увреждания на човешките сперматозоиди. Мъжете, провеждащи лечение с епирубицин, трябва да използват ефикасни контрацептивни методи и ако е подходящо и възможно, трябва да бъдат посъветвани да съхранят част от спермата си поради съществуваща възможност за настъпване на необратим инфертилитет, предизвикан от терапията.

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

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

Ефектът на епирубицин върху способността за шофиране и работа с машини не е оценяван системно.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на лечение с епирубицин са наблюдавани и съобщавани следните нежелани лекарствени реакции със съответната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Може да се очаква появата на нежелани ефекти при повече от 10% от лекуваните пациенти. Най-честите нежелани лекарствени реакции са миелосупресия, гастроинтестинални нежелани реакции, анорексия, алоpecia, инфекция.

| Системо-органи класове                                                                 | Честота              | Нежелани лекарствени реакции                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                                           | Много чести          | Инфекция, конюнктивит                                |
|                                                                                        | Нечести              | Сепсис*, пневмония*                                  |
|                                                                                        | С неизвестна честота | Септичен шок, целулит                                |
| <b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> | Нечести              | Остра лимфоцитна левкемия, остра миелогенна левкемия |



|                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>         | Много чести          | Миелосупресия (левкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения и неутропения, анемия и фебрилна неутропения)                                                                                     |
|                                                       | С неизвестна честота | Хеморагия и тъканна хипоксия (като резултат на миелосупресия)                                                                                                                                  |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                  | Редки                | Анафилактична реакция*                                                                                                                                                                         |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>           | Чести                | Понижен апетит, дехидратация*                                                                                                                                                                  |
|                                                       | Редки                | Хиперурикемия* (вж. точка 4.4)                                                                                                                                                                 |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                  | Редки                | Замайване                                                                                                                                                                                      |
| <b>Нарушения на очите</b>                             | Много чести          | Кератит                                                                                                                                                                                        |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                             | Чести                | Застойна сърдечна недостатъчност (диспнея, едем, хепатомегалия, асцит, белодробен оток, плеврален излив, галопен ритъм), камерна тахикардия, брадикардия, AV блок, бедрен блок (вж. точка 4.4) |
|                                                       | Редки                | Кардиотоксичност (ЕКГ промени, аритмия, кардиомиопатия)                                                                                                                                        |
| <b>Съдови нарушения</b>                               | Много чести          | Топли вълни, флебит*                                                                                                                                                                           |
|                                                       | Чести                | Кръвоизлив*, зачервяване*                                                                                                                                                                      |
|                                                       | Нечести              | Емболия, артериална емболия*, тромбофлебит*                                                                                                                                                    |
|                                                       | С неизвестна честота | Шок*, флeбoсклерoзa                                                                                                                                                                            |
| <b>Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения</b> | Нечести              | Белодробна емболия*                                                                                                                                                                            |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                      | Много чести          | Мукозит, стоматит, повръщане, диария, гадене                                                                                                                                                   |
|                                                       | Чести                | Езофагит, гастроинтестинална болка*, гастроинтестинална ерозия*, гастроинтестинална язва*                                                                                                      |
|                                                       | Нечести              | Гастроинтестинален кръвоизлив*                                                                                                                                                                 |
|                                                       | С неизвестна честота | Ерозия на лигавицата на устата, язви в устата, абдоминален дискомфорт, кръвоизливи в устата и пигментация на букалната лигавица                                                                |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>         | Много чести          | Алоpecia, токсичност на кожата                                                                                                                                                                 |
|                                                       | Чести                | Обрив/сърбеж, хиперпигментация на кожата и ноктите*, кожни нарушения                                                                                                                           |
|                                                       | Редки                | Уртикария*, еритема*                                                                                                                                                                           |
|                                                       | С неизвестна честота | Реакции на фоточувствителност*                                                                                                                                                                 |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>      | Много чести          | Хроматурия*†                                                                                                                                                                                   |
|                                                       | Редки                | Полакиурия‡                                                                                                                                                                                    |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                      |                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Много чести          | Аменорея                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Редки                | Азооспермия                                                                                                            |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Много чести          | Отпадналост, треска*                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Чести                | Втрисане*, зачервяване на мястото на инфузия                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Нечести              | Астения                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | С неизвестна честота | Некроза на меките тъкани (след инцидентно перивенозно инжектиране)                                                     |
| <b>Изследвания</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Много чести          | Промени в стойностите на трансаминазите                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Чести                | Асимтоматично понижаване на левокамерната фракция на изтласкване                                                       |
| <b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 | Много чести          | Химичен цистит* <sup>§</sup> , в някои случаи хеморагичен, е наблюдаван след интравезикално приложение (вж. точка 4.4) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | С неизвестна честота | Отхвърляне след лъчетерапия (recall феномен)* <sup>Δ</sup>                                                             |
| <p>*НЛР, идентифицирани в постмаркетинговия период</p> <p><sup>†</sup> Червено оцветяване на урината за 1-2 дни след приложението</p> <p><sup>§</sup> След интравезикално приложение. Тези нежелани реакции в повечето случаи са обратими.</p> <p><sup>Δ</sup> Свръхчувствителност на облъчения участък от кожата (реакция след лъчетерапия)</p> |                      |                                                                                                                        |

#### 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 всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Предозирането с епирубицин може да предизвика тежка миелосупресия (главно левкопения и тромбоцитопения), гастроинтестинални токсични ефекти (главно мукозит) и остри сърдечни усложнения. При употреба на антрациклини е установявана латентна сърдечна недостатъчност, няколко месеца до години след завършване на лечението (вж. точка 4.4). Пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани. Ако се установят белези на сърдечна недостатъчност, пациентите трябва да бъдат лекувани по установените схеми.

