

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2mg/ml solution for injection

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Инжекционен разтвор съдържащ 2 mg/ml епирубицинов хидрохлорид (*epirubicin hydrochloride*)  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Епирубицин е показан за лечение на:

- Карцином на млечната жлеза
- Карцином на стомаха.

При интравезикално приложение е доказано ефикасен в лечението на:

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

Епирубицин може да бъде използван в полихимиотерапевтични режими.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

#### Интравенозно (IV) приложение

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

Епирубицин трябва да се прилага през система със свободно течаща интравенозна инфузия (0,9% натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор). За да се намали до минимум риска от тромбоза или перивенозна екстравазация обичайната продължителност на инфузията варира между 3 и 20 минути в зависимост от дозата и обема на инфузионния разтвор. Не се препоръчва поставяне на директна струйна инжекция, поради риска от екстравазация, който може да е налице дори при добро връщане на кръвта след аспирация с иглата (вж. точка 4.4).

*Начална терапия със стандартни дози.* При монотерапия препоръчваната стандартна начална доза на епирубицин при възрастни е 60-120 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност на цикъл. Препоръчваната начална доза епирубицин, когато се използва като част от адювантно лечение при пациенти с рак на гърдата с позитивни аксиларни възли е 100 до 120 mg/m<sup>2</sup>. Общата

|  |                      |
|--|----------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                      |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                      |
| Към Рег. №                                       | 20030657             |
| Разрешение №                                     | 17271 / 20. 03. 2012 |
| Одобрение №                                      | 1                    |



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

начална доза за цикъл може да се дава като еднократна доза или разделена в продължение на 2-3 последователни дни. Всеки терапевтичен цикъл може да бъде повторен на всеки 3 до 4 седмици при наличие на нормално възстановяване от лекарствено-индуцираната токсичност (особено костно-мозъчната супресия и стоматит). Ако епирубицин се използва в комбинация с други цитостатици с потенциално припокриващи се токсичности, препоръчаната доза на цикъл трябва да бъде съответно намалена (вж. информацията за специални индикации).

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

### Промени в дозата

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

*При нарушена чернодробна функция.* Препоръчва се намаляване на дозата при пациенти със следните стойности на серумните показатели:

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

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

### Интравезикално приложение

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

### *Повърхностни тумори на пикочния мехур*

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

*4-8-седмичен курс, последван от месечна инстилация:* Препоръчват се инстилации на 50 mg (в 25-50 mL физиологичен разтвор) седмично, започвайки 2 до 7 дни след ТУР за период от осем седмици. В случай на локална токсичност (химичен цистит) дозата трябва да бъде намалена до 30 mg. На пациентите могат да бъдат приложени 50 mg седмично за период от 4 седмици, последвани от ежемесечно приложение (инстилации) на същата доза за период от 11 месеца.

### 4.3 Противопоказания



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

Свръхчувствителност към епирубицин или към някои от помощните вещества на лекарството, други антрациклини или антрацендиони.

### *Интравенозно приложение:*

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

### *Интравезикално приложение:*

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

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

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

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

Рискът от развитие на ЗСН нараства бързо с увеличаване на общите кумулативни дози на епирубицин над  $900 \text{ mg/m}^2$ ; тази кумулативна доза трябва да се надвишава само с изключително повишено внимание.

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

Поради риска от развитие на кардиомиопатия, кумулативна доза от  $900 \text{ mg/m}^2$  епирубицин трябва да се превишава само с изключително повишено внимание.

Рисковите фактори за кардиотоксичност включват активно или неактивно сърдечно-съдово заболяване, предхождаща или съпътстваща лъчетерапия в областта на медиастинума/перикарда, предхождаща терапия с други антрациклини или антрацендиони и едновременна употреба с други лекарства, потискащи миокардния контрактилитет или кардиотоксични лекарства (напр. трастузумаб) (вж. точка 4.5).

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

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

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

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

**Чернодробна функция** - Основният път на елиминиране на епирубицин е чрез хепатобилиарната система. Общият серумен билирубин и нивото на AST трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с епирубицин. При пациенти с повишени нива на билирубин или AST клирънсът на лекарството може да е забавен и да е налице повишена обща токсичност. При тези пациенти се препоръчват по-ниски дози (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациенти с тежко увреждане на черния дроб не трябва да бъдат лекувани с епирубицин (вж. точка 4.3).

