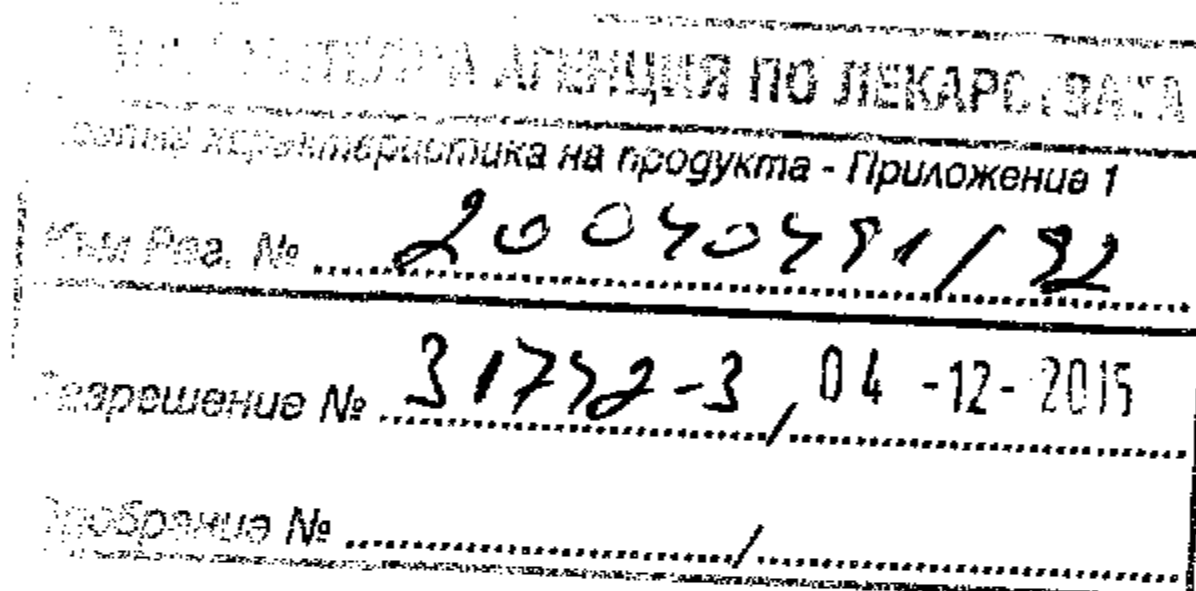


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еписиндан 10 mg прах за инжекционен разтвор
Episindan 10 mg powder for solution for injection

Еписиндан 50 mg прах за инжекционен разтвор
Episindan 50 mg powder for solution for injection



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еписиндан 10 mg прах за инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 10 mg епирубицинов хидрохлорид (*epirubicin hydrochloride*).

Еписиндан 50 mg прах за инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 50 mg епирубицинов хидрохлорид (*epirubicin hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие: метил парахидроксибензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор с оранжево-червен цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еписиндан е показан за лечение на:

- Карцином на млечната жлеза.
- Карцином на стомаха.

При интравезикално приложение е доказано ефективен 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.

Еписиндан може да бъде използван в полихимиотерапевтични режими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Епирубицин обикновено се прилага интравенозно.

Интравезикалното приложение е показало ефективност както при лечение на суперфициален карцином на пикочния мехур, така и за профилактика на рецидив на тумора след трансуретрална резекция.



Интравенозно приложение

Общата доза епирубицин за курс, трябва да бъде разделена в зависимост от терапевтичния режим (напр. ако се прилага самостоятелно или в комбинация с други цитотоксични продукти) и от показанието за което се използва.

Терапевтичен режим със стандартни начални дози: Когато епирубицин се прилага самостоятелно, препоръчителната стандартна начална доза при възрастни е $60 - 90 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност на цикъл. Общата начална доза за цикъл може да се дава като еднократна доза или разделена за 2-3 последователни дни. При нормално възстановяване от лекарствено индуцираната токсичност (особено миелосупресия и стоматит), всеки лечебен цикъл може да се повтаря на 3 до 4 седмици. Ако епирубицин се прилага едновременно с други цитотоксични лекарства, което може да доведе до повишаване на токсичността, препоръчителната доза, препоръчителната доза трябва да бъде съответно понижена.

Терапевтичен режим с високи начални дози: Високи начални дози могат да се използват при лечение на карцином на гърдата и на белия дроб. Препоръчителната начална доза за цикъл при монотерапия с епирубицин за възрастни е $90 - 135 \text{ mg/m}^2$ на ден 1 или 45 mg/m^2 на дни 1, 2 и 3, повтаряна на всеки 3 до 4 седмици. За комбинирана терапия препоръчителната висока начална доза е $90 - 120 \text{ mg/m}^2$ на ден 1, приложена на всеки 3 до 4 седмици.

