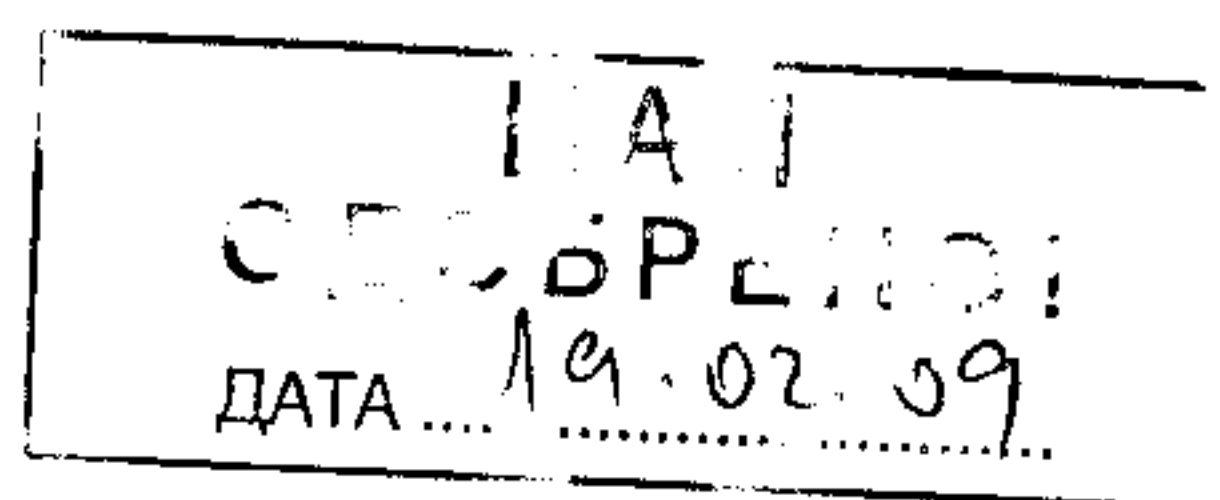


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор
TEVARUBICIN 2 mg/ml solution for injection or infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:

1 ml от разтвора съдържа 2 mg епирубицинов хидрохлорид (*Epirubicin hydrochloride*).

- 1 флакон от 5 ml разтвор съдържа 10 mg епирубицинов хидрохлорид (*Epirubicin hydrochloride*)
- 1 флакон от 10 ml разтвор съдържа 20 mg епирубицинов хидрохлорид (*Epirubicin hydrochloride*)
- 1 флакон от 25 ml разтвор съдържа 50 mg епирубицинов хидрохлорид (*Epirubicin hydrochloride*)
- 1 флакон от 75 ml разтвор съдържа 150 mg епирубицинов хидрохлорид (*Epirubicin hydrochloride*)
- 1 флакон от 100 ml разтвор съдържа 200 mg епирубицинов хидрохлорид (*Epirubicin hydrochloride*).

Помощно вещество:

1 ml от инжекционния или инфузионния разтвор съдържа 3,5 mg натрий.

- 1 флакон от 5 ml разтвор съдържа 17,7 mg натрий
- 1 флакон от 10 ml разтвор съдържа 35,4 mg натрий
- 1 флакон от 25 ml разтвор съдържа 88,5 mg натрий
- 1 флакон от 75 ml разтвор съдържа 265,5 mg натрий
- 1 флакон от 100 ml разтвор съдържа 354,1 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор.

Бистър червен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор се използва в терапията на широк спектър неопластични заболявания, включващ:

- Карцином на млечната жлеза
- Карцином на стомаха.

При интравезикално приложение ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор е доказано ефикасен в лечението на:

- Преходноклетъчен папиларен карцином на пикочния мехур
- *Carcinoma in-situ*
- Интравезикална профилактика на рецидив на повърхностен карцином на пикочния мехур след трансуретрална резекция.

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор може да бъде използван в полихимиотерапевтични режими.



4.2 Дозировка и начин на приложение

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор е предназначен единствено за интравенозно или интравезикално приложение.

Интравенозна употреба

Червеният разтвор трябва да е бистър и прозрачен и да се прилага под формата на свободно течаща интравенозна инфузия на физиологичен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза, за не повече от 30 минути (в зависимост от дозата и обема на инфузионния разтвор). Иглата трябва да е разположена точно във вената. Този метод намалява риска от тромбоза и екстравазация, която би могла да доведе до тежък целулит и некроза. В случай на екстравазация, приложението трябва незабавно да бъде преустановено. Инжектирането в малки вени и повторното приложение в същата вена може да доведе до венозна склероза.

Обичайна доза

Ако ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор се използва като монотерапия, препоръчителната доза за възрастни е 60-90 mg/m² телесна повърхност. ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор трябва да се прилага интравенозно за 3-5 минути. Същата доза се повтаря през интервал от 21 дни.

При определяне на режима на дозиране трябва да се има предвид състоянието на хемопоезата на пациента.

Ако се появят признаци и симптоми на токсичност, включително неутропения/фебрилна неутропения и тромбоцитопения (които биха могли да персистират на 21-я ден), се налага модификация на дозата или отлагане на следващата доза.

