

Epirubicin "Ebewe" 2 mg/ml

Кратка характеристика на продукта

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epirubicin "Ebewe" conc.inj./inf. 2 mg/ml – 5 ml; - 25 ml; - 50 ml

Епирубицин "Ебеве" - концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор 2 mg/ml
– 5 ml; - 25 ml; - 50 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Epirubicin hydrochloride 2 mg/ml

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен и инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Epirubicin е показан за лечение на широк спектър от неопластични заболявания, включително карцином на гърдата, малигнени лимфоми, сарком на меките тъкани, карцином на стомаха, първичен хепатоцелуларен карцином, колоректален рак, карциноми на глава и шия, белодробен карцином, карцином на яйчниците, левкемия.

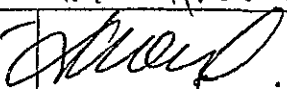
При интравезикално приложение Epirubicin е показан също за лечение на суперфициален карцином на пикочния мехур (преходноклетъчен карцином, carcinoma in situ), както и за профилактика на рецидив на тумора след трансуретална резекция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Epirubicin е неактивен при перорално приложение. Epirubicin не трябва да се прилага интрамускулно или интратекално.

Препоръчва се прилагане на лекарствения продукт чрез свободно течаща интравенозна солева инфузия, с добре поставен игла във вената, като по този начин се намалява рискът от екстравазиране на разтвора и се осигурява възможност за промиване на вената с физиологичен разтвор. Екстравазиране на разтвора извън вената може да доведе до тежки тъканни увреждания, дори некроза. При прилагане в малки кръвоносни съдове или при повторно прилагане в една и съща вена е възможно да настъпи венозна склероза. Инфузионните разтвори трябва да се приготвят с 0,9 % разтвор на натриев хлорид или с 5% глюкоза.

Начална терапия със стандартни дози: при монотерапия с Епирубицин "Ебеве" се препоръчва доза от 60-90 mg/m² телесна повърхност интравенозно.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-80894/26.05.05	
673/26.05.05	



Epirubicin "Ebewe" 2 mg/ml

продължение на 3-5 минути. В случай, че хематологичния статус на пациента позволява, дозата може да се повтаря на 21-дневни интервали. Общата начална доза за цикъл може да се формулира като еднократна доза или разделена в 2-3 последователни дни.

По-високи начални дози Epirubicin могат да се прилагат при лечение на карцином на гърдата и белия дроб.

Карцином на белия дроб

При монотерапия се препоръчват за първия цикъл на лечение дози от 90 до 135 mg/m² на ден 1 или 45 mg/m² на дни 1,2 и 3, приложени на всеки 3 до 4 седмици.

Рак на млечната жлеза

При адвантно лечение на рак на млечната жлеза в начален стадий, при пациенти с положителни лимфни възли, се препоръчват дози от 100 mg/m² до 120 mg/m², приложени на всеки 3-4 седмици.

Epirubicin се предпочита за използване в комбинирана терапия с други цитотоксични лекарствени продукти. В тези случаи е необходимо промяна на дозата Epirubicin, според токсичността на другия лекарствен продукт. В комбинирана терапия, препоръчителната начална доза е от 90 до 120 mg/m² на 1 ден, приложена на всеки 3 до 4 седмици.

При прилагане на лекарствения продукт в комбинирани схеми с други антитуморни лекарствени продукти, е необходимо адекватно намаление на дозата Epirubicin. Тъй като Epirubicin се излъчва главно чрез хепатобилиарната система, при пациенти с нарушена чернодробна функция е необходимо намаляване на дозата, с цел избягване повишаване на общата токсичност. При пациенти с умерено нарушена чернодробна функция (билирубин: 1,4-3 mg/100 ml) се изисква 50% намаление на дозата Epirubicin. При пациенти с тежка нарушена чернодробна функция (билирубин: > 3 mg/100 ml) се изисква 75% намаление на дозата Epirubicin. При пациенти с умерено бъбречно увреждане, изглежда не се изисква намаление на дозата с оглед на ограничената екскреция на Epirubicin през бъбреците.

По-ниски дози (60-75 mg/m² за обичайни схеми на дозиране или 105-120 mg/m² за схеми с високи дози) се препоръчват при пациенти с намалени костно-мозъчни резерви, дължащи се на предшестваща химио- и/или лъчетерапия, при пациенти в напреднала възраст, или при неопластична инфилтрация на костния мозък.