Карцином на гърдата

В адювантното лечение на пациенти с карцином на млечната жлеза в начален стадий и с метастази в лимфните възли, се препоръчва интравенозните дози на епирубицин да варират от 100 mg/m^2 (като еднократна доза на ден 1) до 120 mg/m^2 (в две отделни дози на ден 1 и на ден 8), приложени на всеки 3-4 седмици, в комбинация с интравенозно приложен циклофосфамид и 5-флуороурацил и перорален тамоксифен.

По-ниски дози ($60-75 \text{ mg/m}^2$ за обичайните схеми на дозиране и $105-120 \text{ mg/m}^2$ за схеми с високи дози) се препоръчват при пациенти с намалена костномозъчна функция, дължащо се на предшестваща химио- и/или лъчетерапия, при пациенти в старческа възраст и при налична неопластична инфилтрация на костния мозък. Общата доза за цикъл може да бъде разделена в 2-3 последователни дни.

В следващата таблица са представени обичайно използваните дози епирубицин при монотерапия и комбинирана химиотерапия на различни неопластични заболявания

Доза епирубицинов хидрохлорид (mg/m^2) ^a		
Показание	Монотерапия	Комбинирана терапия
Карцином на стомаха	60-90	50
Карцином на пикочния мехур	50 $\text{mg}/50 \text{ ml}$ или 80 $\text{mg}/50 \text{ ml}$ (карцином <i>in situ</i>) Профилактика: 50 $\text{mg}/50 \text{ ml}$ седмично за 4 седмици, след което месечно за 11 месеца	

^a Дози обичайно давани в ден 1 или в ден 1, 2 и 3 на 21-дневни интервали

Комбинирана терапия

Ако епирубицин се използва в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти, препоръчителната доза за цикъл трябва да бъде съответно понижена. Обичайно използваните дози са показани в по-горната таблица.

Бъбречна недостатъчност:

Въпреки, че специални препоръки при пациенти с нарушена бъбречна функция е трудно да бъдат дадени, поради ограничените данни, в случай на тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин $>5 \text{ mg/dl}$) се препоръчват по-ниски начални дози.



Чернодробна недостатъчност:

Препоръчително е понижаване на дозата при пациенти със следните плазмени концентрации на чернодробните функционални показатели:

Билирубин 1.2-3 mg/dl или ASAT надвишаваща 2 до 4 пъти горната нормална граница: препоръчителната начална доза се редуцира с ½.

Билирубин >3 mg/dl или ASAT >4 пъти горната нормална граница: препоръчителната начална доза се редуцира с ¼.

Други специални категории пациенти:

При пациенти лекувани предхождащо с високи дози или при пациенти с неопластична инфилтрация на костния мозък, може да се наложи приложение на по-ниски начални дози или по-редки цикли на приложение (вж. точка 4.4). При пациенти в старческа възраст се прилагат стандартните начални дози и режими на дозиране.

Начин на приложение

Съдържанието на 1 флакон Еписиндан 10 mg прах за инжекционен разтвор се разтваря в 5 ml дестилирана вода за инжекции. След разтварянето, концентрацията на разтвора с епирубицин е 2 mg/ml.

Съдържанието на 1 флакон Еписиндан 50 mg прах за инжекционен разтвор се разтваря в 25 ml дестилирана вода за инжекции. След разтварянето, концентрацията на разтвора с епирубицин е 2 mg/ml.

Епирубицин се прилага чрез непрекъсната интравенозна инфузия с изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Интравенозното приложение трябва да се осъществява много внимателно, тъй като екстравазацията може да предизвика локална некроза на тъканите. Ако се появят признаци на екстравазация по време на интравенозно приложение, инфузията трябва да се прекрати и да се предприемат съответните мерки.

Епирубицин не трябва да се прилага интратекално и интрамускулно.

Интравезикално приложение

Преходноклетъчен папиларен карцином на пикочния мехур: препоръчва се 8-седмично локално приложение на 50 mg (в 25-50 ml физиологичен разтвор). В случай на локална токсичност (химичен цистит) се препоръчва понижаване на дозата до 30 mg.

Карцином in situ: в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента, интравезикалната доза може да бъде повишена до 80 mg.