Висока доза

За лечение на карцином на млечната жлеза с висока доза, ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор трябва да се прилага като монотерапия в съответствие със следния режим:

За лечение с висока доза, ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор може да се прилага под формата на интравенозна болус инжекция за 3-5 минути или като интравенозна инфузия за максимум 30 минути.

Карцином на млечната жлеза

В адювантното лечение на пациенти с ранен карцином на млечната жлеза със засегнати лимфни възли, се препоръчва интравенозна доза ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор, започваща от 100 mg/m² (като единична доза на ден 1-ви) до 120 mg/m² (в две отделни дози на 1-ви и 8-ми ден) на всеки 3-4 седмици, в комбинация с интравенозно приложени циклофосфамид и 5-флуороурацил и тамоксифен перорално.

За пациенти с потисната функция на костния мозък, вследствие на предшестваща химиотерапия или радиотерапия, поради напреднала възраст или неопластична инфилтрация на костния мозък, се препоръчва по-ниска доза (60-75 mg/m² за обичайна терапия и 105-120 mg/m² за терапия с висока доза), или отлагане на следващата доза. Цялата доза за цикъла може да бъде разпределена в 2-3 последователни дни.

Като монотерапия или в комбинираната терапия на различни тумори се използват следните дози ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор, както е отразено по-долу:



Вид на карцинома	Доза на епирубицина (mg/m ²)*	
	Монотерапия	Комбинирана терапия
Карцином на стомаха	60 - 90	50
Карцином на пикочния мехур	50 mg/50 ml или 80 mg/50 ml (<i>carcinoma in situ</i>) Профилактика: 50 mg/50 ml седмично за 4 седмици, след което месечно за 11 месеца.	

* Дозите обикновено се прилагат на Ден 1 или Ден 1, 2 и 3 на 21-дневни интервали.

Комбинирана химиотерапия

Когато ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор се прилага в комбинация с други антитуморни продукти, е необходимо съответно намаляване на дозата. Обичайно използваните дози са показани в таблицата по-горе.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се редукция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Деца

Безопасността и ефикасността на ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор при деца не е установена.

Увредена чернодробна функция

Екскрецията на епирубицин се осъществява главно през черния дроб. При пациенти с нарушение на чернодробната функция, за да се избегне повишаване на общата токсичност е необходимо редуциране на дозата, както следва:

Серумен билирубин	AST (аспартат аминотрансфераза)	Намаляване на дозата
1,4 – 3 mg/100 ml	2 – 4 пъти над горна граница на нормата	Намаляване на дозата с 50%
> 3 mg/100 ml	> 4 пъти над нормата	Намаляване на дозата със 75%

Увредена бъбречна функция

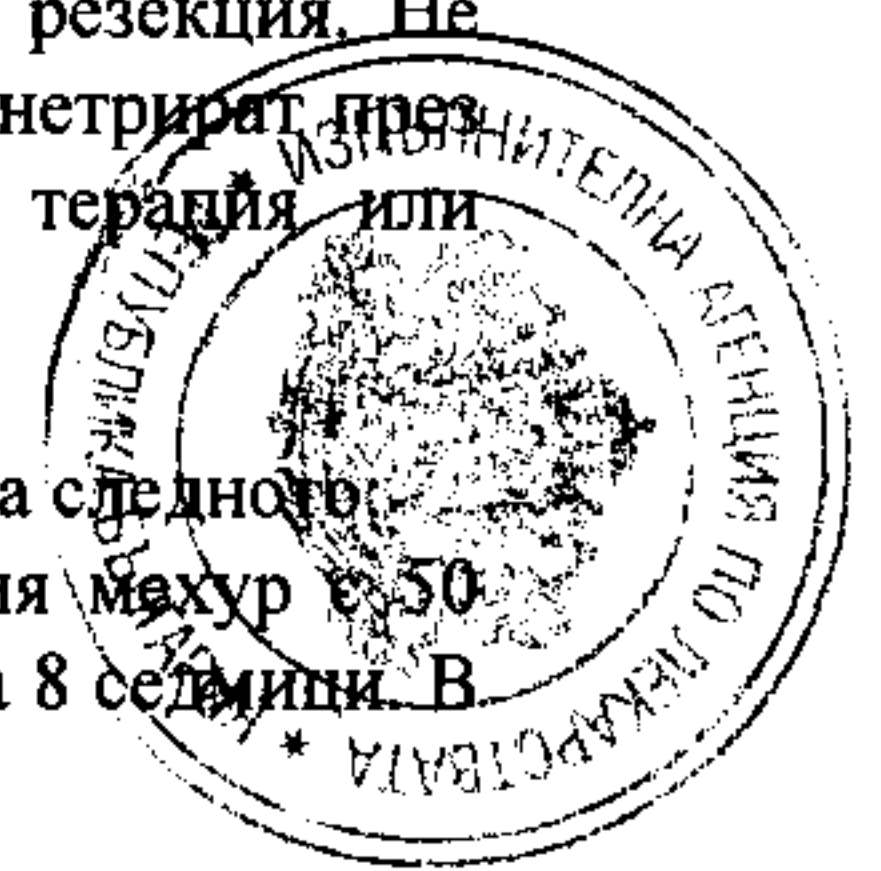
Умерената бъбречна недостатъчност не е причина за редуциране на дозата, имайки в предвид ограниченото количество на епирубицин, което се екскретира по този път. Все пак, при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин >450 micromols/l) се препоръчва намаление на дозата.