Интравезикално приложение

При лечение на преходноклетъчен папиларен карцином се препоръчва локално приложение на 50 mg Epirubicin (25-50 ml физиологичен разтвор) един път седмично в продължение на 8 седмици. При поява на локална токсичност (химичен цистит) се препоръчва намаляване на еднократната доза на 30 mg



Epirubicin. При лечение на карцином *in situ*, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента, дозата може да бъде увеличена до 80 mg Epirubicin.

При профилактика на рецидиви, след трансуретална резекция на суперфициални тумори, се препоръчва локално приложение на 50 mg Epirubicin седмично в продължение на 4 седмици, последвани от ежемесечно приложение на същата доза за период от 1 година.

Разтворът се въвежда през катетър и се оставя на мястото за 1 час, след което пациентът трябва да бъде помолен да изпразни пикочния си мехур. По време на приложението, тазът на пациента да извършва въртеливи движения, за да се осигури по-пълнен контакт на разтвора със стените на пикочния мехур.

4.3. Противопоказания

- При пациенти с миелосупресия, резултат от предшестващо лечение с други анти tumorни лекарствени продукти или лъчетерапия.
- Данни за свръхчувствителност към Epirubicin, към вещество с подобна химична структура, или към някое от помощните вещества.
- При пациенти лекувани с максимални кумулативни дози на други антрациклини (например Doxorubicin или Daunorubicin).
- При пациенти с тежък мукозит.
- При пациенти имащи в анамнезата си данни за сърдечни нарушения и при пациенти с анамнеза за предишни или настоящи тежки кардиопатии.
- Бременност и кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Epirubicin трябва да се прилага под надзор на лекар-специалист, с опит в цитотоксичната терапия.

При терапия с високи дози Epirubicin се изисква наличие на съответни средства за адекватно проследяване на пациента, в случай на възникване на клинични усложнения резултат от миелосупресията.

Да се избягва едновременното приложение на Epirubicin с лъчелечение.

Да се провежда редовно базово мониториране на различните лабораторни показатели и сърдечната функция.

Пациентите трябва да бъдат внимателно и често проследявани по време на всеки цикъл на лечение с Епирубицин "Ебеве". Преди началото на терапията и по време на всеки цикъл на лечение с Epirubicin се изисква определяне на стойностите на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки, неутрофилите и тромбоцитите. При прилагане както на конвенционални дози, така и на високи



доза се наблюдава транзиторна левкопения и неутропения, с най-ниски стойности между 10-я и 14-я ден от началото на лечението и възвръщане на нормалните стойности до 21-я ден. При лечение с високи дози, левкопенията и неутропенията са значително по-тежки. Тромбоцитопения ($<100,000$ тромбоцити/ mm^3) се наблюдава много рядко, дори при лечение с високи дози.

Преди началото на терапията и по възможност по време на лечението трябва да се контролират чернодробните показатели (SGOT, SGPT, алкална фосфатаза, билирубин). Не трябва да се превишава кумулативната доза от 900-1000 mg/m^2 . Над тази доза, рискът от развитие на необратима конгестивна сърдечна недостатъчност нараства значително. Налице са обективни доказателства, че при дози по-ниски от 900-1000 mg/m^2 рядко настъпва сърдечна недостатъчност. За намаляване риска от развитие на сърдечна недостатъчност, описана при употреба на други антрациклини, е необходимо редовно мониториране на сърдечната дейност.

Сърдечна недостатъчност може да настъпи дори няколко седмици след преустановяване на терапията; при това традиционната терапия при сърдечна недостатъчност може да се окаже неефективна. При пациенти с едновременно провеждащо се или проведено лъчелечение в медиастинално перикардната област, може да се повиши риска от кардиотоксичност.

При прилагане на максимално кумулативни дози Epirubicin трябва да се вземе под внимание наличие на съпътстваща терапия с потенциално кардиотоксични лекарствени продукти.

Препоръчва се провеждане на ЕКГ до и след всеки терапевтичен цикъл. Промени в ЕКГ, като намаление или инверсия на Т-вълната, депресия на ST-сегмента, или започваща аритмия (обикновено временна и обратима) не са причина за задължително преустановяване на терапията.