За профилактика на рецидиви след трансуретрална резекция на суперфициални тумори се препоръчва локално приложение на 50 mg седмично в продължение на 4 седмици, последвано от 11 месечно приложение на същата доза.

Начин на приложение

Таблица за разреждане на разтворите за интравезикално приложение

Необходима доза епирубицинов хидрохлорид	Количество разтвор с концентрация 2 mg/ml епирубицинов хидрохлорид	Количество стерилна вода за инжекции или 0,9% физиологичен разтвор	Общо количество за инстилиране 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 на епирубицин, за въвеждане през катетър, трябва да се остави в пикочния мехур за 1-2 часа, след което пациентът трябва да бъде помолен да изпразни пикочния си мехур. За да се избегне прекомерно разреждане с урина, пациентът трябва да бъде инструктиран да не пие никакви течности в рамките на 12 часа преди инстилирането. По време на приложението пациентът трябва да бъде ротиран периодично.

4.3 Противопоказания

- Еписиндан е противопоказан при свръхчувствителност към епирубицин, към други антрациклини или антраценедиони или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Кърмене

Интравенозна употреба:

- персистираща миелосупресия
- тежко чернодробно нарушение
- пресен миокарден инфаркт
- тежки аритмии
- остри системни инфекции
- предшестващо лечение с максимални кумулативни дози епирубицин и/или други антрациклини и антраценедиони (като доксорубицин или даунорубицин) (вж. точка 4.4)
- нестабилна стенокардия
- миокардиопатия

Интравезикална употреба:

- инвазивни тумори, пенетриращи през стената на пикочния мехур
- инфекции на пикочните пътища
- хематурия
- възпаление на пикочния мехур
- катетаризационни проблеми

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи -Терапия с епирубицин трябва да се извършва само от квалифицирани специалисти със специфичен опит в употребата на цитотоксични лекарства.

Преди започване на лечение с епирубицин, пациентите трябва да са възстановени от предхождащо цитотоксично лечение и не трябва да имат данни за остра токсичност, като стоматит, неутропения, тромбоцитопения и генерализирани инфекции.

Въпреки, че високите дози епирубицин ($\geq 90 \text{ mg/m}^2$ на всеки 3-4 седмици) предизвикват като цяло подобни нежелани реакции на тези, получени при приложение на стандартни дози ($< 90 \text{ mg/m}^2$ на всеки 3 до 4 седмици), тежестта на неутропенията и стоматита/мукозита може да бъде по-голяма. Лечението с високи дози епирубицин изисква особено внимание и проследяване за възможни усложнения, предизвикани от тежката миелосупресия.

Сърдечна функция - Кардиотоксичността е възможен риск при лечение с антрациклини, която може да се прояви като ранна (остра) или късна (забавена) токсичност.

Ранна (остра) токсичност. Ранната кардиотоксичност на епирубицин се изразява главно в синусова тахикардия и/или ЕКГ нарушения, като неспецифични ST-T промени. Съобщават се също така и тахиаритмия, включително екстрасистолия, камерна тахикардия и брадикардия, както и атриовентрикуларен и бедрен блок. Тези ефекти обикновено не предсказват развитие на забавена кардиотоксичност, рядко са клинично значими и като цяло не налагат прекратяване на терапията с епирубицин.



Късна (забавена) токсичност. Тардивната кардиотоксичност обикновено се проявява по-късно в курса на лечение с епирубицин или 2-3 месеца след края на терапията, но нежелани ефекти са съобщавани дори няколко месеца до години след края на лечението. Късната кардиомиопатия се изразява в намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), като диспнея, белодробен застой, периферен едем, кардио- и хепатомегалия, олигурия, асцит, плеврален излив и галопен ритъм. Животозастрашаващата застойна сърдечна недостатъчност е най-тежката форма на кардиомиопатия, предизвикана от антрациклини, като следствие от кумулативната дозолимитираща токсичност на лекарството.

Рискът от развитие на ЗСН нараства бързо с повишаване на общите кумулативни дози епирубицин над 900 mg/m^2 ; тази кумулативна доза трябва да бъде надвишавана само при изключителна предпазливост (вж. точка 5.1).

Сърдечната функция трябва да бъде оценена преди лечението с епирубицин и трябва да се проследява по време на терапията, за да се намали рискът от развитие на тежко сърдечно увреждане. Периодично проследяване на ФИЛК по време на терапията и спиране на лечението при първите признаци на дисфункция може да намали риска. Адекватен количествен метод за оценка на сърдечната функция (оценка на ФИЛК) е радионуклеидната ангиография (РА) или ехокардиографията (ЕхоКГ). Препоръчва се първоначална оценка чрез провеждане на ЕКГ, съпроводено от РА и ЕхоКГ, особено при пациенти с висок риск от развитие на кардиотоксичност. Периодична оценка на ФИЛК, посредством тези методи, трябва да се извършва, особено при достигане на високи кумулативни дози антрациклини. По време на цялото проследяване методите, които се използват за оценка трябва да бъдат последователни.