**Бъбречна функция** - Серумният креатинин трябва да се изследва преди и по време на лечението. Адаптиране на дозата е необходимо при пациенти със серумен креатинин > 5 mg/dL (вж. точка 4.2).

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

**Екстравазация** - Екстравазацията на епирубицин по време на интравенозна инжекция може да предизвика локална болка, тежки тъканни увреждания (образуване на везикули, тежък целулит) и некроза. При поява на признаци или симптоми на екстравазация по време на интравенозно приложение на епирубицин, инфузията на лекарството трябва незабавно да се преустанови. Болката на пациента може да се облекчи чрез охлаждане на областта и поддържането ѝ охладена за 24 часа. Пациентът трябва внимателно да се проследява през последващия период от време, тъй като няколко седмици след екстравазацията може да настъпи некроза. Трябва да се направи консултация с пластичен хирург с оглед евентуална ексцизия на некрозата.

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

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

**Имуносупресивни ефекти/повишена податливост към инфекции** - Приложението на живи ваксини или живи атеноирирани ваксини при имунокомпроментирани пациенти, вследствие на приложението на химиотерапевтици, включително епирубицин, може да доведе до сериозни или фатални инфекции (вж. точка 4.5).

**Възпроизводителна система**: Епирубицин може да причини генотоксичност. Мъже и жени лекувани с епирубицин трябва да използват подходящи контрацептиви. Пациенти желаещи да имат деца след приключване на лечението трябва да бъдат посъветвани да получат обща консултация, ако е приложимо и възможно.

Допълнителни противопоказания и предпазни мерки при употреба при други начини на приложение

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

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

### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Антрациклини, включително епирубицин не трябва да се приемат в комбинация с други кардиотоксични вещества, освен ако сърдечната функция на пациента не е внимателно проследявана. Пациенти, приемащи антрациклини след прекратяване на лечение с други кардиотоксични вещества, особено такива с дълго време на полуелиминиране, като трастузумаб, могат също да бъдат с повишен риск от развиване на кардиотоксичност. Времето на полуелиминиране на трастузумаб е приблизително 28,5 дена и може да остане в кръвообръщението за период до 24 седмици. Поради тази причина лекарите трябва да избягват терапия, включваща антрациклин за период до 24 седмици след прекратяване прилагането на трастузумаб, когато е възможно. Ако антрациклини са използвани преди този период, препоръчва се внимателно проследяване на сърдечната функция.

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

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

Паклитаксел, когато е прилаган преди епирубицин, може да доведе до увеличени плазмени концентрации на непроменен епирубицин и неговите метаболити, като метаболитите обаче не са нито токсични, нито активни. Комбинираното приложение на паклитаксел или доцетаксел не повлиява фармакокинетиката на епирубицин, когато епирубицин е прилаган преди таксаните. Тази комбинация може да се прилага, ако се използва неедновременна схема на приложение на двете вещества. Инфузията на епирубицин и паклитаксел трябва да се осъществява с минимум 24-часов интервал между двете вещества.

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

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

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

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

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

### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

(вж. точка 5.3)

#### *Увреда на фертилитета*

Епирубицин може да предизвика хромозомни увреждания на човешките сперматозоиди. Мъже на лечение с епирубицин трябва да използват ефикасни контрацептивни методи и ако е приложимо и уместно, да се потърси консултация относно съхранението на сперма, поради вероятността от необратимо безплодие причинено от терапията.

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

#### *Бременност*

Жени в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да избягват да забременяват по време на лечението и да използват ефективни методи за контрацепция.

Проучванията при животни предполагат, че епирубицин може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. Ако епирубицин се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато е на лечение с лекарството, тя трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за фетуса.

Няма проучвания при бременни жени. Епирубицин трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

#### *Кърмене*

Не се знае дали епирубицин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарства, включително други антрациклини се екскретират в кърмата и тъй като съществува потенциална възможност за сериозни нежелани реакции при кърмачетата от епирубицин, майките трябва да преустановят кърменето преди да бъдат лекувани с това лекарство.