Лечението е симптоматично. Епирубицин не се отстранява чрез хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатични антибиотици и свързани субстанции, антрациклини  
ATC код: L01DB03

Епирубицин е антрациклиново цитотоксично лекарство. Въпреки че е известно, че антрациклините могат да повлияят множество биохимични и биологични функции



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 ксенотранспланти 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> епирубицин в комбинация с флуороурацил и циклофосфамид (FEC-100). При това проучване са рандомизирани жени преди и след менопауза към FEC-100 терапевтична схема или FEC-50 терапевтична 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, причинен не от рак на млечната жлеза, са били отстранени към време на 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 <sup>1</sup><br>N=716 | CEF-120 (курсова доза, 6 курса) <sup>2</sup><br>N=356<br>CMF (курсова доза, 6 курса) N=360 | Циклофосфамид | 75 mg/m <sup>2</sup> p.o., от 1 до 14, с повторение през 28 дни     |
|                            |                                                                                            | Епирубицин    | 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1 и ден 8, с повторение през 28 дни  |
|                            |                                                                                            | Флуороурацил  | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1 и ден 8, с повторение през 28 дни |
|                            |                                                                                            | Циклофосфамид | 100 mg/m <sup>2</sup> p.o., от 1 до 14, с повторение през 28 дни    |



|                               |                                                                                                                                                                                 |               |                                                                     |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                                                                 | Метотрексат   | 40 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1 и ден 8, с повторение през 28 дни  |
|                               |                                                                                                                                                                                 | Флуорурацил   | 600 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1 и ден 8, с повторение през 28 дни |
| GFEA-05 <sup>3</sup><br>N=565 | FEC-100 (курсова доза, 6 курса) N=276<br>FEC-50 (курсова доза, 6 курса) N=289<br><br>Тамоксифен 30 mg дневно за 3 години, жени след менопауза, независимо от рецепторния статус | Флуорурацил   | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1, повторение през 21 дни           |
|                               |                                                                                                                                                                                 | Епирубицин    | 100 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1, повторение през 21 дни           |
|                               |                                                                                                                                                                                 | Циклофосфамид | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1, повторение през 21 дни           |
|                               |                                                                                                                                                                                 | Флуороурацил  | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1, повторение през 21 дни           |
|                               |                                                                                                                                                                                 | Епирубицин    | 50 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1, повторение през 21 дни            |
|                               |                                                                                                                                                                                 | Циклофосфамид | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1, повторение през 21 дни           |

<sup>1</sup> При жени, подложени на туморни ексцизия, лъчетерапията трябва да започне след приключване на химиотерапията.

<sup>2</sup> Пациентите са приемали профилактично и антибиотична терапия с триметоприм-сулфаметоксазол или флуорхинолон по време на пълния курс на химиотерапията.

<sup>3</sup> Всички жени са били подложени на лъчетерапия след приключване на химиотерапията.

Средната възраст на включената в МА-5 проучването група е била 45 години. Приблизително 60% от пациентите са имали 1 до 3 засегнати лимфни възела и приблизително 40% са имали  $\geq 4$  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 около 80% от пациентите са имали  $\geq 4$  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 Kaplan-Meier в ИТТ 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. При проучване МА-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  $p=0,013$ ). 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 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 6 години.

При проучването GFEA-05 пациентите, лекувани с по-високи дози епирубицин (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 МА-5 и проучването GFEA-05) са представени в таблица 2.



Въпреки, че проучванията не са подлагани на подгрупов анализ, в МА-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  $\geq 4$  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\***

|                                                  | МА-5 проучване (22,128,129)             |              | GFEA-05 проучване (21,130,131)         |                 |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------|----------------------------------------|-----------------|
|                                                  | CEF-120<br>N=356                        | CMF<br>N=360 | FEC-100<br>N=276                       | FEC-50<br>N=289 |
| <b>Преживяемост без рецидив за 5 години (%)</b>  | 62                                      | 53           | 65                                     | 52              |
| Относителен риск (Hazard ratio <sup>†</sup> )    | 0,76                                    |              | 0,68                                   |                 |
| Двустранен 95% CI                                | (0,60; 0,96)                            |              | (0,52; 0,89)                           |                 |
| Long-rank тест стратифициран **                  | (p=0,013)                               |              | (p=0,007)                              |                 |
| <b>Обща преживяемост за 5 години (%)</b>         | 77                                      | 70           | 76                                     | 65              |
| Относителен риск (Hazard ratio <sup>†</sup> )    | 0,71                                    |              | 0,69                                   |                 |
| Двустранен 95% CI                                | (0,52; 0,98)                            |              | (0,51; 0,92)                           |                 |
| Long-rank тест стратифициран **                  | (p=0,043)<br>(нестратифицирана p=0,13)  |              | (p=0,007)                              |                 |
| <b>Преживяемост без рецидив за 10 години (%)</b> | 51                                      | 44           | 49                                     | 43              |
| Относителен риск (Hazard ratio <sup>†</sup> )    | 0,78                                    |              | 0,78                                   |                 |
| Двустранен 95% CI                                | (0,63; 0,95)                            |              | (0,62; 0,99)                           |                 |
| Long-rank тест стратифициран **                  | (p=0,017)<br>(нестратифицирана p=0,023) |              | (p=0,040)<br>(нестратифицирана p=0,09) |                 |
| <b>Обща преживяемост за 10 години (%)</b>        | 61                                      | 57           | 56                                     | 50              |
| Относителен риск (Hazard ratio <sup>†</sup> )    | 0,82                                    |              | 0,75                                   |                 |
| Двустранен 95% CI                                | (0,65; 1,04)                            |              | (0,58; 0,96)                           |                 |
| Long-rank тест стратифициран **                  | (p=0,100)<br>(нестратифициран p=0,18)   |              | (p=0,023)<br>(нестратифициран 0,039)   |                 |