Поради риска от кардиомиопатия, е необходима изключителна предпазливост при превишаване на кумулативната доза от 900 mg/m^2 .

Рисковите фактори за кардиотоксичност са: активни или латентни сърдечно-съдови заболявания, предхождаща или съпътстваща лъчетерапия на перикардната/медиастинална зона, предишно лечение с антрациклини или антрацендиони и едновременното приложение на други лекарствени продукти с кардиодепресивен или кардиотоксичен ефект (напр. трастузумаб) (вж. точка 4.5), като пациентите в старческа възраст са с повишен риск.

При пациенти, приемащи терапия с трастузумаб самостоятелно или в комбинация с антрациклини, като епирубицин, е наблюдавана сърдечна недостатъчност (New York Heart Association [NYHA] клас II-IV), която може да бъде умерено до тежко изразена и свързана с фатален изход.

Трастузумаб и антрациклини като епирубицин не трябва да се използват в комбинация, освен при добре контролирани клинични изпитвания с условия за проследяване на сърдечната дейност. При лечение с трастузумаб пациенти, които преди това са получавали антрациклини също са изложени на риск от кардиотоксичност, въпреки че рискът е по-нисък, отколкото при едновременна употреба на трастузумаб и антрациклини.

Тъй като полуживотът на трастузумаб е приблизително 28-38 дни, трастузумаб може да персистира в кръвообращението до 27 седмици след прекратяване на лечението. Пациентите, които получават антрациклини като епирубицин след прекратяване на лечението с трастузумаб са изложени на повишен риск от кардиотоксичност. Ако е възможно, лекарите трябва да избягват антрациклин-базирана терапия до 27 седмици след прекратяване на лечението с трастузумаб. Ако се използват антрациклини като епирубицин, сърдечната функция на пациента трябва да се наблюдава внимателно.

Ако по време на лечение с трастузумаб се развие симптоматична сърдечна недостатъчност, започването на лечение с епирубицин, лечението се провежда със стандартните за тази цел лекарства.



При пациенти, получаващи високи кумулативни дози и при тези с рискови фактори мониторирането на сърдечната функция трябва да бъде особено стриктно. Въпреки това, кардиотоксичност при употребата на епирубицин може да се появи и при по-ниски кумулативни дози без връзка със сърдечните рискови фактори.

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

Хематологична токсичност - Както и други цитотоксични средства, епирубицин може да предизвика миелосупресия. Хематологичният профил трябва да бъде оценяван преди и по време на всеки цикъл от терапията, включително диференциално броене на левкоцитите (WBC). Главният белег на хематологична токсичност, свързан с употребата на епирубицин и острият токсичен феномен, най-често отговорен за лимитиране на дозата е обратимата дозозависима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения). Обикновено тези феномени са по-тежки при високо дозови режими, в повечето случаи достигащи максимално ниво между 10-ти и 14-ти ден от лечението. Левкоцитите/неутрофилите се възстановяват до нормални нива до 21-ви ден на лечението. Могат също така да се наблюдават тромбоцитопения и анемия. Клиничните последици на тежката миелосупресия са треска, инфекция, сепсис/септицемия, септичен шок, кървене, тъканна хипоксия или смърт.

Вторична левкемия - Вторична левкемия със или без прелевкемична фаза е съобщавана при пациенти лекувани с антрациклини, включително епирубицин. Вторичната левкемия е по-честа, когато тези лекарства се прилагат в комбинация с антинеопластични лекарства, които увреждат ДНК, в комбинация с лъчетерапия, при пациенти, които преди това са третирани с високи дози цитотоксични лекарства или при повишаване на дозите на антрациклините. Латентният период на тази левкемия може да продължи 1-3 години (вж. точка 5.1).

Гастроинтестинални ефекти - Епирубицин предизвиква повръщане. Обикновено скоро след началото на лечението може да се прояви мукозит/стоматит, и когато е тежък може да прогресира за няколко дни до развитие на лигавични улцерации. При по-голямата част от пациентите тези нежелани лекарствени реакции отзвучават до третата седмица на лечението.

