

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Farmorubicin® PFS 2mg/ml solution for injection

1. Търговско наименование на лекарствения

FARMORUBICIN® PFS

ФАРМОРУБИЦИН® PFS

2. Количествен и качествен състав

Флакон от 5 ml: epirubicin hydrochloride 10 mg (2 mg/ml)

Флакон от 25 ml: epirubicin hydrochloride 50 mg (2 mg/ml)

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор за интравенозно и интравезикално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Farmorubicin® PFS 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, карцином на панкреаса и на сигма-ректум; карцином в лицево-шийната област; белодробен карцином; карцином на яйчниците; левкемия.

При интравезикално приложение Farmorubicin® PFS 10 mg/5 ml и 50 mg/25 ml е показан също за лечение на суперфициален карцином на пикочния мехур (преходноклетъчен карцином, carcinoma in situ), както и за профилактика на рецидив на тумора след трансуретрална резекция.

4.2 Дозиране и начин на приложение

4.2.1 Интравенозно приложение

Начална терапия със стандартни дози: За монотерапия препоръчителната стандартна начална доза на epirubicin при възрастни е 60 – 90 mg/m² телесна повърхност на цикъл. 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 потискане на костния мозък и стоматит) всеки лечебен цикъл може да се повтаря на 3 до 4 седмици.

По-високи начални дози epirubicin могат да бъдат използвани при лечението на карцином на гърдата и белия дроб. Препоръчителната начална доза за цикъл при монотерапия с epirubicin за възрастни е 90 до 135 mg/m² на ден 1 или 45 mg/m² на дни 1, 2 и 3, повтаряна на всеки 3 до 4 седмици. За комбинирана терапия препоръчителната начална доза е 90 до 120 mg/m² на ден 1, приложени на всеки 3 до 4 седмици.

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

Лекарството трябва да се въвежда струйно интравенозно за 5-10 минути или като интравенозна инфузия за максимум 30 минути.

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

ПРОДУКТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8137/12-10-07	
643/23.09.03	<i>[Signature]</i>



резерви, дължащи се на предшестваща химио- и/или лъчетерапия, при пациенти в напреднала възраст или при неопластична инфилтрация на костния мозък.

Общата доза за цикъл може да бъде разделена в 2-3 последователни дни.

При употреба в комбинация с други антинеопластични продукти е необходимо съответно редуциране на дозата.

Тъй като лекарството се елиминира главно чрез хепато-билиарната система, дозировката трябва да се намали при пациенти с увредена чернодробна функция, за да се избегне увеличаване на общата токсичност.

Най-общо, когато билирубиновите нива са между 1,4 – 3 mg/100 ml и задръжката на bromosulphthalein (BSF) е 9-15%, се препоръчва да се прилага половината от обичайната доза.

При по-високи нива на билирубина и при по-голяма задръжка на BSF се препоръчва прилагането на ¼ от обичайната доза.

Умереното бъбречно увреждане изглежда не изисква намаление на дозата с оглед на ограничената екскреция на epirubicin през бъбреците.

4.2.2. Интравезикално приложение

За лечението на преходноклетъчен папиларен карцином се препоръчва локално приложение на 50 mg (в 25-50 ml физиологичен разтвор) един път седмично в продължение на 8 седмици. В случай на поява на локална токсичност (химичен цистит), се препоръчва намаляване на еднократната доза на 30 mg. При лечение на карцином *in situ* дозата може да бъде увеличена до 80 mg в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

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

НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Farmorubicin® PFS няма активност, ако се приложи перорално и не трябва да се прилага нито интрамускулно, нито интратекално.

Интравенозно приложение

Интравенозното приложение трябва да се извърши за период от 5-10 минути през предварително поставена система за интравенозна инфузия с нормален физиологичен разтвор, след като се провери дали иглата е добре поставена във вената.

Тази техника намалява риска от екстравазация на лекарството и осигурява промиване на вената след края на приложението.

Ако Farmorubicin® PFS излезе от вената по време на приложението, може да се появи тъканно увреждане, което да стигне дори до некроза. Ако се появят признаци и симптоми на екстравазация по време на интравенозното приложение на epirubicin, инфузията трябва да се прекрати и да се предприемат съответните мерки.

