



## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Episindan® 10 mg

Еписиндан® 10 mg

### 2. Качествен и количествен състав

1 флакон съдържа 10 mg epirubicin hydrochloride

### 3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Като моно- или при комбинирана терапия с други антинеопластични лекарствени продукти, Еписиндан® 10 mg е показан за лечение на:

- ♦ рак на гърдата, яйчниците, гастроинтестиналния тракт, панкреаса и черния дроб;
- ♦ малигнени лимфоми (нехочкинов лимфом, болест на Хочкин);
- ♦ дребноклетъчен рак на белия дроб;
- ♦ сарком на меките тъкани;
- ♦ рак на главата и шията;
- ♦ преходноклетъчен карцином на пикочния мехур.

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозата се определя според терапевтичните показания.

При монотерапия дозата обикновено е 60-90 mg/m<sup>2</sup>, а при комбинирано лечение с други антинеопластични лекарства – 50-60 mg/m<sup>2</sup> през 21 дни. Този интервал може да бъде удължен при поява на токсични реакции, особено хематологични, както и при стоматит. Дозата за един цикъл може да бъде разделена и приложена през 2-3 дни. Химиотерапевтичните цикли могат да се повтарят до максимална кумулативна доза 900 mg/m<sup>2</sup>.

#### Високодозови режими:

##### Карцином на белия дроб

При монотерапия на карцином на белия дроб с epirubicin, се използва следния високодозов режим:

Дребноклетъчен карцином на белия дроб (при липса на предшестваща терапия): 120 mg/m<sup>2</sup> през първия ден, на всеки 3 седмици.

Недребноклетъчен карцином на белия дроб (сквамозен едроклетъчен, аденокарцином, при липса на предшестваща терапия): 135 mg/m<sup>2</sup> през първия ден или по 45 mg/m<sup>2</sup> първи, втори и трети ден, на всеки 3 седмици.

##### Рак на гърдата

Препоръчват се дози до 135 mg/m<sup>2</sup> при монотерапия с epirubicin и 120 mg/m<sup>2</sup> при комбинирана терапия на всеки 3-4 седмици. Оказа се, че тези дози са ефективни и с добра поносимост при лечение рак на гърдата. При адювантна терапия на пациенти с рак на гърдата в ранен стадий и с метастази в лимфните възли, се препоръчват дози от 100 mg/m<sup>2</sup> до 200 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3-4 седмици.

Ниски дози (50-75 mg/m<sup>2</sup>) или по-дълги интервали между циклите се препоръчват при пациенти, подложени на тежки лъчения, при по-възрастни пациенти и при налична неопластична инфилтрация на костния мозък.

Когато Еписиндан® 10 mg се използва в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти с потенциално припокриване на токсичностите, препоръчителната доза за един цикъл може да се наложи да бъде съответно намалена.

|                                                             |  |
|-------------------------------------------------------------|--|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                            |  |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № 11-9859/02-11.04 |  |
| 662/12.10.09                                                |  |





При пациенти с нарушена чернодробна функция, дозата се съобразява с плазменото ниво на билирубина. При нива на билирубина 1,2-3 mg/dl, дозата се редуцира с 50%, а над 3 mg/dl – със 75%.

**Умереното бъбречно увреждане не изисква намаление на дозата с оглед ограничената екскреция през този път – основният е жлъчно – чернодробната система.**

Лекарството се разрежда с изотоничен разтвор на натриев хлорид и се прилага под формата на интравенозна инфузия, **с продължителност над 3 - 5 минути**. Интравенозното приложение трябва да се осъществява много внимателно, тъй като екстравазацията може да предизвика локална некроза на тъканите. Еписиндан® 10 mg не трябва да се прилага интратекално и интрамускулно.