Чернодробна функция - Основният път на елиминиране на епирубицин е хепатобилиарният. Преди и по време на лечението с епирубицин е необходимо да се определят стойностите на общия билирубин и ASAT в серума. При пациентите с високи стойности на билирубин и ASAT клирънсът на лекарството може да се забави и да се повиши общата токсичност. При тези пациенти се препоръчват по-ниски дози (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациентите с тежка чернодробна недостатъчност не трябва да приемат епирубицин (виж т. 4.3).

Бъбречна функция - Серумния креатинин трябва да се измерва преди и по време на терапията. При пациенти със серумен креатинин $>5 \text{ mg/dl}$ се налага корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Ефекти на мястото на приложение - Инжектирането в малък съд или повторното инжектиране в една и съща вена може да предизвика развитие на венозна склероза. Правилното изпълнение на препоръчаната процедура за приложение намалява риска от флебит/тромбофлебит в мястото на приложение (вж. точка 4.2).

Екстравазация - Екстравазацията на епирубицин по време на интравенозно инжектиране може да предизвика локална болка, тежки тъканни лезии (мехури, тежък целулит) и некроза. Ако се появят признаци на екстравазация по време на интравенозно приложение, инфузията трябва да се прекрати незабавно. Нежеланите лекарствени реакции от екстравазацията на антрациклини могат да бъдат предотвратени или намалени чрез незабавното използване на специфично лечение, например с дексразоксан (моля, вижте съответните инструкции за употреба). Болката на пациента може да бъде облекчена чрез охлаждане на мястото и поддържането на охлаждането, използването на хиалуронова киселина и ДМСО (диметилсулфоксид). Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван през следващия период от време, тъй като некроза може да се появи няколко седмици след екстравазацията и трябва да бъде консултиран пластичен хирург с оглед на евентуална ексцизия.



Други - Както с други цитотоксични средства, така и след прилагане на епирубицин коинцидентно са съобщавани тромбофлебит и тромбоемболия, включително белодробна емболия (в някои случаи фатална).

Синдром на туморно разпадане - Епирубицин може да предизвика хиперурикемия, поради екстензивен катаболизъм на пурините, който се съпровожда от бързо лекарствено предизвикано лизиране на неопластичните клетки (синдром на туморен разпад). След началното лечение е необходимо да се определят стойностите на пикочна киселина, калий, калциев фосфат и креатинин. Потенциалните усложнения на синдрома на туморен разпад могат да бъдат минимизирани чрез хидратиране, алкализиране на урината и профилактика с алопуринол за предпазване от развитие на хиперурикемия.

Имуносупресивни ефекти/повишена податливост към инфекции - Приложението на живи ваксини или на живи атенюирани ваксини при имунокомпрометирани пациенти в резултат на приложението на химиотерапевтици, в това число и епирубицин, може да доведе до сериозни или фатални инфекции (вж. точка 4.5) При пациенти, приемащи епирубицин трябва да се избягва ваксиниране с живи ваксини. Убити или инактивирани ваксини могат да се прилагат, въпреки, че имунният отговор към тези ваксини може да бъде отслабен.

Репродуктивна система - Епирубицин може да предизвика генотоксичност. Мъжете и жените, лекувани с епирубицин, трябва да използват подходящи контрацептиви. Пациентите желаещи да имат деца след завършване на терапията, трябва да бъдат посъветвани да потърсят генетична консултация, ако е възможно.

Предупреждения и допълнителни противопоказания и предпазни мерки при други начини на приложение:

Интравезикален - Прилагането на епирубицин може да предизвика симптоми на химичен цистит (дизурия, полиурия, никтурия, странгурия, хематурия, мехурен дискомфорт, некроза на мехурната стена) и стриктури на пикочния мехур. Специално внимание се изисква при проблеми с катетеризацията (напр. уретрална обструкция вследствие на масивни интравезикални тумори).

Интраартериален - Интраартериалното приложение на епирубицин (транскатетърна артериална емболизация за локално или регионално лечение на първичен хепатоцелуларен карцином или чернодробни метастази) може да предизвика (освен феномена на системна токсичност, сравним количествено с този наблюдаван след интравенозно приложение на епирубицин) локални и регионални токсични ефекти, като гастродуоденални язви (вероятно поради рефлукс на лекарствения продукт в стомашната артерия) и стеснение на жлъчните пътища, поради лекарствено предизвикан склерозиращ холангит. Този път на въвеждане може да доведе до масивна некроза на перфузираната тъкан.