Интравезикална употреба

За указанията за разреждане на ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор преди приложението му вижте и т.б.б.

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор може да се прилага интравезикално за лечение на повърхностно разположен карцином на пикочния мехур, локален карцином (*carcinoma in situ*) и профилактика на рецидив след трансуретрална резекция. Не трябва да се прилага интравезикално за лечение на инвазивни тумори, които пенетрират през стената на пикочния мехур; в такива случаи е по-подходяща системната терапия или оперативното лечение.

Използват се различни режими за дозиране. Като ръководство може да се използва следното:
Суперфициален карцином на пикочния мехур: ежеседмичен лаваж на пикочния мехур с 50 mg/ml (разреден във физиологичен разтвор или стерилна вода), в продължение на 8 седмици. В



случай на локална токсичност (химически цистит) се препоръчва редуциране на дозата на 30 mg в 50 ml.

Carcinoma in situ: до 80 mg/50 ml (в зависимост от индивидуалната поносимост).

Профилактика на рецидив след трансуретрална резекция: 4 пъти седмично се прилагат 50 mg/50 ml, последвано от 11 пъти месечно инстилиране на същата доза.

ТАБЛИЦА ЗА РАЗРЕЖДАНЕ НА РАЗТВОРА ЗА ИНСТИЛАЦИЯ В ПИКОЧНИЯ МЕХУР

Необходима доза на епирубицин	Обем на инжекционния разтвор епирубицин 2 mg/ml	Обем на разредителя: вода за инжекции или 0,9% стерилен физиологичен разтвор	Общ обем на разтвора за инстилация 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 трябва да остане в пикочния мехур за 1–2 часа. За да се избегне голямо разреждане с урина, пациентът трябва да бъде инструктиран да не пие никакви течности в рамките на 12 часа преди инстилацията. По време на инстилирането, пациентът трябва да извършва въртеливи движения на таза, а също да бъде инструктиран да уринира в края на периода на инстилиране.

4.3 Противопоказания

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор е противопоказан при следните пациенти:

- Пациенти със свръхчувствителност към епирубицин, други антрациклини и/или антрацендиони, или към някое от помощните вещества
- Пациенти с подчертана миелосупресия, индуцирана от предшестваща лекарствена терапия или лъчетерапия
- Пациенти с минало или настоящо сърдечно увреждане (включително кардиомиопатия 4-та степен, остър сърдечен пристъп или предшестваща сърдечна атака, които водят до 3-та и 4-та степен на кардиомиопатия, остро възпалително сърдечно заболяване, аритмия със сериозни последици за хемодинамиката)
- Пациенти с остри системни инфекции
- Пациенти, които при предшестваща терапия са получили максималната кумулативна доза от други антрациклини или антрацендиони, като доксорубицин или даунорубицин
- Пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция
- Пациентки, които кърмят (вж. също точка 4.6).

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор за интравезикално приложение е противопоказан при:

- Инфекции на пикочните пътища
- Инвазивни тумори, пенетриращи в стената на пикочния мехур
- Проблеми при катетеризация
- Мехурно възпаление
- Голям обем остатъчна урина
- Контрахиран пикочен мехур.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор трябва да се прилага само на пациенти, които са под непрекъснато наблюдение от страна на лекар, специализиран в употребата на цитостатици. За предпочитане е лечението да се провежда в медицински центрове, които имат опит в този вид терапии. Те трябва да са оборудвани с необходимата



диагностична и терапевтична апаратура за лечение на възможни усложнения, вследствие на миелосупресия, особено след лечение с висока доза епирубицин.

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор не трябва да се прилага подкожно или интрамускулно. Екстравазацията при интравенозно приложение води до тежки тъканни лезии и прогресираща тъканна некроза. Инжектиране в малки съдове или повторно приложение в една и съща вена може да доведе до венозна склероза. В случай на екстравазация, приложението през тази вена се спира и се продължава от друго място. С различен успех се използват локална инфилтрация на кортикостероиди с или без 8,4% разтвор на натриев бикарбонат и локално приложение на диметил сулфоксид и охлаждане на мястото. Ако е необходимо, консултирайте се с пластичен хирург.

Началната терапия изисква внимателно наблюдение на различни лабораторни показатели и сърдечната функция.

Ако ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор се прилага като продължителна интравенозна инфузия, това трябва да става през централен венозен катетър.

Често гаденето, повръщането и мукозита са доста тежки: необходима е подходяща премедикация.