\*Въз основа на изчисленията по метода на Kaplan-Meier

\*\*Пациентите от МА-5 проучването са били стратифицирани по статус на лимфните възли (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 ( $\geq 10$  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).

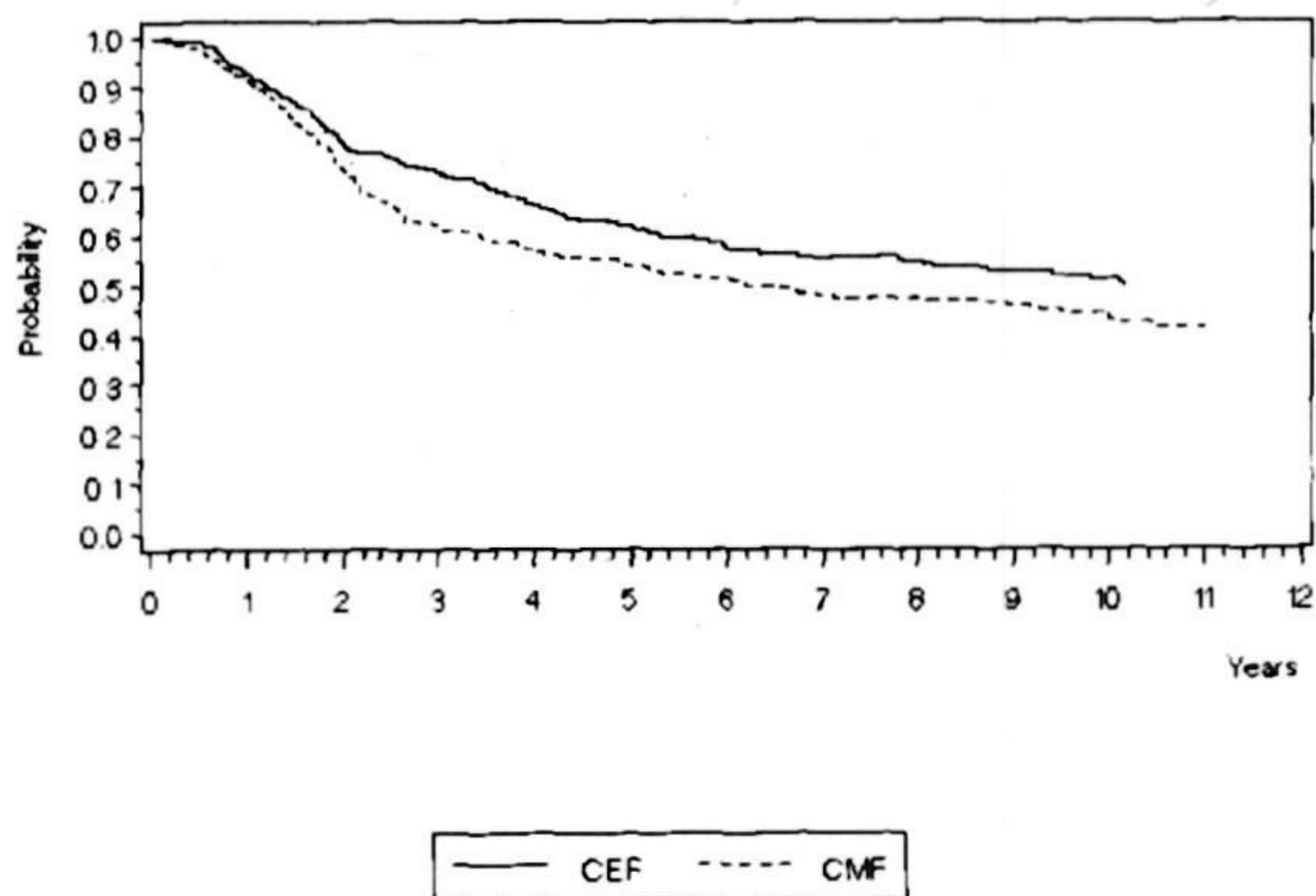
<sup>†</sup>Относителен риск (Hazard ratio): CMF: CEF-120 при МА-5, FEC-50:FEC-100 при GFEA-05