Помощни вещества

Еписиндан прах за инжекционен разтвор съдържа метил парахидроксибензоат, който може да причини алергични реакции (възможно е да са от забавен тип) и много рядко бронхоспазъм.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Епирубицин се използва предимно в комбинация с други цитостатици. При това комбиниране може да се наблюдава адитивна токсичност, която може да засегне главно костния мозък и гастроинтестиналния тракт (вж. точка 4.4). Използването на епирубицин в комбинираната химиотерапия с други потенциално кардиотоксични лекарства, както и едновременно употребата на други кардиоактивни съединения (напр. калциеви антагонисти), изисква мониториране на сърдечната функция по време на лечението.



Епирубицин се метаболизира екстензивно в черния дроб. Промените в чернодробната функция, предизвикани от съпътстваща терапия могат да окажат влияние върху метаболизма, фармакокинетиката на епирубицин, терапевтичната му ефективност и/или токсичност (вж. точка 4.4).

Антрациклините, в това число и епирубицин не трябва да се прилагат в комбинация с други кардиотоксични продукти, освен ако сърдечната функция на пациента се наблюдава внимателно. При пациенти, получаващи антрациклини след прекратяване на лечение с други кардиотоксични лекарства, особено такива с дълъг полуживот, като трастузумаб, рискът от развитие на кардиотоксичност е повишен. Полуживотът на трастузумаб е около 28-38 дни, като може да персистира в кръвообращението до 27 седмици. Поради това, лекарите трябва да избягват терапия с антрациклини до 27 седмици след прекратяване приложението на трастузумаб, когато това е възможно. Ако се използват антрациклини преди този срок, се препоръчва внимателно мониториране на сърдечната функция.

Ваксиниране с живи ваксини трябва да се избягва при пациенти, получаващи епирубицин. Убити или инактивирани ваксини могат да се използват, въпреки че имунният отговор към тези ваксини може да бъде отслабен.

Циметидин повишава AUC на епирубицин с 50%. Приложението на циметидин трябва да се преустанови по време на лечение с епирубицин.

Паклитаксел, когато се прилага преди епирубицин, може да доведе до увеличени плазмени концентрации на непроменен епирубицин и неговите метаболити, като метаболитите обаче не са нито токсични, нито активни. Едновременният прием на паклитаксел или доцетаксел не оказва влияние върху фармакокинетиката на епирубицин, когато епирубицин е прилаган преди таксани.

Тази комбинация може да се използва при редуващо се приложение на двата лекарствени продукта. Инфузия на епирубицин и паклитаксел трябва да се прилага при минимум 24-часов интервал между двата продукта.

Дексверапамил може да повлияе фармакокинетиката на епирубицин и вероятно да повиши неговите депресивни ефекти по отношение на костния мозък.

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

Хинин може да ускори началното преминаване на епирубицин от кръвта към тъканите и може да повлияе на разрушаването на червените кръвни клетки от епирубицина.

Едновременното приложение на интерферон α_2b може да предизвика редукция както на терминалния елиминационен полуживот, така и на тоталния клирънс на епирубицин.

Трябва да се има предвид възможността от изразено нарушение на хемопоезата при (предходно) лечение с лекарства, които повлияват костния мозък (цитостатици, сулфонамиди, хлорамфеникол, дифенилхидантоин, амидопиринови производни, антиретровирусни средства).

При пациенти на комбинирана терапия с антрациклини и дексразоксан може да се наблюдава повишена миелосупресия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Увреждане на фертилитета

Епирубицин може да предизвика хромозомни увреждания на човешките сперматозоиди. Мъжете, провеждащи лечение с епирубицин, трябва да използват ефикасни контрацептивни методи и ако е подходящо и възможно, трябва да бъдат посъветвани да съхранят част от



спермата си поради съществуваща възможност за настъпване на необратим инфертилитет, предизвикан от терапията.

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

Бременност

Жени в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да избегнат забременяване по време на лечението и да използват ефективни контрацептивни методи.

Експерименталните данни, получени при животни предполагат, че епирубицин може да увреди фетуса, ако се прилага при бременни жени. Ако епирубицин е прилаган по време на бременност или ако пациентката е забременяла по време на терапията, тя трябва да бъде предупредена за потенциалният увреждащ ефект на лекарствения продукт върху плода.

Не са провеждани изследвания върху бременни жени. Епирубицин трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали епирубицин се екскретира в майчиното мляко. Тъй като много лекарства, в това число и други антрациклини се екскретират в човешкото мляко и тъй като епирубицин е възможно да предизвика тежки нежелани лекарствени реакции у кърмачетата, кърменето трябва да бъде преустановено преди лечение с епирубицин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и за работа с машини

Ефектът на епирубицин върху способността за шофиране и работа с машини не е оценяван системно.