По време на лечението с ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор, трябва внимателно да се следи състоянието на пациента. Преди и по време на всеки цикъл терапия, при пациентите с хематологични и масивни тумори трябва да се провеждат хематологични изследвания (брой еритроцити, левкоцити, неутрофили и тромбоцити), тъй като е възможно потискане на костния мозък. Левкопенията и неутропенията като цяло са с преходен характер, когато се използват показаните терапевтични режими; най-ниската стойност се достига между 10-и и 14-и ден след приложението. Възстановяването на нормалните хематологични показатели обикновено се наблюдава в рамките на 21 дни след приложението; те са по-тежки, обикновено при високо-дозови режими. Анемията и тромбоцитопенията също са с преходен характер и следват същата закономерност. Тромбоцитопения (<100 000 клетки/mm³) се развива при малко пациенти, обикновено след висока доза.

Пациентите трябва да са напълно възстановени след тежък стоматит или мукозит, преди започване на терапия с епирубицин.

Епирубицин се елиминира главно през черния дроб. Затова преди и по време на лечението е необходимо да се оценява чернодробната функция (AST, ALT, алкална фосфатаза, билирубин). При пациенти с повишено ниво на билирубин или AST, клирънса на епирубицин може да е забавен, което може да доведе до повишаване на общата токсичност. За такива пациенти се препоръчва редукция на дозата (вж. също точка 4.2).

Пациенти с тежко нарушена чернодробна функция не трябва да получават епирубицин (вж. също точка 4.3).

При пациенти с намалена бъбречна функция, трябва системно да се мониторира нивото на серумния креатинин преди и по време на лечението. За пациенти с повишен серумен креатинин (>450 µmol/l) се препоръчва намаляване на дозата (вж. също т. 4.2).

Главно при пациенти, на които е приложена кумулативна доза от 900 mg/m² или по-ниска кумулативна доза, но преминали лъчетерапия в областта на медиастиума може да се развие сърдечна недостатъчност. Доказано е, че с кумулативна доза <900 mg/m², кардиотоксичност се появява рядко. Все пак, за да се намали риска от развитие на сърдечна недостатъчност по типа описан за другите антрациклини, сърдечната функция трябва внимателно да се наблюдава по време на лечението. При поява на сърдечна недостатъчност, лечението с епирубицин трябва да бъде преустановено. Преди терапия с други антрациклини като доксорубицин или даунорубицин или антрацендионов производни, трябва да се вземе предвид общата приложена доза епирубицин. Пациентите в старческа възраст, децата и пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване също са с повишен риск от кардиотоксичност.

При определяне на максималната кумулативна доза на епирубицин, трябва да се има предвид всяко друго придружаващо лечение с потенциално кардиотоксични лекарства. Кумулативна



доза от 900–1000 mg/m² трябва да се надвишава с изключително голяма предпазливост при обичайни или високи епирубицин. Над това ниво рискът от необратима конгестивна сърдечна недостатъчност става много голям.

Сърдечната функция трябва да се контролира преди и след лечението посредством ЕКГ, ехокардиография или определяне на фракцията на изтласкване чрез миокардна сцинтиграфия (посредством ангиография с радионуклиди).

Сърдечна недостатъчност и/или кардиомиопатия могат да се появят няколко седмици до месеци след спиране на лечението и да не се поддават на стандартната лекарствена терапия. С цел намаляване риска от развитие на сърдечна недостатъчност по типа описан за другите антрациклини, сърдечната функция трябва внимателно да се наблюдава по време на лечението. Промени в ЕКГ, като изглаждане или поява на отрицателна Т-вълна, снижение на ST-сегмента или поява на аритмии, са обикновено с преходен характер и не е необходимо да се приемат като индикация за спиране на лечението.

Кардиомиопатията, предизвикана от антрациклини включва трайно намаляване волтажа на QRS-комплекса, удължаване над нормалните граници на интервала на систоличното време (PEP/LVET) и намаляване на фракцията на изтласкване на лява камера. Ранната клинична диагноза на сърдечна недостатъчност, индуцирана от цитостатици е от съществено значение за успешното лечение с дигиталис, диуретици, периферни вазодилататори, диета с ниско съдържание на натрий и постелен режим. Затова, сърдечното мониториране на пациенти, получаващи терапия с епирубицин е много важно и се препоръчва за оценка на сърдечната функция, посредством неинвазивни методи. Електрокардиографските (ЕКГ) промени са показателни за антрациклин-индуцирана кардиомиопатия, но ЕКГ не е чувствителен или специфичен метод за проследяването ѝ. Рискът от тежко сърдечно увреждане може да бъде намален чрез редовно проследяване на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF), в хода на лечение с незабавно преустановяване на епирубицин при първи прояви на нарушена функция. Предпочитаният метод за повторна оценка на сърдечната функция е изчисление на LVEF, измерена чрез многостранна радионуклидна ангиография (MUGA) или ехокардиография. Препоръчва се първоначално определяне на изходната сърдечна функция с ЕКГ и MUGA-сканиране или ехокардиография, особено при пациенти с рискови фактори за повишена кардиотоксичност. Повторно определяне на левокамерната фракция чрез MUGA-сканиране или ехокардиография, трябва да се проведе при пациенти с по-високи кумулативни дози на антрациклина. Използвания за оценка метод трябва да е в състояние да осигури постоянство на резултатите по време на проследяването. При пациенти с рискови фактори, особено преди употреба на антрациклини или антрацендиони, мониторирането на сърдечната функция задължително трябва да бъде изключително прецизно.

