

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА  
Контролна служба на продукта - Приложение 1  
Към Рва. № 20050307  
Разрешение № BG/MKMP 55678  
12.08.2021

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епирубицин Ебеве 2 mg/ml концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор  
Epirubicin Ebewe 2 mg/ml concentrate for solution for injection/ infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 2 mg епирубицин хидрохлорид (*epirubicin hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие: 3,54 mg/ml натрий

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Епирубицин предизвиква отговор при широк спектър неопластични заболявания, включително карцином на гърдата, овариален, стомашен, белодробен и колоректален карцином, малигнени лимфоми, левкемии и множествен миелом.

При интравезикално приложение епирубицин е показан за лечение на повърхностен карцином на пикочния мехур, карцинома *in situ* и за профилактика на рецидиви на тумора след трансуретрална резекция.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Епирубицин е неактивен при перорално приложение. Епирубицин не трябва да се прилага интрамускулно или интратекално. Епирубицин Ебеве се прилага интравенозно като болус доза в продължение на 3-5 минути или като инфузия за около 30 минути.

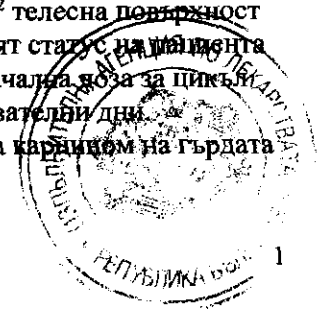
Препоръчва се прилагане на лекарствения продукт чрез свободно течаща интравенозна солева инфузия, с добре поставена игла във вената, като по този начин се намалява риска от екстравазация на разтвора и се осигурява възможност за промиване на вената с физиологичен разтвор. Екстравазацията на разтвора може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

#### Начална терапия със стандартни дози:

Дозите се определят съобразно вида на карцинома.

При монотерапия с Епирубицин Ебеве се препоръчва доза от 60-90 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност интравенозно в продължение на 3-5 минути. В случай, че хематологичният статус на пациента позволява, дозата може да се повтаря на 21-дневни интервали. Общата начална доза за пиксъл може да се формулира като еднократна доза или разделена в 2-3 последователни дни.

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



### Карцином на белия дроб

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

### Рак на млечната жлеза

При адювантно лечение на рак на млечната жлеза в начален стадий при пациенти с ангажиране на регионалните лимфни възли се препоръчват дози от 100 mg/m<sup>2</sup> до 120 mg/m<sup>2</sup>, приложени на всеки 3-4 седмици.

Епирубицин се предпочита за използване в комбинирана терапия с други цитотоксични лекарствени продукти. В тези случаи е необходимо промяна на дозата епирубицин според токсичността на другия лекарствен продукт. В комбинирана терапия препоръчителната начална доза е от 90 до 120 mg/m<sup>2</sup> на 1 ден, приложена на всеки 3 до 4 седмици.

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

По-ниски дози (60-75 mg/m<sup>2</sup> за обичайни схеми на дозиране или 105-120 mg/m<sup>2</sup> за схеми с високи дози) се препоръчват при пациенти с намалени костно-мозъчни резерви, дължащи се на предшестваща химио- и/или лъчетерапия, при пациенти в старческа възраст, или при неопластична инфилтрация на костния мозък.

### Интравезикално приложение

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

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

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

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към епирубицин или към някои от помощните вещества, други антрациклини или антраценедиони
- Кърмене

### Интравенозно приложение

- персистираща миеелосупресия
- тежко чернодробно увреждане
- кардиомиопатия
- наскоро прекаран инфаркт на миокарда



- тежки аритмии
- предхождащо лечение с максимални кумулативни дози на епирубицин и/или други антрациклини и антраценедиони (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
- катетеризационни проблеми

#### **Епирубицин Ебеве лекарствен продукт съдържа 3,54 mg натрий в ml.**

Този лекарствен продукт съдържа 170 mg-255 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 1,18%-0,78 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

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

##### **Общи**

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

Пациентите трябва да са напълно възстановени от острите прояви на токсичност (като стоматит, неутропения, тромбоцитопения и генерализирани инфекции) на предхождащо цитотоксично лечение преди старта на лечение с епирубицин хидрохлорид.