Кардиомиопатията, причинена от антрациклини, се проявява с постоянно снижаване на QRS волтажа, удължаване на систоличния интервал (PEP/LVET) и намаление на фракцията на изтласкване. От особена важност е провеждане мониториране на сърдечната дейност по време на лечението с Епирубицин "Ebewe", като се препоръчва контролирането ѝ чрез неинвазивни методи (ЕКГ, ехокардиография) и при необходимост, измерване обема на изтласкване чрез метода на радиоизотопна ангиография.

Epirubicin, подобно на други цитотоксични лекарствени продукти, може да предизвика хиперурикемия, резултат от бързото лизиране на неопластични клетки. Необходимо е внимателно контролиране на нивата на пикочна киселина в кръвта.

Епирубицин "Ебеве" може да предизвиква червено оцветяване на урината в продължение на 1-2 дни от началото на приложението.

Както при повечето антинеопластични лекарствени продукти, така и при Epirubicin са установени мутагенни и карциногенни свойства при животни при определени експериментални условия.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Epirubicin не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Epirubicin може да се използва в комбинация с други противоракови лекарствени продукти.

Cimetidine, чрез фармакокинетично взаимодействие, увеличава образуването на активния метаболит на Epirubicin и периода на излъчване на непроменения Epirubicin.

Epirubicin не трябва да се разрежда с алкални инфузионни разтвори (напр. хидрогенкарбонатни разтвори).

4.6. Бременност и кърмене

Няма убедителна информация дали Epirubicin засяга плодовитостта при хора или причинява тератогенност. Експериментални данни сочат, че Epirubicin може да увреди плода. Подобно на други цитотоксични лекарствени продукти, Epirubicin показва мутагенност и канцерогенност при животни. Epirubicin е противопоказан при бременност и кърмене. По време на терапията с Epirubicin и най-малко 6 месеца след прекратяването ѝ се препоръчва на пациентите във фертилна възраст да вземат сигурни контрацептивни мерки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни относно влошаване на способността на пациентите за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Освен описаните миелосупресия и кардиотоксичност (виж раздел "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба"), са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

Кръв и лимфна система

При прилагане на високи дози Epirubicin са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, подобни на тези при прилагане на конвенционални дози Epirubicin, с изключение на обратима тежка неутропения (<500 неутрофили/mm³ в продължение на по-малко от 7 дни), която се проявява при повечето от пациентите. При прилагане на високи дози Epirubicin рядко са наблюдавани тежки инфекции, изискващи хоспитализация и поддържаща терапия.

Много често (> 10 %) се наблюдава миелосупресия, гранулоцитопения, левкоцитопения, тромбоцитопения и неутропения.

Често (> 1 %): анемия, хеморагии.



Рядко: при пациенти, лекувани с Epirubicin в комбинация с ДНК-интеркалиращи неопластични лекарствени продукти е наблюдавана поява на остра вторична левкемия. В някои случаи тя се предшества от пре-левкемична фаза, а в други не. Тази патология може да бъде с кратък латентен период (1 до 3 години).

Имунна система

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

Смущения от страна на вестибуларния апарат

Много често (> 10 %): гадене.

Сърдечно-съдова система

Често (> 1%): кардиотоксичност.

Гастроинтестинални смущения

Много често (> 10 %): мукозит, включващ обикновено стоматит с болезнени ерозивни зони по страните на езика и подезичната лигавица.

Често (> 1%): гадене, повръщане и диария.

Кожа

Много често (> 10 %) се наблюдава алопеция (при 60-90% от пациентите), най-често обратима. При мъжете алопецията е придружена с липса на растеж на брада.

Нетипично (> 0.1%): свръхчувствителност на кожата към светлина, пигментация на кожата, уртикария.

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

4.9. Предозиране

При прилагане на Epirubicin в много високи дози могат да настъпят остри нарушения на сърдечната функция до 24 часа и тежка миелосупресия до 10-14 дни от приложението му. Необходимо е внимателно проследяване на пациента по време на този период и прилагане на поддържащо лечение като кръвна трансфузия. До шест месеца след инцидента на предозиране с антрациклини може да възникне сърдечна недостатъчност. При поява на симптоми на



сърдечна недостатъчност е необходимо прилагане на подходящо конвенционално лечение. Epirubicin не се елиминира чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L01D B03

При *in vitro* проучвания е установено, че Epirubicin притежава цитотоксичност, еквивалентна на тази на Doxorubicin, към различни животински и човешки туморни клетъчни линии, включващи клетки от гърда, черен дроб, бял дроб, стомах, колоректални клетки, сквамозни клетки, цервикални клетки, клетки на пикочния мехур, карцином на яйчниците, невробластом и левкемия.