#### **Интравезикално приложение:**

**За лечение на папиларно-клетъчен карцином на пикочния мехур, се препоръчва 6-седмично приложение на 50 mg (разтворени в 25 – 50 ml физиологичен разтвор). В случай на локална токсичност се препоръчва намаление на дозата до 30 mg. При карцином *in situ*, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента, се препоръчва увеличение на дозата до 80 mg.**

**За профилактика на релапси след трансуретрална резекция на повърхностни тумори, се препоръчва 4-седмично приложение на 50 mg, последвано от 11-месечно приложение на същата доза.**

#### **4.3. Противопоказания**

- ◆ свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества на продукта;
- ◆ сърдечно заболяване, водещо до сърдечна недостатъчност; анамнеза за антрациклин-индуцирана кардиотоксичност;
- ◆ тежка миелосупресия;
- ◆ анамнеза за тежък стоматит от предшестваща терапия с други цитотоксични лекарства;
- ◆ наличие на общи инфекции;
- ◆ тежка чернодробна недостатъчност;
- ◆ предшестваща терапия с антрациклини при достигане на техните кумулативни дози;
- ◆ бременност и кърмене.

#### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Терапия с епирубицин се назначава и проследява само от специалист-онколог. По време на лечението често се проследява пълната кръвна картина. При приложение на дози в рамките на препоръчителните, левкопенията обикновено е обратима. Тя достига най-ниски стойности между 10-14 ден от приложението на Еписиндан® 10 mg. Броят на левкоцитите достига нормалните стойности след 21 ден. В случай на тежка миелосупресия, не трябва да се прилага друга доза.

По време на курса на лечение трябва да се проследява и чернодробната функция (плазмени нива на трансаминазите, алкална фосфатаза и билирубин).

Преди началото на лечението и преди всеки лечебен цикъл се изследва сърдечната функция (клинично, електрокардиографски и чрез измерване фракцията на изтласкване на лявата камера). ЕКГ-промени, като снижаване на Т-вълната, скъсяване на ST-интервала и различни аритмии, са обикновено обратими и не изискват преустановяване на лечението. Намалената фракция на изтласкване на лявата камера е показател за нарушена сърдечна функция. При намаляването ѝ с повече от 10%, лечението трябва да се продължи с особено внимание.

**При установяване на максимални кумулативни дози епирубицин, трябва да се отчита всяка съпътстваща терапия с потенциални кардиотоксични лекарства.**

Предпазливост е необходима и при пациенти, които са били подложени на медиастинална радиотерапия, с анамнеза за сърдечни заболявания или лечение с антрациклин-индуцирана кумулативна дозозависима кардиопатия. Прилагането на по-малки дози през по-кратки интервали (всяка седмица), намалява риска от кардиотоксичност, без да влияе на терапевтичната ефективност.





Живи вирусни ваксини се прилагат с особено внимание при пациенти, третирани с антинеопластични лекарствени продукти, тъй като те потискат имунния отговор. Имунният отговор се възстановява между 3 месец и първата година след преустановяване приложението на епирубицин. Препоръчва се особено внимание и при пациенти с херпес, морбили и други инфекциозни заболявания, поради риск от генерализиране на заболяването. Екстравазация на epirubicin по време на приложението може да доведе до тежки увреждания на тъканите и некрози. Венозната склероза може да е резултат от инжектирането в малък съд или повторно инжектиране в една и съща вена. Препоръчително е лекарственият продукт да бъде въвеждан чрез свободно течаща интравенозна солева инфузия, след като предварително е подсигурана правилна апликация на иглата във вената.

Както и другите цитотоксични лекарствени продукти, epirubicin може да индуцира хиперурикемия като следствие на екстензивния метаболизъм на пурина, който придружава бързото разграждане на неопластичните клетки, причинено от лекарството. Нивата на пикочната киселина в кръвта трябва да бъдат проверявани, за да може този феномен да бъде установен и третиран по подходящ начин.

Epirubicin може да предизвика червено оцветяване на урината за ден-два след приложението. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че това не е повод за тревога.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При комбиниране с други миелосупресивни лекарства (напр. повечето химиотерапевтици), епирубицин може да увеличи риска от хематотоксичност.