Сърдечната недостатъчност може да се прояви няколко седмици след спиране на терапията с епирубицин и е възможно да не се влияе от специфична лекарствена терапия. Потенциалният риск от кардиотоксичност се повишава при пациенти, които са били на съпътстваща или предшестваща радиотерапия в медиастинално-перикардната област и/или са на лечение с потенциално кардиотоксични лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор може да причини хиперурикемия като резултат от повишено разпадане на неопластични клетки. Стойностите на пикочната киселина в кръвта трябва да бъдат мониторираны, за своевременно разпознаване на този феномен и правилното му лечение. Възможните усложнения на синдрома на туморна лиза могат да бъдат намалени с адекватна хидратация, алкализирание на урината и профилактика с алопуринол.

Епирубицин може да стане причина за червения цвят на урината един до два дни след приложението му (вж. точка 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg натрий в 1 ml инжекционен или инфузионен разтвор. Това трябва да се има в предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.



Жените и мъжете трябва да използват ефикасни методи за контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението. Мъже, желаещи да станат бащи трябва да бъдат консултирани за възможността за криопрезервация (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Наблюдавани са лекарствени взаимодействия между епирубицин и декстразоксан, доцетаксел, интерферн α -2b и хинин.

Предшестващо приложение на високи дози (900 mg/m^2 и 1200 mg/m^2) декстразоксан, може да повиши системния клирънс на епирубицин и да намали AUC.

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

Едновременното приложение на интерферон α -2b може да намали терминалния елиминационен полуживот и общия клирънс на епирубицин.

Хининът може да ускори първоначалното преминаване на епирубицин от кръвта в тъканите и така да повлияе върху разпределението му в еритроцитите.

Кардиотоксичността на епирубицин се потенцира от някои радиотерапевтични режими и от предшестваща или едновременна употреба на други антрациклинови производни (напр. митомин-С, дакарбазин, дактиномицин и може би циклофосфамид), или други кардиотоксични продукти (напр. 5-флуороурацил, циклофосфамид, цисплатин, таксани). Епирубицин може да усиле ефекта на лъчетерапията в областта на медиастинома.

Лекарствените продукти, които индуцират ензима цитохром P-450 (такива като рифампицин и барбитурати) могат да ускорят метаболизма на епирубицин, но водейки до понижаване на неговата ефикасност.

Циметидин 400 mg два пъти дневно, даден преди епирубицин 100 mg/m^2 на всеки три седмици, води до 50% повишаване на AUC на епирубицин и 41% повишаване на AUC на епирубицинол (крайно $p < 0,05$). AUC на 7-деокси-доксорубицинол агликон и чернодробният кръвоток не са били намалени, така, че резултатите не се обясняват от понижената активност на цитохром P-450.

Паклитаксел може да повлияе фармакокинетиката на епирубицин и неговия метаболит епирубицинол. Установено е, че паклитаксел повишава плазмените концентрации на епирубицин, когато се прилага преди епирубицин. Когато паклитаксел се приложи след епирубицин, не са наблюдавани доловими промени в плазмените концентрации на епирубицин. Затова при едновременна употреба се препоръчва последния режим на приложение.

В едно проучване, хематологичната токсичност е била по-изразена, когато паклитаксел е бил прилаган преди епирубицин в сравнение със случаите, когато е бил прилаган след него.

Установено е, че клирънса на паклитаксел се намалява от епирубицин.

Установено е взаимодействие между дексверапамил (D-изомер на верапамил) и епирубицин.

Дексверапамил може да промени фармакокинетиката на епирубицин и е възможно да повиши неговите миелодепресивни ефекти.

Епирубицин използван в комбинация с други цитостатици, може да доведе до усилен миелотоксичност.

Възможността за изразено нарушение на хемопоезата не трябва да се забравя при лечение с продукти, които повлияват костния мозък (напр. цитостатици, сулфонамиди, хлорамфеникол, дифенилхидантион, амидопиринови производни, антиретровирусни лекарства).



Ако епирубицин се използва едновременно с други лекарства, които могат да предизвикат сърдечна недостатъчност като блокерите на калциевите канали, сърдечната функция трябва да бъде наблюдавана в хода на лечението.

Епирубицин се метаболизира главно в черния дроб; всяко придружаващо лечение, което повлиява чернодробната функция също може да промени неговия метаболизъм или фармакокинетика и следователно неговата ефикасност и/или токсичност.

Не се препоръчва едновременното приложение с живи атенюирани ваксини, поради риск от системно и възможно фатално заболяване. Рискът се повишава при имunosупресирани пациенти вследствие на тяхното основно заболяване.

Когато е възможно, трябва да се използват инактивирани ваксини (полиомиелит).

Едновременното приложение с циклоспорин може да предизвика развитието на тежка имunosупресия.

4.6 Бременност и кърмене

Фертилитет

Епирубицин може да има генотоксични ефекти. Поради това, мъжете лекувани с епирубицин се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението, както и да се консултират относно консервирането на сперма преди започване на лечението, поради възможност от инфертилитет вследствие на терапията с епирубицин.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението с епирубицин. Мъжете и жените трябва да използват ефикасен метод за контрацепция по време на лечението и до шест месеца след това.