Може да се наблюдава склерозизиране на вената, когато инжектирането става в малък кръвоносен съд или многократно се използва една и съща вена.

Интравезикално приложение



Разтворът на Farmorubicin® PFS, за въвеждане през катетър, трябва да се остави на мястото за един час, след което пациентът да бъде помолен да изпразни пикочния си мехур. По време на приложението е препоръчително тазът на пациента да извършва въртеливи движения, за да се осигури по-тълен контакт на разтвора със стените на пикочния мехур.

4.3 Противопоказания

Лечението с erigubicin е противопоказано при пациенти с потиснат от предшестваща антибластна химиотерапия или лъчетерапия костен мозък, както и след предшестваща терапия с антрациклини в максимални кумулативни дози (напр. doxorubicin и daunorubicin).

Erigubicin е противопоказан и при пациенти с анамнеза за предишни или настоящи тежки кардиопатии.

Свръхчувствителност към erigubicin или помощните вещества, или към други подобни по химична структура вещества.

Бременност и кърмене.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

По време на първия цикъл от лечението с Farmorubicin® PFS е важно пациентът да бъде проследяван често и отблизо.

Необходимо е да се мониторира левкоцитите, еритроцитите и тромбоцитите. Всяка появила се левкопения и неутропения обикновено е преходна както при приложение на обичайни дози, така и при високи дози, въпреки че е по-силно изразена при високите дози. Минимумът се достига между 10-тия и 14-тия ден, а нормалното ниво се възстановява до 21-вия ден. В много редки случаи пациентите, лекувани с високи дози, могат да развият тромбоцитопения ($<100\,000$ тромбоцита/ mm^3).

Преди началото и дори по време на лечението е необходимо мониториране на чернодробната функция чрез стандартните лабораторни тестове (напр. SGOT, SGPT, алкална фосфатаза, билирубин и BSF). Необходимо е изключително внимание при надхвърляне на кумулативните дози от $900\text{--}1000\text{ mg/m}^2$, както при употреба на обичайни, така и при високи дози. Над тези нива рискът от необратима застойна сърдечна недостатъчност се увеличава значително.

Има данни за редки епизоди на кардиотоксичност при дози по-ниски от тези.

Farmorubicin® PFS при експериментални животни, както и в краткосрочен план при хора е показал по-ниска кардиотоксичност в сравнение с неговия структурен аналог – doxorubicin. В сравнително проучване е изчислено, че съотношението на кумулативните дози, които причиняват еднакво намаление на сърдечния функционален капацитет, е около 2:1. В допълнение при пациентите, които не са лекувани преди това с doxorubicin, случаите на сърдечна недостатъчност са наблюдавани само когато кумулативните дози на Farmorubicin® PFS надхвърлят $1\,000\text{ mg/m}^2$.

Във всеки случай сърдечната функция трябва да бъде внимателно проследявана по време на лечението с цел да се намали до минимум рискът от сърдечна недостатъчност, описана при другите антрациклини. Известен факт е, че сърдечната недостатъчност може да се появи дори няколко седмици след спирането на лечението и понякога не се влияе от специфична лекарствена терапия.

Потенциалният риск от кардиотоксичност може да се увеличи при пациенти, които са били на съпътстваща или предшестваща лъчетерапия на медиастинално-перикардиалната област.



При пълна доза Farmorubicin® PFS е препоръчително да се вземе предвид всяка съпътстваща терапия с други потенциално кардиотоксични лекарства при всеки отделен пациент. Препоръчва се ЕКГ преди и след всеки терапевтичен цикъл.

Поява на промени в ЕКГ като изглаждане или инверсия на Т-вълната, депресия на S-T сегмента или поява на аритмии, които са обикновено преходни и обратими, не налага задължително спиране на лечението.

Кардиомиопатията, предизвикана от антрациклини и в частност, от doxorubicin, е свързана с трайно намаление на волтажа на QRS комплекса, удължаване над нормалните граници на интервала на систоличното време (PEP/LVET) и намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера.