Докато лечението с високи дози епирубицин хидрохлорид (напр.  $\geq 90 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 до 4 седмици) предизвиква нежелани събития обикновено подобни на тези, наблюдавани при стандартни дози (напр.  $< 90 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 до 4 седмици), тежестта на неутропения и стоматит/мукозит може да се увеличи. Лечението с високи дози епирубицин хидрохлорид изисква специално внимание заради възможни клинични усложнения в резултат на дълбока миелосупресия.

##### **Сърдечна дейност**

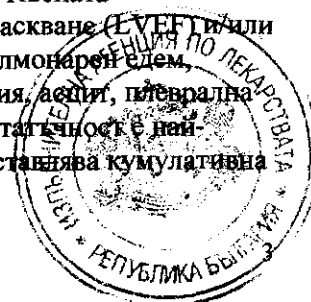
Кардиотоксичността е риск при лечението с антрациклини като тя може да се прояви чрез ранни (т.е. остри) и късни (т.е. отложени) събития.

##### *Ранни (т.е. остри) събития*

Ранната кардиотоксичност на епирубицин хидрохлорид основно се състои от синусова тахикардия и/или отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), изразяващи се с неспецифични промени на ST-T сегмента. Съобщавано е също за тахиаритмии, включително преждевременни камерни контракции, камерна тахикардия и брадикардия, както и атрио-вентрикуларен и бедрен блок. Тези находки обикновено не са предвестник на последващо развитие на забавена кардиотоксичност, рядко имат клинично значение и най-общо не са индикация за преустановяване на лечението с епирубицин хидрохлорид.

##### *Късни (т.е. отложени) събития*

Късната кардиотоксичност обикновено се развива късно в хода на терапията с епирубицин хидрохлорид или след 2 до 3 месеца след завършване на лечението, но се съобщават също и по-късни събития (няколко месеца до години след завършване на лечението). Късната кардиомиопатия се манифестира с намалена левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност като диспнея, пулмонарен едем, зависим от положението на тялото едем, кардио- и хепатомегалия, олигурия, асцит, плеврална ефузия и галопен ритъм. Животозастрашаващата застойна сърдечна недостатъчност е най-тежката форма на индуцираната от антрациклини кардиомиопатия и представлява кумулативна дозо-лимитираща токсичност на лекарството.



Рискът от развитие на застойна сърдечна недостатъчност се увеличава значително с повишаването на общите кумулативни дози на епирубицин хидрохлорид над 900 mg/m<sup>2</sup>; тази кумулативна доза може да се превиши само с повишено внимание (вж. точка 5.1). При дози по-ниски от 900-1000 mg/m<sup>2</sup> рядко настъпва сърдечна недостатъчност.

Сърдечната функция трябва да се изследва преди пациентите да се подложат на лечение с епирубицин хидрохлорид и трябва редовно да се контролира в хода на терапията, за да се минимализира риска от тежко сърдечно увреждане. Този риск може да се намали чрез редовен мониторинг на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) в хода на лечението и с бързото прекъсване на приема на епирубицин хидрохлорид при поява на първите белези на нарушена функция. Подходящият количествен метод за периодична оценка на сърдечната функция (определяне на LVEF) включва радионуклидна ангиография (MUGA) или ехокардиография (ЕЧО). Препоръчва се базисна оценка на сърдечната функция чрез ЕКГ или с MUGA сканиране, или с ЕЧО, особено при пациенти с рискови фактори за повишена кардиотоксичност. Необходимо е да се извършват повторни MUGA или ЕЧО за определяне на LVEF, особено при по-високи кумулативни дози на антрациклина. Техниката, използвана за оценката при проследяването, трябва да бъде един и същ.

Имайки предвид риска от кардиомиопатия, кумулативната доза от 900 mg/m<sup>2</sup> епирубицин хидрохлорид може да бъде надвишавана само при повишено внимание.

Рисковите фактори за кардиотоксичност включват активно или латентно сърдечносъдово заболяване, предхождаща или съпътстваща лъчетерапия в медиастиналната/перикардиалната област, предхождаща терапия с други антрациклини или антрацендиони, едновременна употреба на други лекарствени продукти, способни да потискат сърдечния контрактилитет, или други кардиотоксични лекарствени продукти с повишен риск (напр. трастузумаб) (вж. точка 4.5) при пациенти в старческа възраст.

Сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) е наблюдавана при пациенти, лекувани с трастузумаб, прилаган самостоятелно или в комбинация с антрациклини като епирубицин хидрохлорид. Сърдечната недостатъчност може да бъде умерена до тежка и може да доведе до фатален изход. Трастузумаб и антрациклини като епирубицин хидрохлорид не трябва да се използват в комбинация освен в случаите на добре контролирани клинични проучвания със съответно сърдечно мониториране. Пациенти, които преди това са получавали антрациклини, също са с риск от кардиотоксичност при лечение с трастузумаб, макар че рискът е по-нисък в сравнение с този при едновременната употреба на трастузумаб и антрациклини.

Тъй като полуживотът на трастузумаб е приблизително 28-38 дни, трастузумаб може да присъства в кръвообращението до 27 седмици след спиране на лечението. За пациентите, които получават антрациклини като епирубицин хидрохлорид след спиране на приема на трастузумаб, вероятно съществува повишен риск от кардиотоксичност. Ако е възможно, лекарят трябва да избягва терапия, базирана на антрациклин, за период до 27 седмици след спирането на трастузумаб. Ако се използват антрациклини като епирубицин хидрохлорид, сърдечната функция на пациента трябва да се наблюдава внимателно.

Ако в хода на лечение с трастузумаб след лечение с епирубицин хидрохлорид възникне симптоматична сърдечна недостатъчност, тя трябва да се лекува със стандартните за такъв случай лекарства.

Мониторирането на сърдечната дейност трябва да е особено стриктно при пациентите, които получават високи кумулативни дози и такива с рискови фактори. Кардиотоксичността при епирубицин хидрохлорид, обаче, може да възникне и при по-ниски кумулативни дози независимо от наличието или не на рискови фактори.



Вероятно е токсичността на епирубицин и други антрациклини или антраценедиони да е адитивна.

#### **Хематологична токсичност**

Както другите цитотоксични средства и епирубицин хидрохлорид може да предизвика миелосупресия. Хематологичният статус трябва да се определи преди и по време на всеки цикъл от терапията с епирубицин, включително диференциална кръвна картина (ДКК). Дозо-зависима обратима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения) е преобладаващата манифестация на хематологичната токсичност на епирубицин хидрохлорид и е най-честата остра дозо-лимитираща токсичност на този лекарствен продукт. Най-общо левкопенията и неутропенията са по-тежки при по-високи дози като най-ниски нива се достигат между 10-ия и 14-ия ден след прилагането на лекарството; те обикновено са транзиторни като нивата на белите кръвни клетки/неутрофилите се възстановяват до нормални стойности в повечето случаи до 21-ия ден. Може също да възникнат тромбоцитопения и анемия. Тромбоцитопения ( $< 100\,000$  тромбоцити/ $\text{mm}^3$ ) се наблюдава много по-рядко дори при лечение с високи дози. Клиничните последици на тежката миелосупресия включват треска, инфекции, сепсис/септицемия, септичен шок, кръвоизлив, тъканна хипоксия или смърт.

#### **Вторична левкемия**

При пациенти, лекувани с антрациклини, в това число и с епирубицин хидрохлорид, е съобщавано за вторична левкемия със или без предлевкемична фаза. Вторичната левкемия е почеста, когато тези лекарствени продукти са давани в комбинация с увреждащи ДНК антинеопластични средства, в комбинация с лъчетерапия, при предхождаща терапия с цитотоксични лекарствени продукти или когато дозите на антрациклините са рязко повишени. Тези левкемии могат да се появят след 1 до 3 години латентен период (вж. точка 5.1).

#### **Стомашно-чревни промени**

Епирубицин хидрохлорид е еметогенен. Мукозит/стоматит най-общо се проявяват скоро след прилагане на лекарството и, ако са в тежка форма, могат за няколко дни да прогресират до улцерации на мукозата. До третата седмица от терапията повечето пациенти се възстановяват от това нежелано събитие.