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

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

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

Повече от 10 % от лекуваните пациенти могат да очакват да получат нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са миелосупресия, стомашно-чревни нежелани реакции, анорексия, алопеция, инфекция.

| Системо-органен клас   | Честота              | Нежелани реакции  |
|--|----------------------|---|
| <b>Инфекции и инфестации</b>   | Чести                | Инфекция  |
|  | С неизвестна честота | Септичен шок, сепсис, пневмония   |
| <b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> | Редки                | Остра лимфогенна левкемия, остра миелогенна левкемия  |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>  | Много чести          | Миелосупресия (левкопения, гранулоцитопения и неутропения, анемия и фебрилна неутропения)   |
|  | Нечести              | Тромбоцитопения   |
|  | С неизвестна честота | Хеморагия и тъканна хипоксия в резултат от миелосупресия  |
| <b>Нарушения на имунната система</b>   | Редки                | Анафилаксия   |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>  | Чести                | Анорексия, дехидратация   |
|  | Редки                | Хиперурикемия (вж. точка 4.4)   |
| <b>Нарушения на нервната система</b>   | Редки                | Замайване   |
| <b>Нарушения на очите</b>  | С неизвестна честота | Конюнктивит, кератит  |
| <b>Сърдечни нарушения</b>  | Редки                | Застойна сърдечна недостатъчност (диспнея; оток, хепатомегалия, асцит, белодробен оток, плеврални изливи, галопен ритъм), кардиотоксичност (напр. отклонения в ЕКГ, аритмии, кардиомиопатия), вентрикуларна тахикардия, брадикардия, AV блок, бедрен блок |
| <b>Съдови нарушения</b>  | Чести                | Горещи вълни  |
|  | Нечести              | Флебит, тромбофлебит  |
|  | С неизвестна честота | Шок, тромбоемболизъм, включително белодробна емболия  |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>   | Чести                | Мукозит, езофагит, стоматит, повръщане, диария, гадене  |
|  | С неизвестна честота | Ерозия на устната лигавица, улцерации и болка в устата, чувство на парене по лигавиците, устни кръвоизливи и пигментация  |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>  | Много чести          | Алопеция  |
|  | Редки                | Уртикария   |
|  | С неизвестна честота | Локална токсичност, обрив, сърбеж, кожни промени, еритем, зачервяване, хиперпигментация на кожа и нокти, фоточувствителност, свръхчувствителност на облъчвания кожен участък (реакция след лъчетерапия)   |
| <b>Нарушения на бъбреците и</b>  | Много чести          | Червено оцветяване на урината за 1 до   |





## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

|  |                      |  |
|--|----------------------|--|
| <b>пикочните пътища</b>  |                      | 2 дни след употреба  |
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>                        | Редки                | Аменорея, азоспермия   |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                          | Чести                | Еритем на мястото на инфузия   |
|  | Редки                | Отпадналост, астения, треска, втрисане   |
| <b>Изследвания</b>   | Редки                | Промени в нивата на трансминази  |
|  | С неизвестна честота | Асимптоматични понижения на фракцията на изтласкване на лявата камера                              |
| <b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b> | Чести                | Химичен цистит, понякога хеморагичен, е наблюдаван след интравезикално приложение (вж. точка 4.4). |

### Интравезикално приложение:

Тъй като само малко количество от активното вещество се реабсорбира след интравезикална инстилация, тежките системни нежелани лекарствени реакции, както и алергичните реакции са редки. Често съобщавани са локалните реакции като усещане за парене и често уриниране (полакиурия). Има редки съобщения за бактериален или химичен цистит (вж. точка 4.4). В повечето случаи тези нежелани лекарствени реакции са обратими.

### 4.9 Предозиране

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

Лечение:

Симптоматично. Епирубицин не може да се отстранява чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*  
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 менопаузата към FEC-100 терапевтична схема или FEC-50 терапевтичната схема с по-ниска дозировка. Изискването към подходящите пациенти при GFEA-05 проучването е било да имат ≥ 4 лимфни възела с метастази или ако само 1-3 лимфни възела са били с метастази, естроген и прогестероновите рецептори да са отрицателни и туморът да е от 2 или 3 степен. В тези проучвания са участвали 1281 жени. Пациентки с T4 тумори не са били подходящи за нито едно от проучванията.