Сърдечният мониторинг при пациенти на терапия с Farmorubicin® PFS е особено важен и трябва да се извършва чрез оценка на сърдечната функция с неинвазивни методи като ЕКГ, ехокардиография и при възможност дори чрез определяне на фракцията на изтласкване с помощта на миокардна скintiграфия.

Рядко, при пациенти, лекувани с epirubicin в комбинация с ДНК-интеркалиращи неопластични лекарства, е наблюдавана поява на остра вторична левкемия. В някои от случаите тя е била предшествана от пре-левкемична фаза, а в други не. Тази патология може да бъде с кратък латентен период (1 до 3 години).

Както и при други цитотоксични лекарства, Farmorubicin® PFS може да индуцира увеличение на пикочната киселина в резултат от бързото лизиране на неопластичните клетки. Поради това се препоръчва внимателно проследяване на нивата на пикочна киселина в кръвта с цел да се осигури фармакологичен контрол на това явление.

Както повечето антинеопластични лекарства и имunosупресори, и при Farmorubicin® PFS са установени мутагенни и карциногенни свойства при животни при определени експериментални условия.

Farmorubicin® PFS може да причини червеникаво оцветяване на урината до 1-2 дни след приложението.

Лечението с Farmorubicin® PFS трябва да се извършва само от квалифицирани специалисти със специфичен опит в употребата на антибластни лекарства. Първоначалната терапия изисква изключително внимание при мониториране (рутинни лабораторни тестове и сърдечна функция).

Вж. също раздел 6.6 Препоръки при употреба.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Farmorubicin® PFS може да бъде използван в комбинация с други антинеопластични лекарства за полихимиотерапия. Изключително важно е обаче никога да не се смесват лекарства в една спринцовка.

4.6 Бременност и кърмене

Понастоящем няма достатъчно информация за въздействието на лекарството върху фертилитета при мъжете и жените, неговите тератогенни ефекти или друго действие, което може да увреди фетуса.

По данните от експерименталните проучвания се предполага, че Farmorubicin® PFS може да намали жизнеността на фетуса, затова неговата употреба по време на бременност трябва да се избягва.



При пациентки в детородна възраст трябва да се изключи възможна бременност преди началото на лечението. По време на самото лечение трябва да се използва адекватна контрацепция.

Лекарството не трябва да се използва при жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за неблагоприятно въздействие на еригубисин върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В допълнение към потискащия ефект върху костния мозък и кардиотоксичността (отразени в раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба) са описани и следните нежелани реакции:

- алопеция: обикновено обратима, при 60%- 90% от лекуваните пациенти; придружава се от задържане на растежа на космите на брадата при мъжете;
- възпаление на лигавиците: може да се появи след около 5- 10 дни от началото на лечението. Обикновено е под формата на стоматит с болезнени зачервени участъци, особено по страничните части на езика и по сублингвалната мукоза;
- нарушения в гастроинтестиналния тракт: гадене, диария и повръщане;
- хиперпирексия.

Рядко са описвани алергични реакции с фебрилитет, втрисане и/или уртикария.

Може да се развие и анафилактичен шок.

Високи дози Famrubicin® PFS са прилагани на голям брой пациенти без предшестваща терапия за различни видове солидни тумори. Описаните нежелани реакции не се различават от тези при обичайните дози с изключение на тежката обратима неутропения (< 500 неутрофили /mm³ за по-малко от 7 дни), която е налице при болшинството пациенти.

Хоспитализация на пациентите за провеждане на поддържаща терапия е необходима само в редки случаи при тежки усложнения от инфекция.

4.9 Предозиране

Много висока единична доза Famrubicin® PFS може да доведе до обратима кардиотоксичност в рамките на 24 часа и тежко потискане на костния мозък в рамките на една или две седмици.

5. Фармакологични данни

АТС: L01DB03 Фармакотерапевтична група: Цитостатик.

5.1 Фармакодинамични свойства

Установено е, че Famrubicin® PFS е активен при много експериментални тумори, в частност при левкемии (L 1210, р 388), саркоми (SA 180 солидни и асцитни), меланома (B16), карцином на гърдата, белодробен карцином на Lewis, карцином на дебелото черво (38), а също така и при човешки тумори, трансплантирани на мишки без тимус (меланома, карцином на гърдата, карцином на белия дроб, простатата или яйчника).