#### **Чернодробна функция**

Основният път на елиминация на епирубицин хидрохлорид е хепатобилиарната система. Преди и по време на терапия с епирубицин трябва да се контролират нивата на серумния общ билирубин и ASAT. При пациентите с повишен билирубин или ASAT може да се наблюдава по-бавен клирънс на лекарствения продукт с повишение на общата токсичност. За такива пациенти се препоръват по-ниски дози (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не трябва да се лекуват с епирубицин хидрохлорид (вж. точка 4.3).

#### **Бъбречна функция**

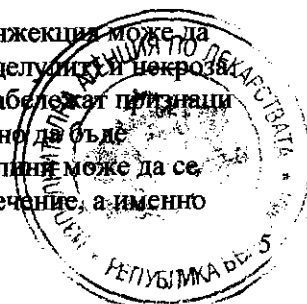
Преди и по време на терапията трябва да се определя серумният креатинин. При пациенти със серумен креатинин  $> 5$  mg/dl е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

#### **Ефекти на мястото на инжектиране**

В резултат на инжектиране в малък съд или при многократни инжекции в една и съща вена може да се наблюдава флебосклероза. Стриктното спазване на препоръчания протокол за процедурата на приложение може да минимализира риска от флебит/тромбофлебит на мястото на инжектиране (вж. точка 4.2).

#### **Екстравазация**

Екстравазацията на епирубицин хидрохлорид по време на интравенозна инжекция може да предизвика локална болка, тежки тъканни увреждания (везикация, тежък целулит) и некроза. Ако в хода на интравенозно приложение на епирубицин хидрохлорид се забележат признаци или симптоми на екстравазация, инфузията на лекарството трябва незабавно да бъде прекратена. Нежеланите реакции в резултат на екстравазация на антрациклини може да се предотвратят или редуцират чрез незабавно приложение на специфично лечение, а именно



дексразоксан (моля, използвайте съответната информация за употребата му). Болката, изпитвана от пациента, може да се облекчи чрез охлаждане на участъка и поддържането му хладен с помощта на хиалуронова киселина и DMSO. В последствие пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, тъй като некрозата може да се прояви няколко седмици след екстравазацията. Необходима е консултация с пластичен хирург с оглед на възможна ексцизия.

#### **Други**

Както и при другите цитотоксични средства, така и при употребата на епирубицин хидрохлорид, има съобщения за тромбофлебит и тромбемболични явления, включително белодробна емболия (в някои случаи фатална).

#### **Синдром на туморен лизис**

Епирубицин хидрохлорид може да предизвика хиперурикемия поради значителен пуринов катаболизъм в резултат на бърз лекарствено индуциран лизис на неопластични клетки (синдром на туморен лизис). Нивата на пикочна киселина, калий, калциев фосфат и креатинин в кръвта трябва да се изследват след започване на лечението. Хидратирането, алкализизирането на урината и профилактиката с алопуринол за предотвратяване на хиперурикемията могат да минимизират възможните усложнения при синдром на туморен лизис.

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

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти с нарушен имунитет поради химиотерапия, в това число и епирубицин хидрохлорид, може да доведе до тежки или фатални инфекции (вж. точка 4.5).

Ваксинирането с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, лекуващи се с епирубицин хидрохлорид. Убити или инактивирани ваксини могат да бъдат прилагани. Все пак отговорът към такива ваксини може да бъде по-слаб.

#### **Репродуктивна система**

Епирубицин хидрохлорид може да предизвика генотоксичност. Мъжете и жените, лекуващи се с епирубицин хидрохлорид, трябва да ползват подходящи контрацептиви. Пациентите, които желаят да имат деца след приключване на терапията, трябва да бъдат насочвани към генетична консултация.

#### **Допълнителни предупреждения и предпазни мерки при други начини на приложение**

##### **Интравезикално приложение**

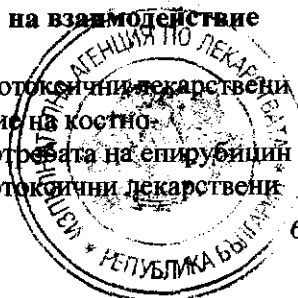
Приложението на епирубицин хидрохлорид може да предизвика симптоми на химичен цистит (като дизурия, полиурия, никтурия, странгурия, хематурия, дискомфорт в областта на пикочния мехур, некроза на стената на пикочния мехур) и констрикция на пикочния мехур. Необходимо е особено внимание при затруднено катетеризиране (напр. при уретрална обструкция поради масивни интравезикални тумори).