Бременност

Епирубицин е потенциално тератогенен, и ако се прилага на бременни жени може да предизвика спонтанен аборт, ембриотоксичност и фетална смърт. По време на бременност и особено през първия триместър, цитостатични лекарства трябва да се използват само в случай на категорична необходимост и когато потенциалният благоприятен ефект за майката надхвърля възможните рискове от нежелани реакции върху репродукцията. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат подробно информирани за потенциалните неблагоприятни ефекти върху фетуса, ако забременеят по време на лечение с епирубицин и да използват ефективна контрацепция по време на терапията.

Кърмене

Не е известно дали епирубицин се екскретира в кърмата. Риск за кърменото бебе не може да бъде изключен. Затова по време на лечение с епирубицин, кърменето трябва да бъде преустановено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения за специфични нежелани реакции, свързани с ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, епирубицин може да причини епизоди на гадене и повръщане, които временно да нарушат способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честоти на нежеланите реакции:

Много чести ($\geq 1/10$ пациенти)

Чести ($\geq 1/100$ пациенти, $< 1/10$ пациенти)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ пациенти, $< 1/100$ пациенти)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ пациенти, $< 1/1\ 000$ пациенти)



Много редки (<1/10 000 пациенти), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са подредени съобразно намаляване на тежестта им.

Лечението с епирубицин често предизвиква нежелани реакции, някои от които са тежки. Затова е необходимо внимателно наблюдение на пациентите. Честотата и характера на нежеланите реакции се повлияват от скоростта на приложение и дозата. Потискането на костния мозък (обикновено преходно по характер) и кардиотоксичността са остри дозо-лимитиращи нежелани реакции.

Инфекции и инфестации

Като резултат от миелосупресията могат да възникнат инфекции, пневмония, сепсис и септичен шок.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Редки

Вторична остра миелобластна левкемия с или без прелевкемична фаза, при пациенти лекувани с епирубицин в комбинация с ДНК-интеркалиращи антинеопластични лекарства. Този вид левкемия има кратка (1-3 години) преживяемост.

Нарушения на имунната система

Чести

Алергични реакции след интравезикално приложение, фоточувствителност, свръхчувствителност на участък от кожата подложен на лъчетерапия в миналото.

Редки

Анафилаксия (анафилактични/анафилактоидни реакции с или без шок, включващи кожен обрив, пруритус, повишена температура, втрисане).

Нарушения на нервната система

Има съобщения за ефекти върху нервната система като главоболие, световъртеж и периферна невропатия (при високи дози).

Сърдечни нарушения

Редки

Кардиотоксичност (ЕКГ промени, тахикардия, аритмия (изглаждане на Т-вълната, снижение на ST-сегмента), кардиомиопатия, конгестивна сърдечна недостатъчност (диспнея, оток, увеличен черен дроб, асцит, белодробен оток, плеврални изливи, галопен ритъм), камерна тахикардия, брадикардия, AV-блок, бедрен блок.

Кардиотоксичността може да се прояви дори няколко седмици или месеци след спиране на лечението.

Рискът от развитие на конгестивна сърдечна недостатъчност се повишава с общата кумулативна доза епирубицин и с предшестваща терапия с подобни антрациклини като доксорубицин, даунорубицин или антраценови производни. Пациентите в старческа възраст и децата са с повишен риск от развитие на кардиомиопатия. Пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване също са с по-висок риск от развитие на кардиотоксичност. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават и да се лекуват конвенционално при поява на първите белези на сърдечна недостатъчност (вж. също т. 4.4).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести

Миелосупресия (левкопения, гранулоцитопения, неутропения, фебрилна неутропения, тромбоцитопения, анемия). Може да се появят кръвоизливи и тъканна хипоксия (като следствие на миелосупресията).

На голям брой предварително нелекувани пациенти със солидни тумори е прилаган безопасно във високи дози епирубицин. Предизвиканите нежелани реакции не са се различавали



съществено от предварително отбелязаните тумори с нормални дози, с изключение на обратима тежка неутропения (< 500 неутрофила/ mm^3 за < 7 дни) и са се появили в по-голямата част от пациентите. Хоспитализация и прилагане на поддържаща терапия за тежки усложнения на високите дози се е наложила само за няколко пациента.

Съдови нарушения

Чести

Зачервяване около вената в която се прилага, локална болка, флебит, флебосклероза.

Нечести

Тромбофлебит.

Наблюдавани са случаи на съвпадение на тромбоемболични инциденти (включително белодробна емболия [в изолирани случаи с фатален изход]).

Стомашно-чревни нарушения

Чести

5-10 дни след началото на терапията може да се появи мукозит и обикновено включва стоматит с болезнени ерозии, често по целия език и сублингвалната лигавица.

През първите 24 часа често се наблюдават гадене, повръщане (в почти всички пациенти), диария водеща до дехидратация, анорексия, коремна болка.

Редки

Езофагит. Освен това се наблюдава и хиперпигментация на устната лигавица.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Епирубицин може да оцвети урината в червено. Информирайте пациентите за това така, че той или тя да не се тревожат излишно.