4.8 Нежелани реакции

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

Може да се очаква появата на нежелани ефекти при повече от 10% от лекуваните пациенти. Най-честите нежелани лекарствени реакции са миелосупресия, гастроинтестинални нежелани реакции, анорексия, алоpecia, инфекция.

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени 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	Хеморагия и тъканна хипоксия (като резултат на миелосупресия)
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, белодробен оток, плеврален излив, галопен ритъм), кардиотоксичност (ЕКГ промени, аритмия, кардиомиопатия), камерна тахикардия, брадикардия, АВ блок, бедрен блок (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения	Чести	Топли вълни
	Нечести	Флебит, тромбофлебит
	С неизвестна честота	Шок, тромбоемболия (включително белодробна емболия)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Мукозит, езофагит, стоматит, повръщане, диария, гадене
	С неизвестна честота	Ерозия на лигавицата на устата, язви в устата, болка в устата, усещане за парене на лигавицата, кръвоизливи в устата и пигментация на букалната лигавица
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алопекция
	Редки	Уртикария
	С неизвестна честота	Локална токсичност, обрив, сърбеж, кожни промени, еритема, пристъпно почервяване, хиперпигментация на кожата и ноктите, фоточувствителност, свръхчувствителност на облъчения кожен участък (реакция след лъчетерапия)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Червено оцветяване на урината за 1-2 дни след приложението
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Аменорея, азооспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Зачервяване на мястото на инфузия
	Редки	Неразположение, отпадналост, треска, студени тръпки
	С неизвестна честота	Флебосклероза, локална болка, тежест, целулит, тъканна некроза (след инцидентно перивенозно инжектиране)
Изследвания	Редки	Промени в стойностите на трансаминазите



	С неизвестна честота	Асимтоматично понижаване на левокамерната фракция на изтласкване
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Химичен цистит, в някои случаи хеморагичен е наблюдаван след интравезикално приложение (вж. точка 4.4)

Интравезикално приложение

Тъй като малко количество от активното вещество се реабсорбира след интравезикална инстилация, тежките системни нежелани реакции, както и алергичните реакции са редки. Често съобщавани са локални реакции, като чувство за парене и често уриниране (полакиурия). Има съобщения и за редки случаи на бактериален или химичен цистит (вж. точка 4.4). Тези нежелани реакции в повечето случаи 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозирането с епирубицин може да предизвика тежка миелосупресия (главно левкопения и тромбоцитопения), гастроинтестинални токсични ефекти (главно мукозит) и остри сърдечни усложнения. При употреба на антрациклини е установявана латентна сърдечна недостатъчност, няколко месеца до години след завършване на лечението (вж. точка 4.4). Пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани. Ако се установят белези на сърдечна недостатъчност, пациентите трябва да бъдат лекувани по установените схеми.

Лечението е симптоматично. Епирубицин не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

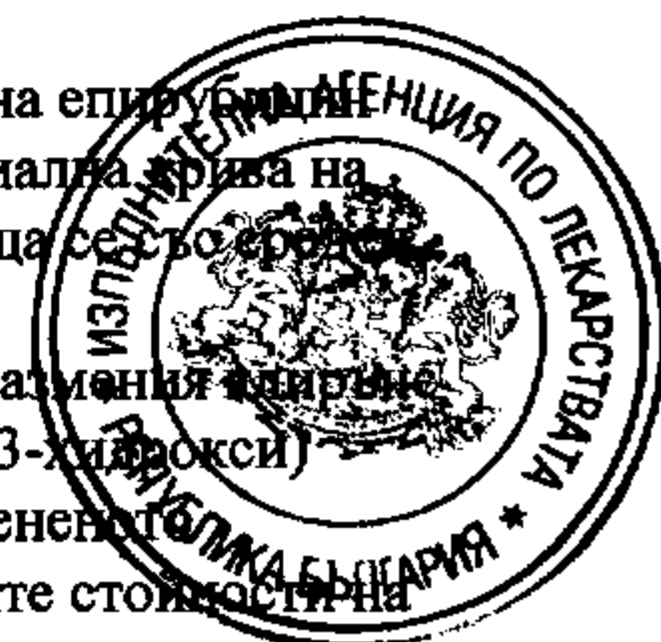
Фармакотерапевтична група: цитостатични антибиотици и свързани субстанции, антрациклини, АТС код: L01DB03

Установено е, че епирубицин е активен при широк спектър експериментални тумори, в частност при левкемии (LK 1210, P 388), саркоми (SA 180 солидни и асцитни), меланом (B 16), карцином на гърдата, белодробен карцином на *Lewis*, карцином на дебелото черво и при човешки тумори, трансплантирани на мишки без тимус (меланома, карцином на гърдата, карцином на белия дроб, простатата, и яйчника).