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



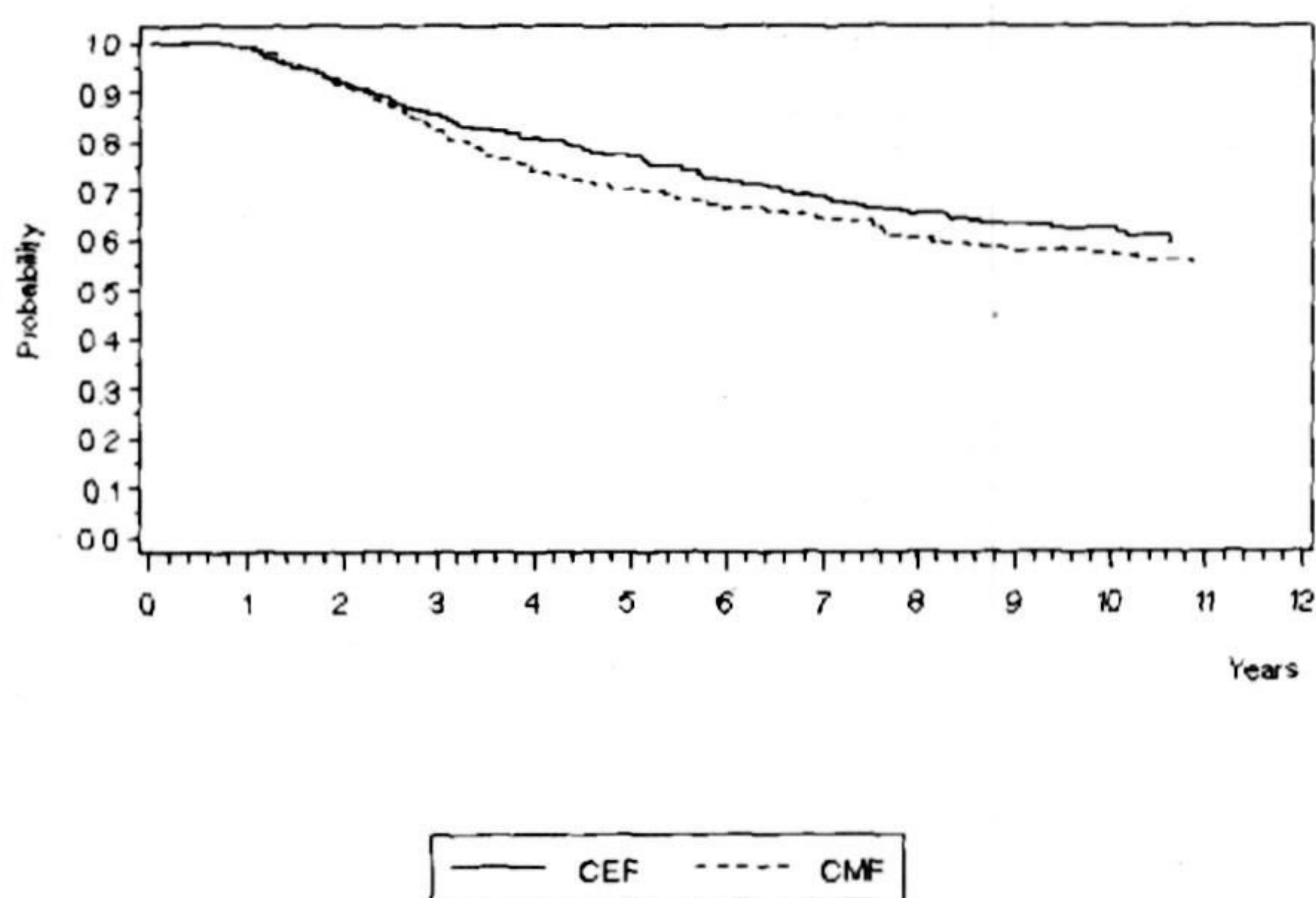
**Фиг. 1. Преживяемост без рецидиви по проучване МА-5**

Epirubicin — CTN 068103—999 — 10—years FU  
Relapse—Free Survival — Kaplan—Meier Curves by Treatment  
(ITT Population)