Доказана е антитуморната активност на лекарствения продукт, но все още няма прието единно мнение за точния механизъм на действие. Изглежда, че антрациклините образуват комплекс с ДНК, чрез вмъкване между ДНК нишките, като по този начин се инхибира репликацията и транскрипцията. Това действие отчасти се приписва на интерфериране с топоизомераза-ДНК-комплекс и образуване на разкъсвания в ДНК молекулата. Намалението на семиквионните свободни радикали е възможно да причинява нарушения в ДНК, клетъчните мембранни липиди и митохондриите.

5.2. Фармакокинетични свойства

При интравенозно приложение при пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция, Epirubicin претърпява трифазен плазмен клирънс: една бърза първоначална фаза (α) с $t_{1/2\alpha} = 1,8$ до 4,8 минути, една междинна фаза (β) с $t_{1/2\beta} = 0,5$ до 2,6 часа и една много бавна фаза (γ) с $t_{1/2\gamma} = 15$ до 45 часа. След интравенозно приложение на Epirubicin се наблюдава бързо разпределение на лекарствения продукт в тъканите, като обемът на разпределение варира между 13 и 52 L/kg, но е подобен на този докладван при Doxorubicin. AUC-стойностите (площ под кривата плазмена концентрация-време) са била от 30% до 70% по-високи при Doxorubicin, отколкото при Epirubicin приложен еднократно интравенозно. След интравенозно приложение, Epirubicin се метаболизира бързо до два глюкуроонида, Epirubicinol и четири агликона. Epirubicin се излъчва главно чрез хепатобилиарната система; приблизително 11-15% от приложението Epirubicin се излъчва с урината в непроменен вид и метаболити. При пациенти с умерена до тежка нарушена чернодробна функция се наблюдава намаление на клирънса на Epirubicin и повишени плазмени нива на лекарствения продукт.

Epirubicin не преминава кръвно-мозъчната бариера.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучвания при животни е установено, че Epirubicin уврежда плода и е канцерогенен и мутагенен.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

0,9% sodium chloride, hydrochloric acid, water for injections.

6.2. Несъвместимости

Да се избягва контакт с разтвори с алкално рН, поради хидролиза на лекарствения продукт. Epirubicin не трябва да се смесва с хепарин, тъй като се образува преципитат. Да не се смесва с други лекарствени продукти!

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2-8°C. Разтворът се прилага веднага след изтегляне от флакона. От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура 2-8°C, освен в случай, че разтварянето е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия. Проведените тестове показват, че разтворът не претърпява значителни промени при съхранение до 96 часа при 2-8°C и стайна температура (20-25°C), без да се пази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Флакони Ph.Eur. Type I чисто стъкло или полипропиленови флакони с гофрирана капачка с номинална вместимост от 5 ml, 25 ml и 50 ml.

6.6. Инструкции при употреба

Препоръчват се следните инфузионни разтвори: 0,9% интравенозен инфузионен разтвор на натриев хлорид или 5% интравенозен инфузионен разтвор на глюкоза, или интравенозен инфузионен разтвор на натриев хлорид и интравенозен инфузионен разтвор на глюкоза.

Препоръчват се следните предпазни мерки:

- персоналът трябва да е квалифициран за работа с цитотоксични лекарствени продукти;
- бременни не трябва да работят с лекарствения продукт;
- при работа с Epirubicin трябва да се носят предпазни дрехи: защитни очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба;



Epirubicin "Ebewe" 2 mg/ml

- работните плотове трябва да са подходящо конструирани и покрити с абсорбционна хартия, с пластмасово покритие в долната част, за еднократна употреба;
- всички артикули използвани при прилагане на лекарствения продукт или за почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат поставени в подходящи торби за последващо изгаряне при висока температура.

При попадане върху кожата или очите, засегнатото място следва да се изплакне с обилни количества вода или сапун и вода, или с разтвор на натриев бикарбонат.

При разливане или изтичане на разтвор върху работни плотове, повърхността трябва да се третира с разреден разтвор на натриев хипохлорид (1% наличие на хлор), след което се измива с вода.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2004.