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

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

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

<sup>1</sup> При жени, подложени на туморна екцизия, 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 MA-5 проучването група е била 45 години. Приблизително 60% от пациентите са имали 1 до 3 засегнати лимфни възела и приблизително 40% са имали  $\geq 4$  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 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 на Kaplan-Meier в ГТТ популацията при всяко проучване. Резултатите от крайните точки са анализирани първоначално след период на проследяване до 5 години и тези резултати са представени в по-долния текст и в таблица 2. Резултатите от проследяване до 10 години са представени в таблица 2. При проучване MA-5, комбинираната терапия, съдържаща епирубицин (CEF-120), показва значително по-висока преживяемост без рецидиви в сравнение с CMF (5-годишните приблизителни оценки са били 62% срещу 53%, стратифициран логаритъм (logrank) за общата преживяемост без рецидиви  $p=0,013$ . 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 77% срещу 70%; стратифициран логаритъм за обща преживяемост  $p=0,043$ ; нестратифициран логаритъм  $p=0,13$ ). Приблизителното намаляване на риска от смърт е било 29% за 5 години.



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

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-нискодозовата 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 годишното проследяване (средно проследяване = 8,8 години и съответно 8,3 години, за проучването MA-5 и проучването GFEA-05) са представени в табл. 2.

Въпреки че проучванията не са подлагани на подгрупов анализ, в MA-5 проучването са наблюдавани подобрения в полза на CEF-120 срещу CMF, при преживяемостта без рецидиви и общата преживяемост, както при пациентите с 1-3 лимфни възела с метастази, така и при тези с  $\geq 4$  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.

**Табл. 2. Резултати от Фаза 3 проучвания при пациенти с ранен рак на млечната жлеза\***

|   | MA-5 проучване [22,128,129]  |              | GFEA-05 проучване [21,130,131] |                 |
|---|------------------------------|--------------|--------------------------------|-----------------|
|   | CEF-120<br>N=356             | CMF<br>N=360 | FEC-100<br>N=276               | FEC-50<br>N=289 |
| <b>Преживяемост без рецидиви за 5 година (%)</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)                   |                 |
| Log-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)                   |                 |
| Log-rank Тест стратифициран**                     | (p = 0,043)                  |              | (p = 0,007)                    |                 |
|   | (нестратифицирана p = 0.13)  |              |                                |                 |
| <b>Преживяемост без рецидиви 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)                   |                 |
| Log-rank Тест стратифициран**                     | (p = 0,017)                  |              | (p = 0,040)                    |                 |
|   | (нестратифицирана p = 0,023) |              | (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)                   |                 |
| Log-rank Тест стратифициран**                     | (p = 0,100)                  |              | (p = 0,023)                    |                 |
|   | (нестратифицирана p = 0,18)  |              | (нестратифицирана p = 0,039)   |                 |

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

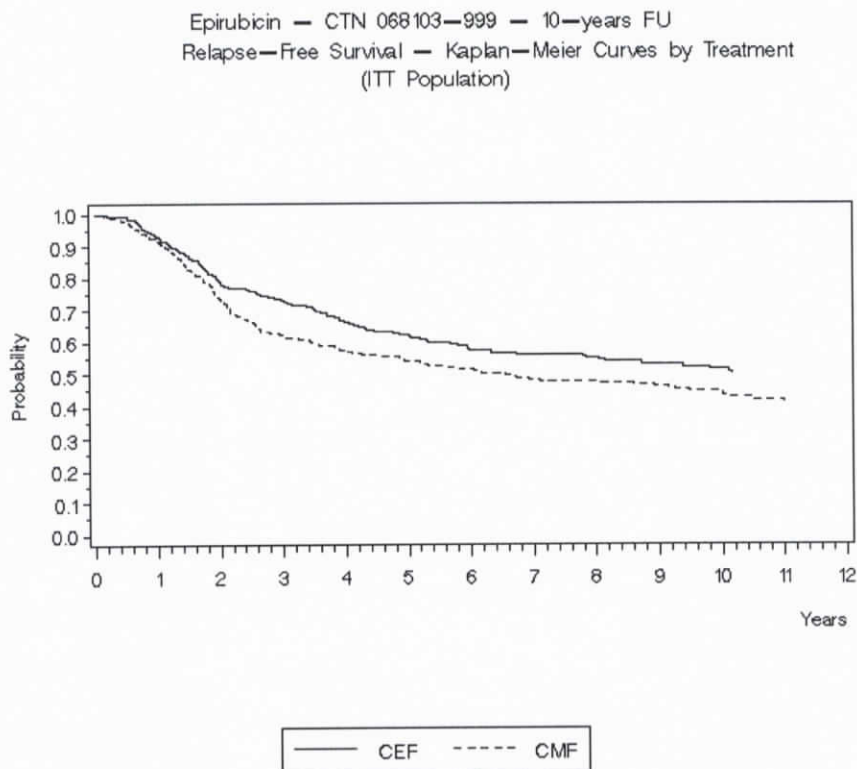
\*\*Пациентите от MA-5 проучването са били стратифицирани по статус на лимфните възли (1-3, 4-10, и >10 засегнати лимфни възли), вид на първоначалната хирургична интервенция (Парциална срещу тотална мастектомия), и по хормон-рецепторен статус (естроген или прогестерон положителен ( $\geq 10$  fmol), 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 възла).