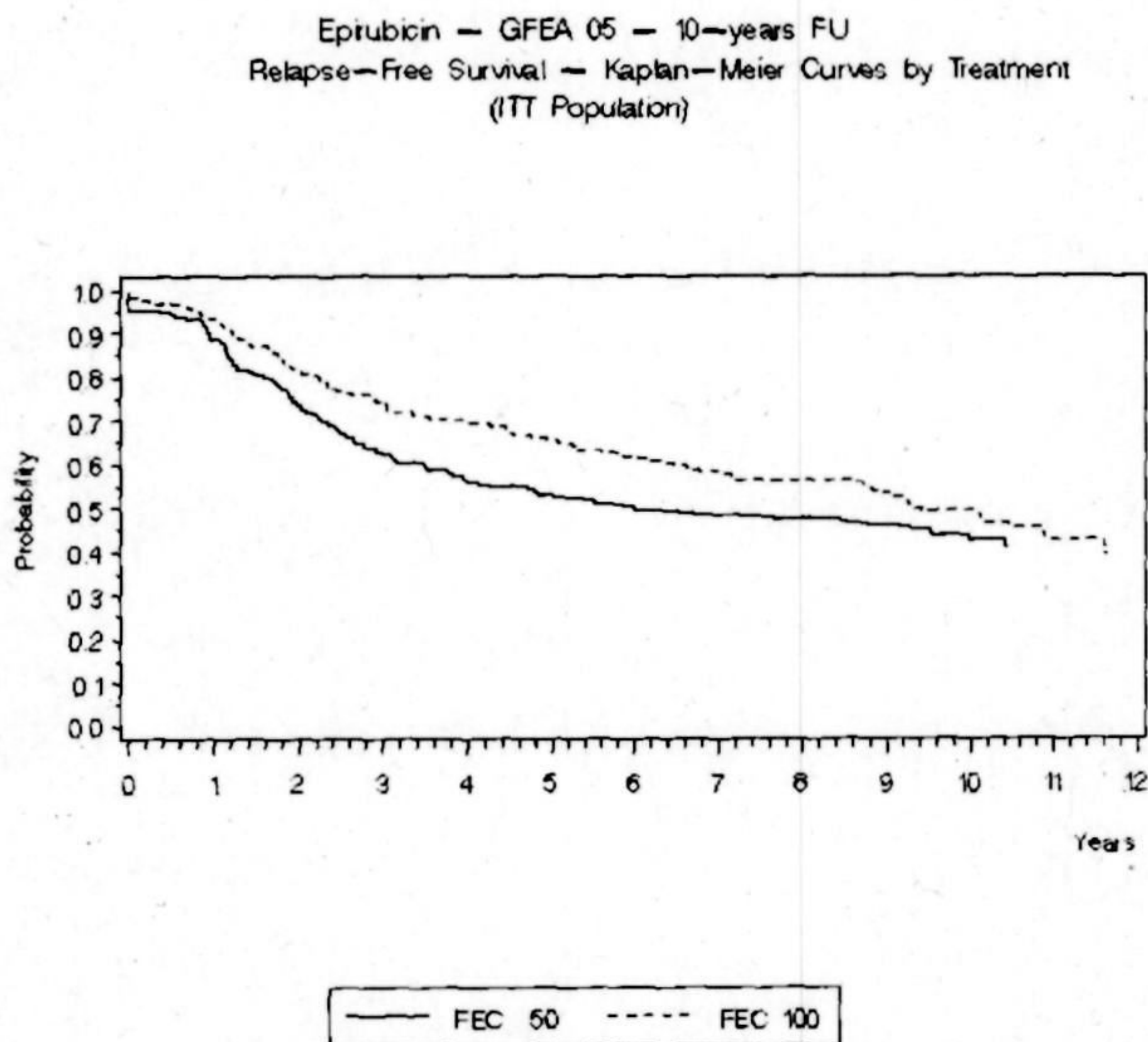


**Фиг. 2. Средна преживяемост по проучване МА-5**

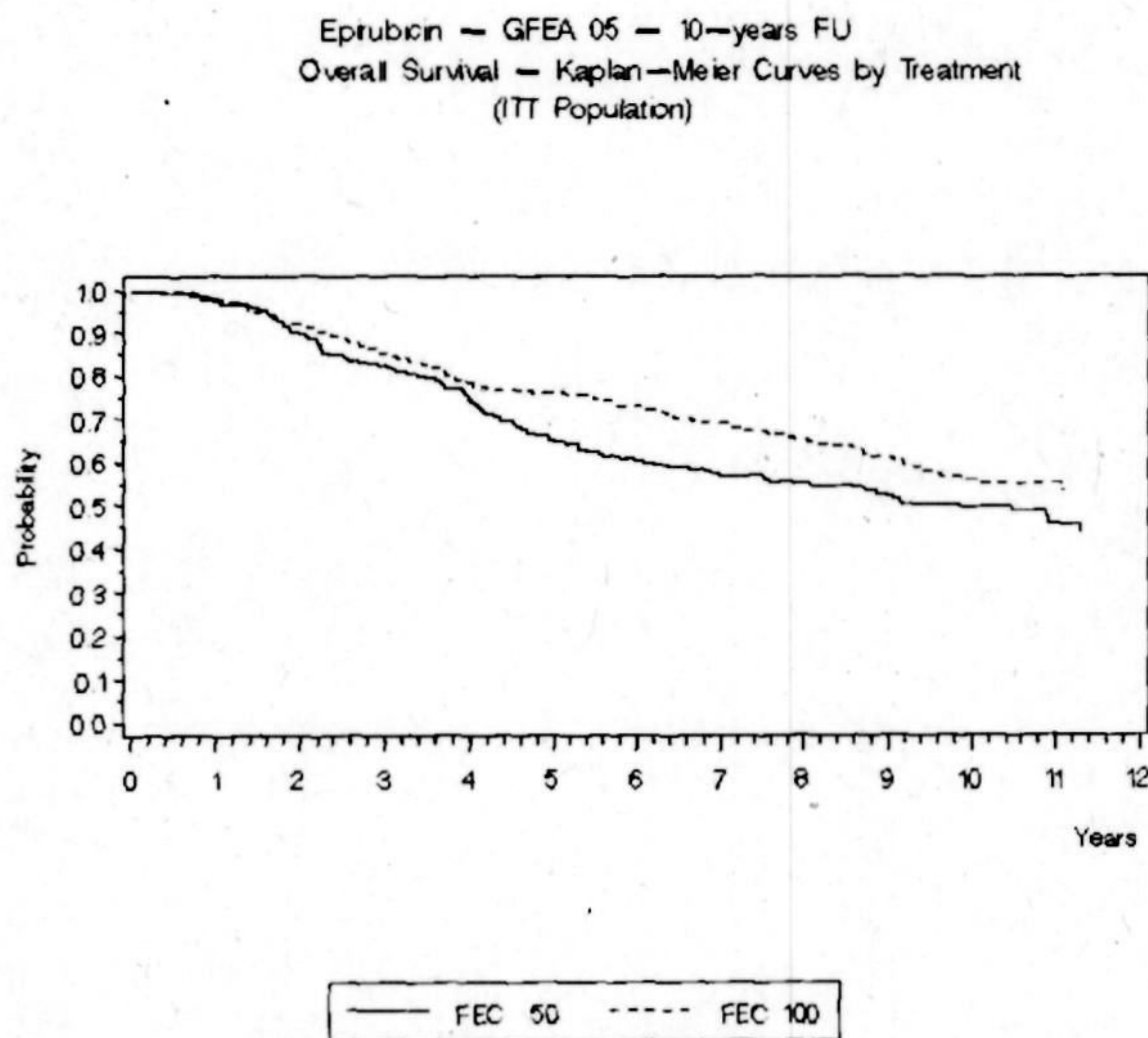
Epirubicin — CTN 068103—999 — 10—years FU  
Overall Survival — Kaplan—Meier Curves by Treatment  
(ITT Population)