При пациенти лекувани с висока доза има съобщения за протеинурия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести

В 60-90% от случаите се развива алоpecia. Тя включва оредяване на брадата при мъже. Алоpecia е дозо-зависима и в повечето случаи обратима.

Чести

Горещи вълни.

Екстравазацията може да е причина за развитие на тежък целулит, образуване на мехури и локална некроза на тъканите, която налага хирургично лечение (включително трансплантация на кожа). Рискът може да бъде намален като се спазват стриктно изискванията за начина на приложение (посредством бързо течаща интравенозна инфузия).

Нечести

Промени на кожата и ноктите (например хиперпигментация).

Редки

Уртикария, кожен обрив, пруритус, локални еритематозни реакции по хода на вената, която се използва за инжекцията.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки

Аменорея, азооспермия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести

Понякога след интравезикално приложение могат да се появят локални реакции (химически цистит, понякога хеморагичен).

Редки

Повишена температура, втрисане.

Хиперурикемия (като резултат от бързото разпадане на неопластични клетки). Хиперпирексия, отпадналост и слабост също са съобщавани.



Изследвания

Редки

Има съобщения за повишени нива на трансаминазите.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести

След интравезикално приложение се наблюдава химически цистит, понякога хеморагичен.

4.9 Предозиране

В рамките на 24 часа след приложението на много висока единична доза ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор, може да се развие миокардна дегенерация, а за 10-14 дни – тежко потискане на костния мозък. През този период е необходимо кръвопреливане, както и изолация в стерилна стая.

Късно развитие на сърдечна недостатъчност е били наблюдавано с антрациклини до 6 месеца след спиране на лечението. Ако се появят симптоми на сърдечен арест, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и лекувани с подходящи методи. Епирубицин не подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антрациклини и подобни вещества.

АТС код: L01DB03

Механизмът на действие на епирубицин се определя от неговата способност да формира комплекси с ДНК. Експерименталните проучвания с клетъчни култури са показали, че епирубицин бързо преминава в клетката и се инкорпорира в ядрото, където инхибира синтеза на нуклеиновата киселина и митозата. Активността на епирубицин е била установена при много експериментални тумори, сред които левкемия L1210 и P388, сарком SA180 (солидна и аскетична форма), меланом B16, карцином на млечната жлеза, белодробен карцином на Lewis и карцином на дебелото черво 38, освен това ефект е бил установен при човешки тумори, които са били трансплантирани на атимични голи мишки (меланом и карцином на млечната жлеза, белите дробове, простата и яйчници).

5.2 Фармакокинетични свойства

При пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция, плазменото ниво на епирубицин спада след интравенозна инжекция от 60-150 mg/m² по триекспоненциален модел с бърза първа фаза и бавна последна фаза, със средно време на полуживот около 40 часа. Тези дози попадат в границите на фармакокинетична линейност, както по отношение стойностите на плазмения клирънс, така и метаболизма. Проучванията за разпределение при плъхове са показали, че епирубицин не преминава кръвно-мозъчната бариера. Високите стойности на плазмен клирънс на епирубицин (0,9 l/min) и бавните методи за елиминиране показват голям обем на разпределение.

Биотрансформация

Най-важните идентифицирани метаболити са епирубицинол (13-ОН епирубицин), глюкурониди на епирубицин и епирубицинол. 4'-О-глюкуронидацията разграничава епирубицин от доксорубицин и може да обясни по-бързото елиминиране на епирубицин и неговата по-ниска токсичност. Плазмените нива на най-важния метаболит епирубицинол, са винаги по-ниски от тези на непроменения продукт и се движат на практика паралелно.



Екскреция

Приблизително 9-10% от приложената доза се екскретира в урината в рамките на 48 часа. Епирубицин се отделя главно през черния дроб; приблизително 40% от приложената доза се открива в жлъчката до 72 час. Нарушения на чернодробната функция водят до по-високи плазмени нива и изискват намаляване на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След многократни дози епирубицин, таргетните органи при плъхове, зайци и кучета са били хемолимфопоеичната система, стомашно-чревен тракт, бъбреци, черен дроб и репродуктивни органи. Епирубицин е бил кардиотоксичен при плъхове, зайци и кучета. Епирубицин подобно на останалите антрациклини е бил мутагенен, генотоксичен, ембриотоксичен и канцерогенен при плъхове.

Пери/постнатални проучвания при плъхове са показали нежелани реакции върху потомството в клинични дози. Не е известно дали епирубицин се екскретира в кърмата.

При плъхове и зайци не се били наблюдавани малформации, но подобно на другите антрациклини и цитотоксични лекарства, епирубицин трябва да се счита потенциално тератогенен.

Проучванията при животни са показали, че епирубицин има по-благоприятен терапевтичен индекс и по-ниска системна и кардиотоксичност в сравнение с доксорубицин.