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

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

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

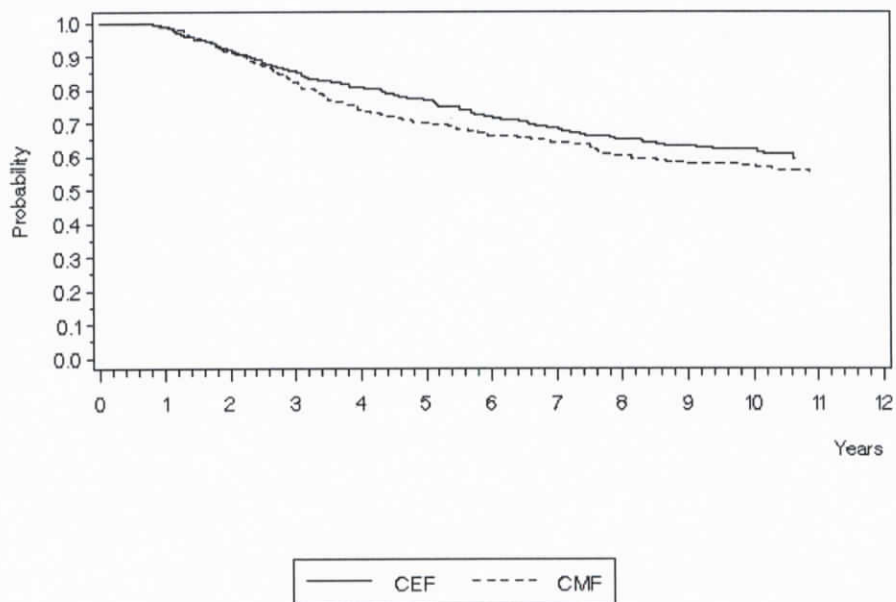


**Фиг. 2. Средна преживяемост по проучване MA-5**

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / *Farporubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

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

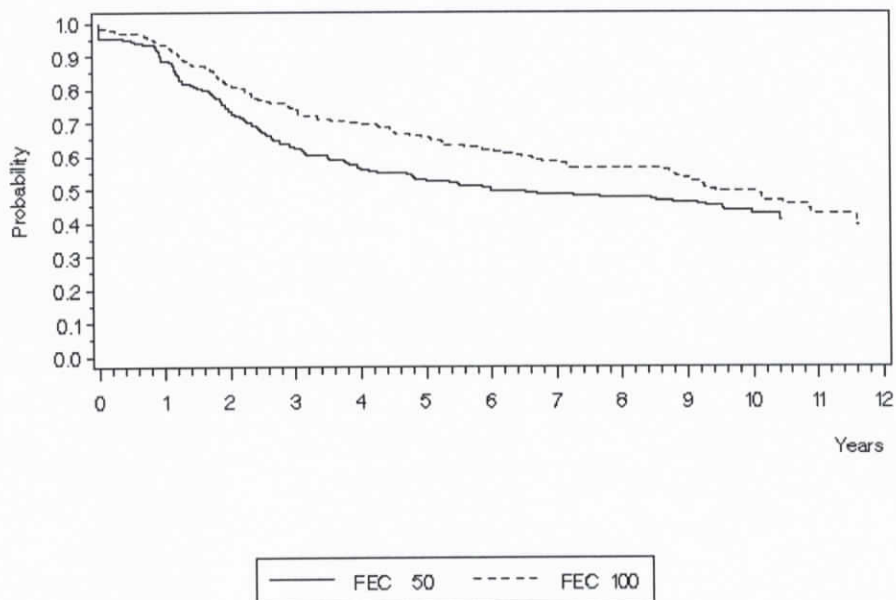


Фиг. 3. Преживяемост без рецидиви при проучване GFEA-05

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / *Fluorouracil PFS 2 mg/ml solution for injection*

Epirubicin — GFEA 05 — 10—years FU  
Relapse—Free Survival — Kaplan—Meier Curves by Treatment  
(ITT Population)