**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.

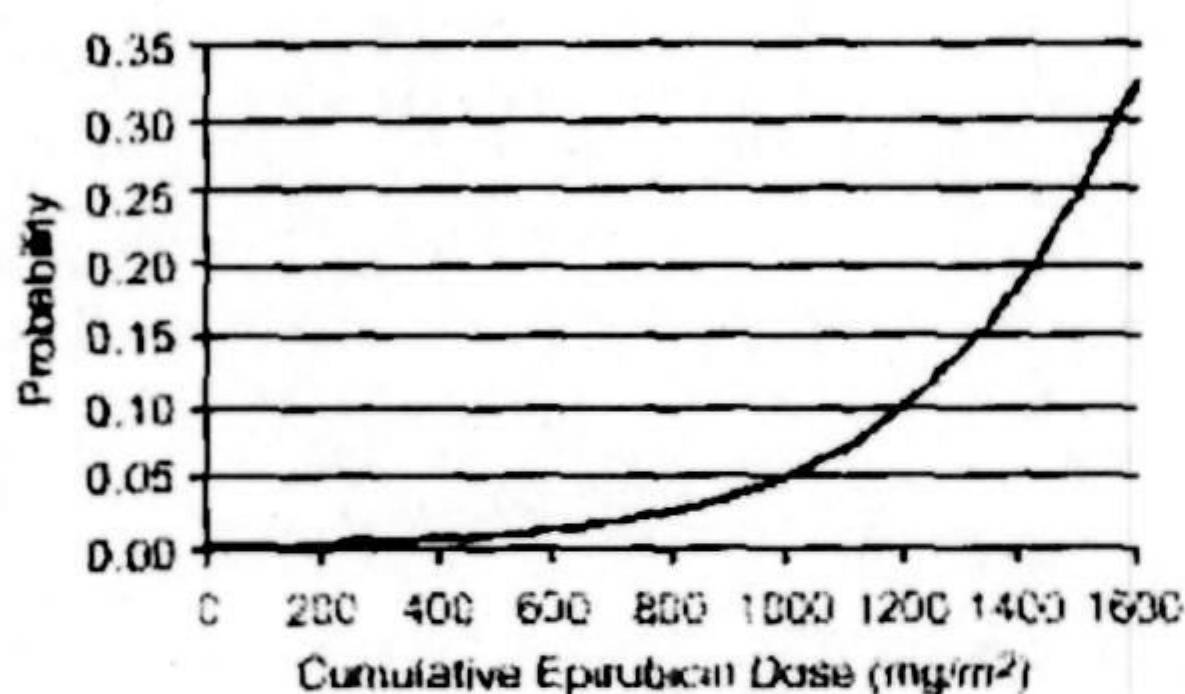


### Сърдечна функция

При ретроспективно проучване, включващо 9 144 пациенти, по-голямата част от които с авансирани солидни тумори, вероятността за развиване на конгесивна сърдечна недостатъчност се е повишавала с повишаването на кумулативните дози епирубицин (фиг. 5). Относителният риск от развитие на конгесивна сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с епирубицин, е била съответно 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>. Максималната кумулативна доза, прилагана по време на клиничните проучвания при адювантното лечение на рак на млечната жлеза, е била 720 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