Проучвания за локална поносимост при плъхове и мишки са показали, че екстравазацията на епирубицин причинява тъканна некроза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Хлороводородна киселина за корекция на рН
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

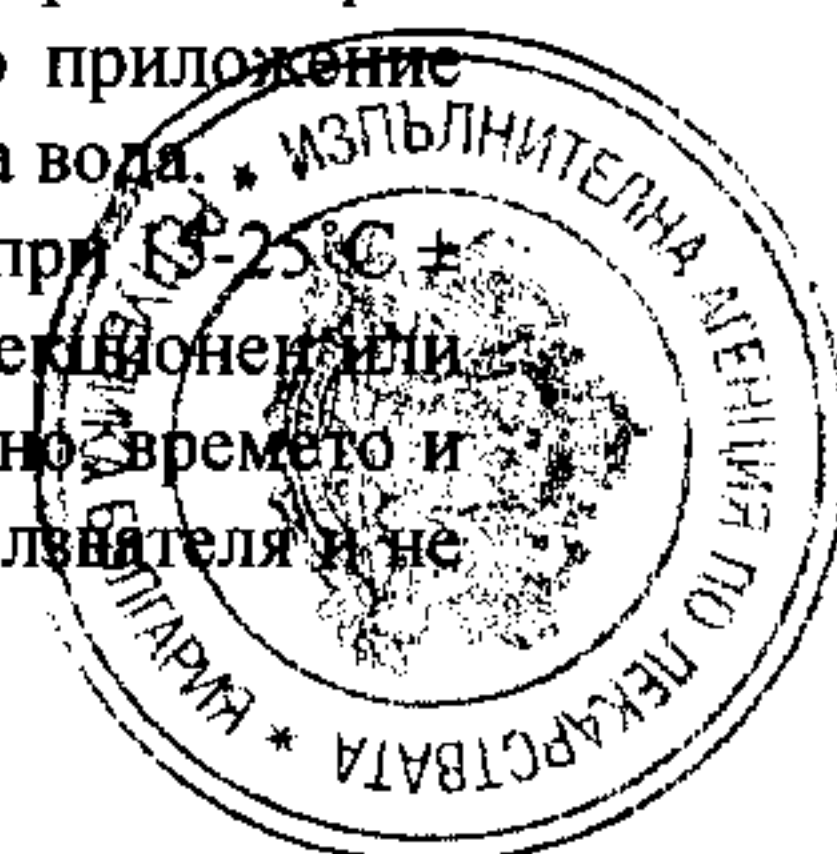
Продължителният контакт с алкални разтвори трябва да се избягва, тъй като това би довело до хидролиза. ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор не трябва да се смесва с хепарин, поради възможна преципитация.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен с тези посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml може да бъде разреден с 0,9% инфузионен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза и да се приложи интравенозно. За интравезикално приложение продуктът трябва да бъде разреден с 0,9% разтвор на натриев хлорид или стерилна вода. Химичната и физичната стабилност на приготвения разтвор е доказана за 28 дни при 2-25°C ± 2°C и на 2-8°C. От микробиологична гледна точка ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията за съхранение на готовия разтвор преди употреба са отговорност на ползвателя и не би трябвало нормално да бъде по-дълго от 24 часа при 2 до 8°C.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2-8°C).

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт и съхранение след отваряне, вижте точка 6.3.

Съхранението на инжекционния разтвор в хладилни условия може да доведе до образуването на желиран продукт. Този продукт ще се възстанови до леко вискозен подвижен разтвор след два до максимум четири часа temperиране на контролирана стайна температура (15-25°C).

6.5 Данни за опаковката

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор се предлага в безцветни флакони от стъкло тип 1 с бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупващо се капаче в съответно 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml и 100 ml.

Всяка картонена кутия съдържа един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако трябва да бъде приготвен инфузионен разтвор, това трябва да се извърши от подготвен персонал в асептични условия.

Приготвянето на инфузионен разтвор трябва да става в специално означена асептична зона.

Хората, работещи с ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор трябва да носят защитни ръкавици, предпазни очила и маска.

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор може да бъде разреден в 0,9% инфузионен разтвор на натриев хлорид или 5% инфузионен разтвор на глюкоза и приложен интравенозно. Разтворът трябва да бъде подготвен непосредствено преди употреба. За интравезикално приложение ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор трябва да бъде разреден с 0,9% разтвор на натриев хлорид или стерилна вода. Концентрацията на разреждането трябва да бъде 0,6-2,6 mg/ml.

ТЕВАРУБИЦИН 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор не съдържа консерванти и затова е подходящ само за еднократна употреба. След употреба неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят според изискванията за цитостатични лекарства. Виж също "Изхвърляне".

Инактивацията на разлят или протекъл лекарствен продукт може да стане с 1% разтвор на натриев хипохлорит или просто с фосфатен буфер (pH >8) до обезцветяване на разтвора. Всички материали използвани за почистване се изхвърлят, както е указано в "Изхвърляне".

Бременните жени трябва да избягват контакт с цитостатици.

Екскрети и повърнати материи трябва да бъдат внимателно почистени.

Флакон с нарушена цялост трябва да бъде обработен със същата предпазливост и трябва да се счита като опасен отпадък. Опасните отпадъци трябва да се съхраняват в подходящи специално маркирани контейнери за отпадъци. Виж "Изхвърляне".



Изхвърляне

Всеки неизползван продукт, всички материали използвани в приготвянето и приложението, или които са били в контакт с епирубицинов хидрохлорид по някакъв начин, трябва да бъдат унищожени в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикалс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009