##### **Интраартериално приложение**

Интраартериалното приложение на епирубицин хидрохлорид (транскатетърна артериална емболизация за локална или регионална терапия на първичен хепатоцелуларен карцином или чернодробни метастази) може да предизвика (в допълнение към системната токсичност, която количествено е подобна на тази, наблюдавана след интравенозно приложение на епирубицин хидрохлорид) локални или регионални събития, включващи гастро-дуоденални язви (вероятно поради рефлукс на лекарствените продукти в гастралната артерия) и стесняване на жлъчните пътища поради лекарствено индуциран склерозиращ холангит. Този път на приложение може да доведе до разпространена некроза на перфузираната тъкан.

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

Епирубицин хидрохлорид се използва главно в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти. Може да възникне адитивна токсичност особено по отношение на костно-мозъчни/хематологични и стомашно-чревни ефекти (вж. точка 4.4). Употребата на епирубицин хидрохлорид в комбинирана химиотерапия с други потенциално кардиотоксични лекарствени



продукти, както и едновременната употреба на други кардиоактивни съединения (напр. блокери на калциевия канал) изисква наблюдение на сърдечната функция по време на лечението.

Епирубицин хидрохлорид се метаболизира в голяма степен в черния дроб. Промени в чернодробната функция в резултат на съпътстващи терапии могат да повлияят метаболизма на епирубицин хидрохлорид, неговата фармакокинетика, терапевтична ефективност и/или токсичност (вж. точка 4.4).

Антрациклините, в това число и епирубицин хидрохлорид, не трябва да се прилагат в комбинация с други кардиотоксични средства освен в случаите, когато сърдечната дейност на пациента е наблюдавана много внимателно. Пациентите, лекуващи се с антрациклини след приключване на терапия с други кардиотоксични средства, особено такива с дълъг полуживот, какъвто е трастузумаб, може също да са с повишен риск от развитие на кардиотоксичност.

Тъй като полуживотът на трастузумаб е приблизително 28-38 дни, трастузумаб може да персистира в кръвообращението до 27 седмици след спиране на лечението. Пациентите, които приемат антрациклини като епирубицин хидрохлорид след спиране на лечението с трастузумаб може да са изложени на повишен риск от кардиотоксичност. Затова когато е възможно, лекарите трябва да избягват антрациклин базираната терапия за период до поне 27 седмици след завършване на лечението с трастузумаб. Ако са използвани антрациклини като епирубицин хидрохлорид преди това време да е изтекло, препоръчва се внимателно мониториране на сърдечната дейност на пациента.

Ваксинирането с живи ваксини трябва да се избягва при пациентите, лекувани с епирубицин хидрохлорид. Могат да се прилагат убити или инактивирани ваксини, макар че отговорът към такива ваксини може да е по-слаб.

Циметидин повишава площта под кривата (AUC) на епирубицин хидрохлорид с 50% и трябва да се преустанови по време на лечение с епирубицин хидрохлорид.

Когато се прилага преди епирубицин хидрохлорид, паклитаксел може да предизвика повишени плазмени концентрации на непроменения епирубицин хидрохлорид и неговите метаболити, като последните все пак са нито токсични, нито активни. Едновременното приложение на паклитаксел или доцетаксел не е повлияло фармакокинетиката на епирубицин хидрохлорид, когато епирубицин хидрохлорид е прилаган преди таксан.

Тази комбинация може да се използва, ако се прилага разсрочено между двете лекарства. Инфузията на епирубицин хидрохлорид и паклитаксел трябва да се осъществява с минимум 24-часов интервал между тях.

Дексверапамил може да промени фармакокинетиката на епирубицин хидрохлорид и вероятно да засили ефектите на потискане на костния мозък.

Едно проучване е показало, че доцетаксел може да повиши плазмените концентрации на метаболитите на епирубицин хидрохлорид, когато е приложен веднага след епирубицин хидрохлорид.

Хининът може да ускори първоначалното разпределение на епирубицин хидрохлорид от кръвта към тъканите и може да повлияе отделянето на епирубицин хидрохлорид от червените кръвни клетки.