**Фиг. 5. Риск от застойна сърдечна недостатъчност при 9 144 пациенти, приемали епирубицин**

**Figure 5. Risk of CHF in 9144 Patients Treated with Epirubicin**

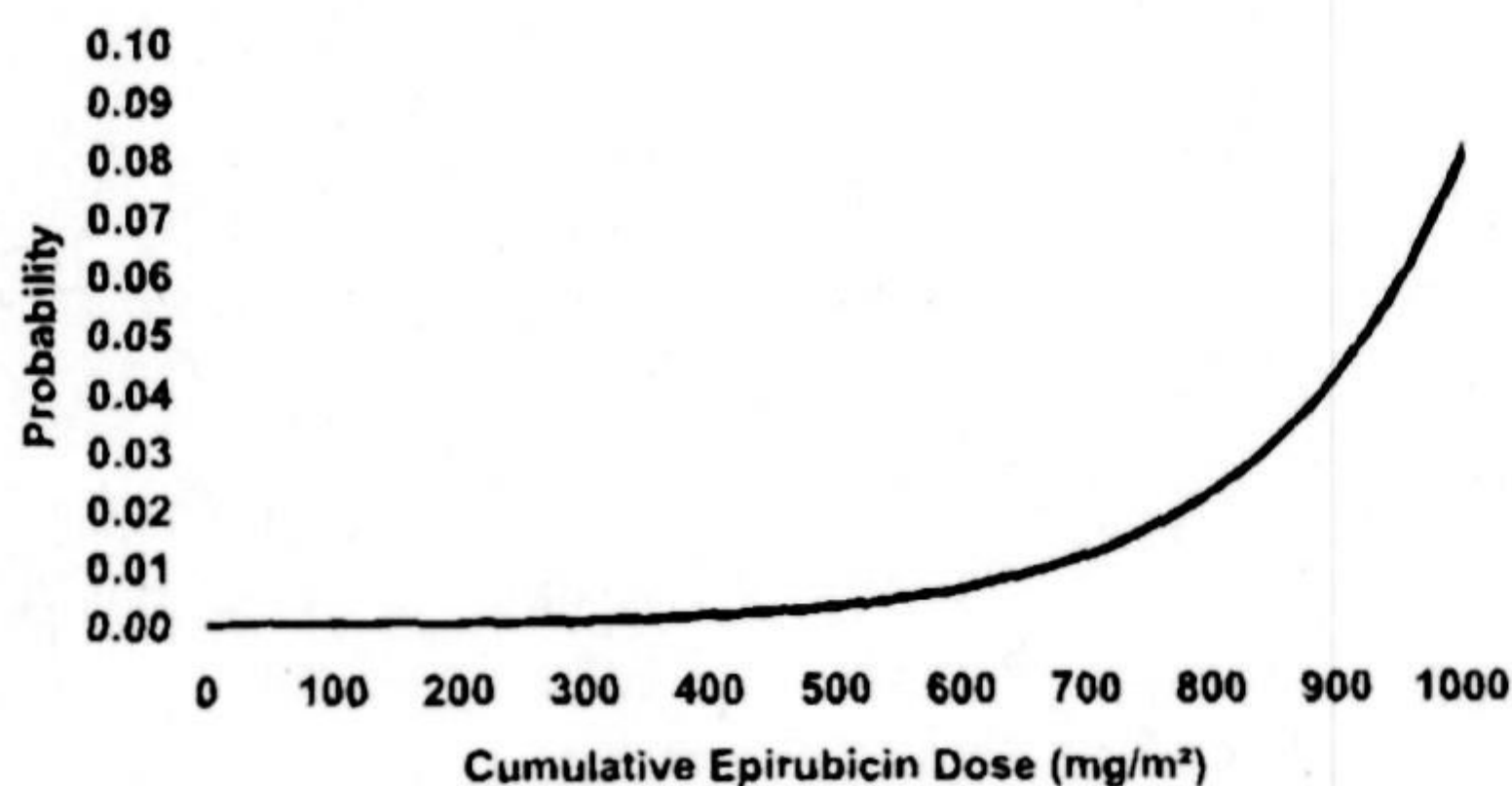


При друго ретроспективно проучване при 469 пациента с метастазирал или ранен рак на млечната жлеза, лекувани с епирубицин, докладваният риск от конгесивна сърдечна недостатъчност е бил сравним с този, наблюдаван при по-голямото проучване, обхващащо над 9 000 пациента.

### Вторична левкемия

Анализът на 7 110 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 МА-5, честотата на ВОМЛ/МДС при пациентите, получавали интензивни дози епирубицин ( $120 \text{ mg/m}^2$ ), 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 ( $720 \text{ mg/m}^2$ ) 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 $<6,300 \text{ mg/m}^2$      |                                                            | Кумулативна доза циклофосфамид $>6,300 \text{ mg/m}^2$         |                                                            |
|                                 | Кумулативна доза епирубицин $<720 \text{ mg/m}^2$<br>N=4760 | Кумулативна доза епирубицин $>720 \text{ mg/m}^2$<br>N=111 | Кумулативна доза епирубицин $\leq 720 \text{ mg/m}^2$<br>N=890 | Кумулативна доза епирубицин $>720 \text{ mg/m}^2$<br>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)                                            | 2,28 (0,00-6,99)                                           | 0,31 (0,00-0,75)                                               | 4,97 (2,06-7,87)                                           |

Установено е, че епирубицин е активен при широк спектър експериментални тумори, в частност при левкемии (LK 1210, P 388), саркоми (SA 180 солидни и асцитни), меланоми (B 16), карцином на гърдата, белодробен карцином на Lewis, карцином на дебелото черво и при човешки тумори, трансплантирани на мишки без тимус (меланома, карцином на гърдата, карцином на белия дроб, простатата, и яйчника).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