5.2. Фармакокинетични свойства



При пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция плазмените нива на Farmorubicin® PFS след интравенозно приложение на доза 60 mg/m² до 150 mg/m² показват триекспоненциална крива на намаление с много бърза първа фаза и бавна терминална фаза, характеризираща се със средно време на полуелиминиране около 40 часа.

Тези дози са в границите на линейната фармакокинетика по отношение и на плазмения клирънс, и на метаболитния профил.

Плазмените нива на основния метаболит, 13-ОН (13-хидроксид) производно, са постоянно под и практически успоредни на нивото на непромененото лекарство.

Лекарственият продукт се излъчва главно през черния дроб. Високите стойности на плазмения клирънс (0,9 l/min) показват, че бавната екскреция се дължи на екстензивното разпределение в тъканите. Farmorubicin® PFS не преминава през хематоенцефалната бариера.

5.3 Предклинични данни за безопасност

LD₅₀ на epirubicin при мишки и плъхове е респективно 29,3 mg/kg и 14,2 mg/kg и около 2,0 mg/kg при кучета. Проучвания върху токсичността след многократно приложение (при зайци и кучета) и кардиотоксичността (при плъхове и зайци) показват, че Farmorubicin® PFS има токсичност, по-слаба от тази на doxorubicin. Farmorubicin® PFS е проявил мутагенни и карциногенни свойства при опитни животни.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Sodium chloride, hydrochloric acid, вода за инжекции.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Farmorubicin® PFS не трябва да се смесва с heparin поради химическа несъвместимост, която при определени съотношения води до образуването на утайка.

6.3 Срок на годност

Farmorubicin® PFS 10 mg/5 ml и 50 mg/25 ml: 36 месеца в стъклен флакон

Farmorubicin® PFS 10 mg/5 ml и 50 mg/25 ml: 24 месеца в полипропиленов флакон

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте лекарството в неговата опаковка до употребата. Разтворът да се съхранява при температура между +2°C и +8°C. Да не се замразява.

Да се пази от пряка светлина. Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

Инжекционен разтвор 10 mg/5 ml

Инжекционен разтвор за интравенозна и интравезикална инфузия 10 mg/5ml: стъклен флакон с хлорбутилова запушалка и алуминиева обкатка, поставен в картонена кутия.



Инжекционен разтвор за интравенозна и интравезикална инфузия 10 mg/5ml: полипропиленов флакон с хлорбутилова запушалка и алуминиева обкатка , поставен в картонена кутия.

Инжекционен разтвор 50 mg/25 ml

Инжекционен разтвор за интравенозна и интравезикална инфузия 50 mg/25 ml: стъклен флакон с хлорбутилова запушалка и алуминиева обкатка, поставен в картонена кутия.

Инжекционен разтвор за интравенозна и интравезикална инфузия 50 mg/25 ml: полипропиленов флакон с хлорбутилова запушалка и алуминиева обкатка , поставен в картонена кутия.

Опаковки с 1 флакон с инжекционен разтвор.

6.6 Препоръки при употреба

Препоръчват се следните мерки за безопасност, валидни за всички антинеопластични лекарства:

- лекуващият екип трябва да е подходящо обучен;
- бременни от персонала трябва да бъдат освободени от тези задължения;
- членовете от екипа, които имат контакт с лекарството, трябва да носят предпазно облекло – очила, престилки, маски и ръкавици за еднократна употреба;
- 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 или очите, кожата трябва веднага да се измие обилно със сапун и вода, а очите - с разтвор на сода бикарбонат (натриев бикарбонат). Засегнатите участъци трябва да се прегледат от специалист;
- в случай на замърсяване с лекарството всички предмети трябва да се натопят в 1 % р-р на белина, след което трябва да се изплакнат обилно с вода.

Лечението с Farmorubicin® PFS трябва да се извършва само от квалифицирани специалисти със специфичен опит в употребата на антибластни лекарства.

7. Притежател на разрешението за употреба

Pharmacia Enterprises S.A.
Circuit de la Foire Internationale
Luxembourg

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешаване за употреба

23.02.1993

10. Дата на (частична) актуализация на текста

09/2003