Едновременното приложение на интерферон  $\alpha 2b$  може да доведе до намаление на терминалния елиминационен полуживот, така и на общия клирънс на епирубицин хидрохлорид.



Възможността от изразено нарушение на хематопоезата трябва да се има предвид, когато е налице (предхождаща) терапия с лекарства, повлияващи костния мозък (напр. цитостатици, сулфонамиди, хлорамфеникол, дифенилхидантион, производни на амидопирин, антиретровирусни средства).

Усилване на миелосупресията може да се наблюдава при пациенти, получаващи комбинирана терапия с антрациклини и дексразоксан.

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

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

##### Фертилитет

Епирубицин хидрохлорид може да доведе до увреда на хромозомите в човешките сперматозоиди. Мъжете, лекувани с епирубицин хидрохлорид, трябва да използват ефективни контрацептивни методи и ако е подходящо, да потърсят съвет относно съхранението на сперма, поради възможността от необратим инфертилитет, предизвикан от терапията. Епирубицин хидрохлорид може да предизвика аменорея или преждевременна менопауза при предменопаузални жени.

##### Бременност

Жените в детородна възраст трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване по време на лечение и да използват ефективни контрацептивни методи.

Експериментални данни върху животни разкриват, че епирубицин хидрохлорид може да причини фетални увреди, ако се прилага на бременни жени. Ако епирубицин хидрохлорид се прилага по време на бременност или пациентката забременее, докато приема това лекарство, тя трябва да бъде предупредена за потенциалния риск за плода.

Не са провеждани проучвания при бременни жени. По време на бременност епирубицин хидрохлорид трябва да се прилага само ако потенциалната полза оправдава възможния риск за плода.

##### Кърмене

Не е известно дали епирубицин хидрохлорид се излъчва с майчиното мляко. Тъй като много лекарствени продукти, включително други антрациклини, се излъчват с майчиното мляко и поради потенциалната възможност за сериозни нежелани реакции към епирубицин хидрохлорид у кърмачето, майките трябва да преустановят кърменето преди да започнат да приемат този лекарствен продукт.

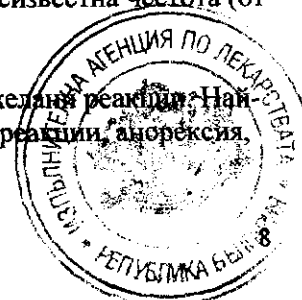
#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма съобщения за конкретни нежелани събития, свързани с ефекти върху способността за шофиране или работа с машини.

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

Следните нежелани реакции са наблюдавани и съобщени по време на лечение с епирубицин хидрохлорид със следната честота: Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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





Системно органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция
	С неизвестна честота	Септичен шок, сепсис, пневмония
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Редки	Остра лимфоцитна левкемия, остра миелогенна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Миелосупресия (левкопения, гранулоцитопения и неутропения, анемия и фебрилна неутропения)
	Нечести	Тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Кръвоизлив и тъканна хипоксия в резултат на миелосупресията
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия, дехидратация
	Редки	Хиперурикемия (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система	Редки	Замаяност
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Конюнктивит, кератит
Сърдечни нарушения	Редки	Застойна сърдечна недостатъчност (диспнея; едем, хепатомегалия, асцит, пулмонарен едем, плеврални ефузии, галопен ритъм), кардиотоксичност (напр. абнормна ЕКГ, аритмии, кардиомиопатия), камерна тахикардия, брадикардия, AV блок, бедрен блок
Съдови нарушения	Чести	Топли вълни
	Нечести	Флебит, тромбофлебит
	С неизвестна честота	Шок, тромбоемболизъм, вкл. белодробна емболия
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Мукозит, езофагит, стоматит, повръщане, диария, гадене
	С неизвестна честота	Ерозии на устната мукоза, афти, болки в устната кухина, чувство на парене по лигавиците, кръвоизлив в устната кухина и букални пигментации
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алопеция
	Редки	Уртикария
	С неизвестна честота	Локална токсичност (сърбеж, кожни промени, еритем, топли вълни, хиперпигментация на кожата и ноктите, фоточувствителност,