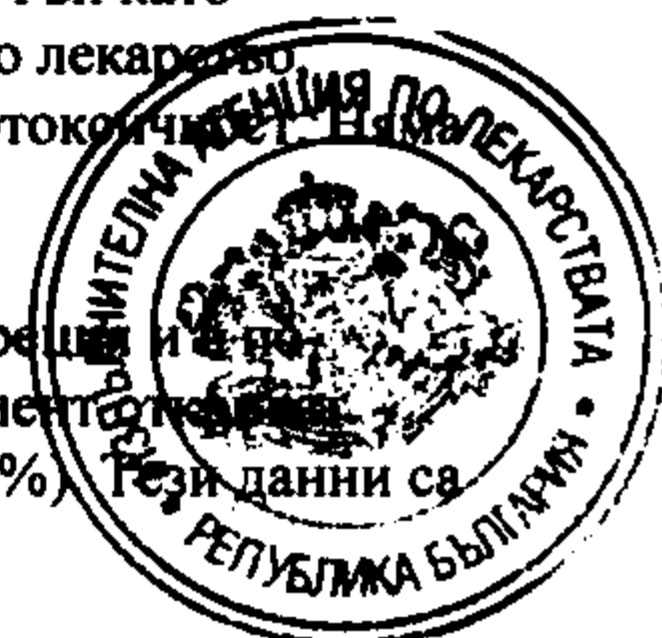
След интравенозно приложение, епирубицин има бързо и широко преразпределение в тъканите. Свързването на епирубицин с плазмените протеини, главно с албумините, е около 77% и не се повлиява от концентрацията на лекарството. Епирубицин също изглежда се натрупва в червените кръвни клетки. Тоталните кръвни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

Фармакокинетиката на епирубицин с линейна при доза от 60 до  $150 \text{ mg/m}^2$  и плазменият клирънс не се повлиява от продължителността на инфузия или времето на приложение.

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

- (1) редукция на C-13 кето-групата с образуването на 13(S)-дехидро-деривата, епирубицинол;
- (2) конюгиране на непромененото лекарство и епирубицинол с глюкуронова киселина;
- (3) отделяне на аминокзахарта чрез хидролитичен процес, с образуването на доксорубицин и доксорубицинол агликон;
- (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 цитотоксичен ефект. Няма съобщения за значима активност или токсичност за други метаболити.

Епирубицин и неговите основни метаболити се елиминират чрез жлъчна екскреция и в малка степен, чрез уринарна екскреция. Данните от баланс на масата от 1 пациент показват, че 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 открива като епирубицин или неговите основни метаболити съответно в жлъчката и урината, в рамките на 4 дни след лечение.

В едно фармакокинетично изследване на пациенти с карцином *in situ* на пикочния мехур, плазмените нива на епирубицин след интравезикално приложение са характерно ниски ( $<10$  ng/ml). Поради това не се очаква сигнификантна системна абсорбция. Повишена степен на абсорбция може да се очаква при пациенти с лезии на мукозната мембрана на пикочния мехур (при тумори, цистити, операции).

4'-О-глюкуронизацията различава епирубицин от доксорубицин и може да бъде причина за по-бързото елиминиране на епирубицин и за по-ниската му токсичност.

Епирубицин не преминава през хематоенцефалната бариера.

#### 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> ( $n=8$ ). 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/m<sup>2</sup>. Средният плазмен клирънс на епирубицин е намалял спрямо пациенти с нормална чернодробна функция с около 30% при пациенти в Група 1 и до 50% при пациенти в Група 2. Пациенти с по-тежко чернодробно увреждане не са били оценявани (вж. точка 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  $\geq 5$  mg/dl (вж. точка 4.2 и 4.4). Пациенти на диализа не са проучвани.

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

Епирубицин е проявил мутагенни, кластогенни и карциногенни свойства при опитни 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 епидидида 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. Подобно на другите антрациклинови антибиотици, той е несъвместим с хепарин.

### **6.3. Срок на годност**

36 месеца

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява от 2°C до 8°C в оригиналната опаковка.

Физико-химична стабилност на лекарствения продукт след разреждане в препоръчителните инфузионни разтвори е доказана за 8 часа при 2°-8°C и при 25°C, когато се разрежда с 0,9% разтвор на натриев хлорид, и съответно за 28 дни при 2°-8°C и за 14 дни при 25°C, когато се разрежда с 5% разтвор на глюкоза. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на прилагачия и не трябва да надхвърлят 24 часа при съхранение от 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Картонена кутия с 1 флакон от безцветно стъкло. Стъкленият флакон може да бъде със или без предпазно покритие.

Флакони от 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml и 100 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6. Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне**

Препоръчват се следните мерки за безопасност, валидни за всички антинеопластични лекарствени продукти:

- Лекуващият екип трябва да е подходящо обучен.
- Бременни жени от персонала трябва да бъдат освободени от работа с това лекарство.
- Членовете на екипа, които имат контакт с лекарството, трябва да носят предпазно облекло – очила, престилки, маски и ръкавици за еднократна употреба. След сваляне на ръкавиците ръцете трябва да се измият с вода.
- Всички предмети, използвани за приложението на лекарството и почистването, включително ръкавиците, трябва да се изхвърлят в специални торби за високорискови отпадъци, предназначени за изгаряне при висока температура.
- Ако лекарството случайно попадне в контакт с кожата, кожата трябва веднага да се измие обилно със сапун и вода, или разтвор на натриев бикарбонат. В случай на контакт с очите, засегнатото око трябва да се изплакне обилно с вода в продължение на най-малко 15 минути. След това е необходим преглед от специалист.
- В случай на замърсяване с лекарството, всички предмети трябва да се натопят в разтвор на натриев хипохлорит (белина), след което трябва да се изплакнат обилно с вода.



Лечението с епирубицин трябва да се извършва само от квалифицирани специалисти със специфичен опит в употребата на антинеопластични лекарствени продукти.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД  
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София  
България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20080125

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

Дата на първо разрешаване: 05.07.2008 г.  
Дата на последно подновяване: 04.11.2013 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