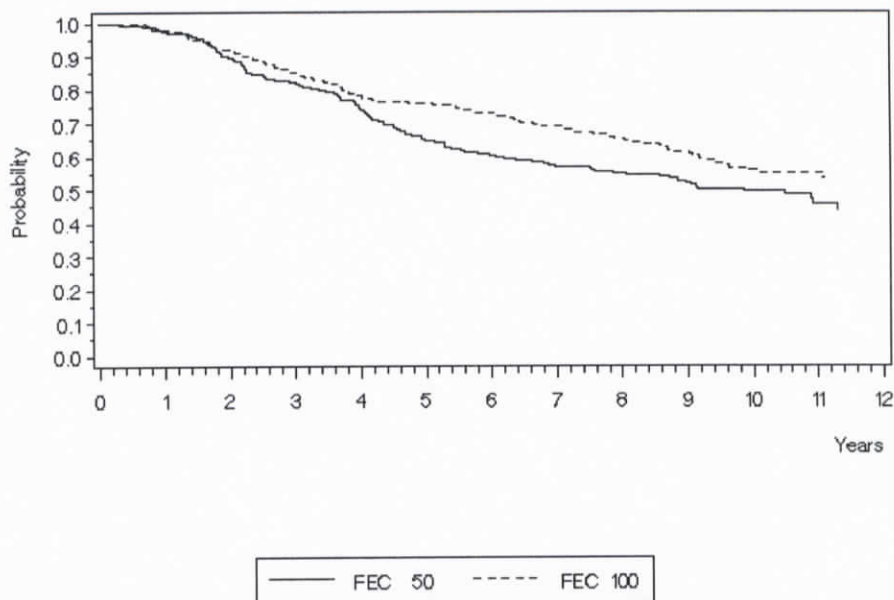


Фиг. 4. Средна преживяемост при проучване GFEA-05

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

Epirubicin — GFEA 05 — 10—years FU  
Overall Survival — Kaplan—Meier Curves by Treatment  
(ITT Population)



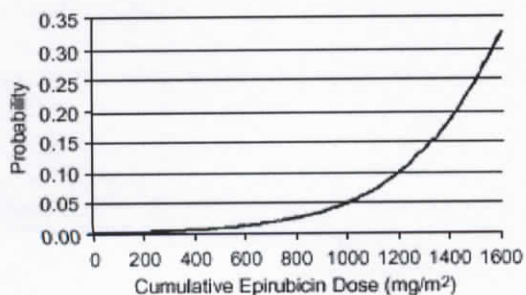
Вж. табл. 2 за статистическите данни от 5 и 10 годишните анализи.

### Сърдечна функция

При ретроспективно проучване, включващо 9144 пациенти, по-голямата част от които с авансирани солидни тумори вероятността за развиване на конгестивна сърдечна недостатъчност се е повишавала с повишаването на кумулативните дози епирубицин (фиг. 5), Относителният риск от развитие на конгестивна сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с епирубицин е била съответно 0,9% при кумулативна доза от  $550 \text{ mg/m}^2$ , 1,6% при  $700 \text{ mg/m}^2$  и 3,3% при  $900 \text{ mg/m}^2$ . Максималната кумулативна доза, прилагана по време на клиничните проучвания при адювантното лечение на рак на млечната жлеза е била  $720 \text{ mg/m}^2$ . Рискът от развитие на конгестивна сърдечна недостатъчност при липса на други сърдечни рискови фактори се е повишил значимо след прилагане на кумулативна доза епирубицин  $900 \text{ mg/m}^2$ .

**Фиг 5. Риск от конгестивна сърдечна недостатъчност при 9144 пациента, приемали епирубицин**

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





## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

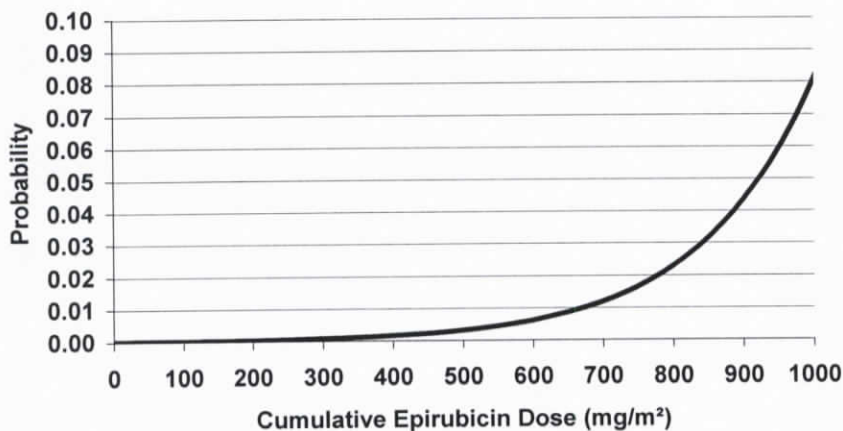
*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