5.2 Фармакокинетични свойства

При пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция, плазмените нива на епирубицин след интравенозно приложение на доза 60 – 150 mg/m² показват триекспоненциална крива на намаляване с много бърза първа фаза и бавна терминална фаза, характеризираща се със среден полуживот около 40 часа.

Тези дози са в границите на линейната фармакокинетика по отношение и на плазменния клирънс и на метаболитния профил. Плазмените нива на основния метаболит, 13-ОН (13-хидрокси) производно, са постоянно по-ниски и практически паралелни с тези на непромененото лекарство. Лекарственият продукт се излъчва главно през черния дроб. Високите стойности на



плазмения клирънс (0,9 ml/min) показват, че бавната екскреция се дължи на екстензивното разпределение в тъканите.

В едно фармакокинетично изследване на пациенти с карцином *in situ* на пикочния мехур, плазмените нива на епирубицин след интравезикално приложение са характерно ниски (<10 ng/ml). Поради това не се очаква сигнификантна системна абсорбция. Повишена степен на абсорбция може да се очаква при пациенти с лезии на мукозната мембрана на пикочния мехур (при тумори, цистити, операции).

4'-О-глюкуронизацията различава епирубицин от доксорубицин и може да бъде причина за по-бързото елиминиране на епирубицин и за намаляване на неговата токсичност. Плазмените нива на основния метаболит, 13-ОН дериват (епирубицинол) са постоянно по-ниски и практически паралелни с тези на непромененото лекарство.

Епирубицин се елиминира главно през черния дроб. Високите стойности на плазмения клирънс (0,9 ml/min) показват, че бавната екскреция се дължи на екстензивното разпределение в тъканите. Около 9-10% от приетата доза се екскретира с уринната в рамките на 48 часа.

Билиарната екскреция е основния път на елиминиране, около 40% от приетата доза се открива в изпражненията в рамките на 72 часа.

Епирубицин не преминава през хематоенцефалната бариера.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Епирубицин е проявил мутагенни, кластогенни и карциногенни свойства при опитни животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Метил парахидроксibenзоат

6.2. Несъвместимости

Епирубицин не трябва да се смесва с други лекарства. Подобно на другите антрациклинови антибиотици, той е несъвместим с хепарин.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Готов за употреба разтвор: 24 часа при температура под 25°C.
48 часа при температура 2°C - 8°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Еписиндан 10 mg прах за инжекционен разтвор.
Картонена кутия с 1 флакон от безцветно стъкло, с обем на пълнене 10 ml. Стъкленият флакон може да бъде със или без предпазно покритие.

Еписиндан 50 mg прах за инжекционен разтвор.
Картонена кутия с 1 флакон от безцветно стъкло, с обем на пълнене 30 ml. Стъкленият флакон може да бъде със или без предпазно покритие.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръчват се следните мерки за безопасност, валидни за всички антинеопластични лекарствени продукти:

- Лекуващият екип трябва да е подходящо обучен.
- Бременни жени от персонала трябва да бъдат освободени от тези задължения.
- Членовете на екипа, които имат контакт с лекарството, трябва да носят предпазно облекло – очила, престилки, маски и ръкавици за еднократна употреба.
- Всички предмети, използвани за приложението на лекарството и почистването, включително ръкавиците, трябва да се изхвърлят в специални торби за високорискови отпадъци, предназначени за изгаряне при висока температура.
- Ако лекарството случайно попадне в контакт с кожата или очите, кожата трябва веднага да се измие обилно със сапун и вода, а очите с разтвор на сода бикарбонат (натриев бикарбонат).
- В случай на замърсяване с лекарството, всички предмети трябва да се натопят в 1% р-р на белина, след което трябва да се изплакнат обилно с вода.

Лечението с епирубицин трябва да се извършва само от квалифицирани специалисти със специфичен опит в употребата на антинеопластични лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Елисиндан 10 mg прах за инжекционен разтвор - рег. №: 20040491
Елисиндан 50 mg прах за инжекционен разтвор - рег. №: 20040492

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

Дата на първо разрешаване: 01.11.2004 г.
Дата на последно подновяване: 04.05.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