		свръхчувствителност на облъчваната кожа (радиационна реакция)
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	<i>Много често</i>	Червено оцветяване на урината 1 до 2 дни след приложение на лекарството
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	<i>Редки</i>	Аменорея, азооспермия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<i>Често</i>	Еритем на мястото на инфузията
	<i>Редки</i>	Физическо неразположение, астения, треска, студени тръпки
	<i>С неизвестна честота</i>	Флебосклероза, локална болка, тежък целулит, тъканна некроза след случайно паравенозно инжектиране
<b>Изследвания</b>	<i>Редки</i>	Промени в нивата на трансaminaзите
	<i>С неизвестна честота</i>	Асимптоматично спадане на фракцията на изтласкване в лява камера
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	<i>Често</i>	Химичен цистит, понякога хеморагичен, е наблюдаван след интравезикално приложение (вж. точка 4.4)

#### Интравезикално приложение

Тъй като само малка част от активната съставка се реабсорбира след интравезикално приложение, тежките системни нежелани лекарствени реакции, както и алергичните реакции са редки. Често съобщавани са локални реакции като чувство на парене и често уриниране (полакиурия). Откъслечно е съобщавано за бактериален или химичен цистит (вж. точка 4.4). Повечето от тези нежелани лекарствени реакции са обратими.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

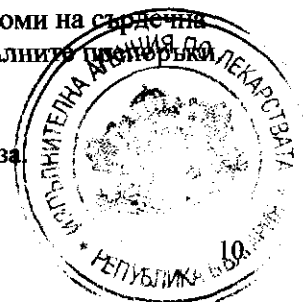
#### **4.9 Предозиране**

Острото предозиране с епирубицин хидрохлорид води до тежка миелосупресия (предимно левкопения и тромбоцитопения), стомашно-чревни токсични ефекти (предимно мукозит) и остри сърдечни усложнения. Латентна сърдечна недостатъчност е наблюдавана при антрациклини няколко месеца до години след завършване на терапията (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани. Ако възникнат симптоми на сърдечна недостатъчност, пациентите трябва да бъдат лекувани съгласно конвенционалните процедури.

#### Лечение

Симптоматично. Епирубицин хидрохлорид не се елиминира чрез хемодиализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

#### Фармакотерапевтична група

АТС код: L01D B03

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

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

### 5.2 Фармакокинетични свойства

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

Епирубицин не преминава кръвно-мозъчната бариера.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

0,9% натриев хлорид,  
Хлороводородна киселина,  
Вода за инжекции.

### 6.2 Несъвместимости



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

### 6.3 Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2-8°C. Разтворът се прилага веднага след изтегляне от флакона. От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно.

Съхранението на лекарствения продукт в хладилник може да доведе до преобразуването му във форма на гел. Продуктът се възстановява от формата на гел до леко вискозна и напълно течна форма след temperиране за 2 до най-много до 4 часа при стайна температура (15° до 25°C).

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

### 6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло тип I (Ph.Eur. Type I) с гофрирана капачка с вместимост от 5 ml, 25 ml и 50 ml.

Флаконите са със или без защитен пластмасов контейнер (ONCO-SAFE или слийвинг). "Onco-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

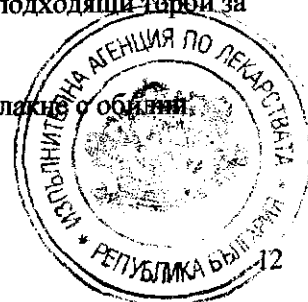
### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Препоръчват се следните предпазни мерки:

- персоналът трябва да е квалифициран за работа с цитотоксични лекарствени продукти;
- бременни не трябва да работят с лекарствения продукт;
- при работа с епирубицин трябва да се носят предпазни дрехи: защитни очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба;
- работните плокове трябва да са подходящо конструирани и покрити с абсорбционна хартия, с пластмасово покритие в долната част, за еднократна употреба;
- всички артикули, използвани при прилагане на лекарствения продукт или за почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат поставени в подходящи торби за последващо изгаряне при висока температура.

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



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

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20050307

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

Дата на първо разрешаване: 26/05/2005  
Дата на последно подновяване: 23/05/2013

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06/2021