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

### **Вторична левкемия**

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

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



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

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

**Табл 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 mg/m <sup>2</sup>      |   | Кумулативна доза циклофосфамид >6,300 mg/m <sup>2</sup>     |   |
|                                 | Кумулативна доза епирубицин ≤720 mg/m <sup>2</sup><br>N=4760 | Кумулативна доза епирубицин >720 mg/m <sup>2</sup><br>N=111 | Кумулативна доза епирубицин ≤720 mg/m <sup>2</sup><br>N=890 | Кумулативна доза епирубицин >720 mg/m <sup>2</sup><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)  |

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection

|   |                  |                   |                  |                  |
|---|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 5 | 0,25 (0,08-0,42) | 2, 38 (0,00-6,99) | 0,31 (0,00-0,75) | 4,97 (2,06-7,87) |
| 8 | 0,37 (0,13-0,61) | 2, 38 (0,00-6,99) | 0,31 (0,00-0,75) | 4,97 (2,06-7,87) |

### 5.2 Фармакокинетични свойства

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

**Дистрибуция.** 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.

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

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

**Екскреция.** Епирубицин и неговите основни метаболити се елиминират чрез жлъчна екскреция и в по-малка степен, чрез уринарна екскреция. Данните от баланс на масата от 1 пациент откриват около 60% от общата радиоактивна доза в изпражненията (34%) и урината (27%). Тези данни са в съответствие с данните от 3 пациента с обструкция на екстрахепаталните жлъчните 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.

#### Фармакокинетика при специални популации

**Чернодробно увреждане.** Епирубицин се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна екскреция и клирънсът се 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 пациентите в Група 1 и до 50% при пациентите в Група 2. Пациенти с по-тежко чернодробно увреждане не са били оценявани (вж. точки 4.2 и 4.4).

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Епирубицин е мутагенен, кластогенен и карциногенен при животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

### 6.2 Несъвместимости

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

### 6.3 Срок на годност

36 месеца

### 6.4 Специални условия на съхранение

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

Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

### 6.5 Данни за опаковката

*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 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

*Мерки за безопасност.* Препоръчват се следните мерки за безопасност поради токсичния характер на това лекарство:

- Персоналът трябва да е обучен на добра техника за работа;
- Бременни от персонала трябва да бъдат освободени от работа с това лекарство;
- Членове от екипа, които имат контакт с епирубицин, трябва да носят предпазно облекло: очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба;
- Работната повърхност трябва да бъде защитена с абсорбираща хартия с пластмасово покритие за еднократна употреба;



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Фарморубицин PFS 2 mg/ml инжекционен разтвор / Farmorubicin PFS 2 mg/ml solution for injection*

- Всички предмети, използвани при приложението или почистването, включително ръкавици, трябва да бъдат поставени в специални торби за високорискови отпадъци за еднократна употреба, предназначени за изгаряне при висока температура;
- Разпиляно или разлято лекарство трябва да се обработи с разтвор на натриев хипохлорид (1% хлорин) за предпочитане с наkisване, а след това с вода;
- Всички почистващи средства трябва да се изхвърлят по гореописания начин;
- В случай на контакт с кожата, измийте обилно засегнатата повърхност със сапун и вода или разтвор на натриев бикарбонат. Не търкайте обаче кожата с твърда четка;
- В случай на контакт с окото/очите, изтеглете назад клепача на засегнатото/засегнатите око/очи и изплакнете обилно с вода най-малко в продължение на 15 минути. След това е необходим преглед от специалист.
- След сваляне на ръкавиците винаги измивайте ръцете с вода.

### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL  
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,  
L-1855 Luxembourg  
Люксембург

### 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-4264/19.02.2009

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

Регистрация: 23/02/1993  
Пререгистрация: 17/10/2003  
Подновяване: 19/02/2009

### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2011