Необходимо е особено внимание при съпътстващо лечение с циклофосфамид и/или 5-флуороурацил, като редовно се проследява сърдечната дейност (риск от кардиотоксичност). Съвместната употреба с други кардиоактивни лекарствени продукти, като калциеви антагонисти, изисква особено внимание.

При комбинирана терапия с хепатотоксични лекарства се увеличава риска от токсичност на епирубицина.

Нивата на пикочната киселина в плазмата и урината могат да са повишени поради масивен туморен разпад.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Епирубицин преминава плацентарната бариера. Приложението му по време на бременност е притивопоказано, като се има предвид мутагенния, тератогенния и карциногенния потенциал на епирубицин.

Няма много данни за екскрецията на лекарството в майчиното мляко. Поради потенциалния карциногенен и мутагенен ефект на епирубицин, трябва да се преустанови или приложението му, или кърменето.

Мъже, които ще бъдат на лечение с epirubicin, също трябва да бъдат предупредени за евентуални ефекти върху фертилността.

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

Липсват данни относно ефекта на епирубицин върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

##### *Кръвотворна система*

Миелосупресия – обратима левкопения и по-малко често обратима тромбоцитопения са преобладаващите прояви и представляват острата дозолимитираща токсичност на лекарствения продукт. Появата на фебрилна неутропения по време на курса на терапия трябва да се разглежда като сериозна нежелана лекарствена реакция, която може да бъде последвана от септицемия и смърт. При комбинирането на epirubicin и някои друг ДНК-увреждащ лекарствен продукт, може да се наблюдава, макар и рядко, появата на вторична остра миелоидна левкемия, с или без прелевкемична фаза.

##### *Храносмилателна система*





Анорексия, гадене, повръщане. Може да се наблюдава и стоматит, с локализация на ерозиите и язвите по езика или върху сублингвалната мукоза, придружен с хиперпигментация на устната лигавица.

#### **Сърдечно-съдова система**

Нарушения на сърдечната дейност (с намалена фракция на изтласкване на лявата камера и риск от сърдечна недостатъчност) се срещат по-рядко в сравнение с доксорубицин. Сърдечна недостатъчност се среща по-често при обща кумулативна доза над 900 mg/m<sup>2</sup>. Epirubicin – индуцираната кардиомиопатия може да се появи дори няколко седмици или месеци след спиране на лечението. Описани са и перикардни изливи.

#### **Реакции от страна на кожата**

Зачервяване, уртикария, кожни хиперпигментации, фоточувствителност. При екстравазация – локална болка, тромбофлебити, целулити и тъканна некроза.

#### **Полова система:**

Азооспермия, аменорея.

#### **Други**

Отпадналост, температура, алопеция.

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са обратими след преустановяване на лечението: миелосупресия, гастроинтестинални нарушения (анорексия, гадене, повръщане), отпадналост, температура, стоматит, аменорея, азооспермия, алопеция.

#### **4.9. Предозиране**

При приложение на много високи дози до 24 часа могат да настъпят остри нарушения на сърдечната функция, а до 10-14 дни – тежка миелосупресия. Подобно на други антрациклини, по-късно (6 и повече месеца) след приложението на високи дози може да възникне сърдечна недостатъчност.

В случай на предозиране трябва да се мониторира сърдечната и хемопоетичната функция. При тежка миелосупресия може да се наложи трансфузия. Епирубицин не се елиминира чрез хемодиализа.

### **5. Фармакологични данни**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

**Фармакотерапевтична група:** Цитотостатични антибиотици и сродни вещества, антрациклини.

**АТС код:** L01 DB 03

Епирубицин е антрациклинов антибиотик с цитотоксични свойства. Цитотоксичното действие се осъществява чрез интеркалиране посредством нековалентни връзки между нуклеотидните бази на ДНК. Това иницира разцепването на ДНК веригите от топоизомераза II и се нарушава репарацията ѝ. Освен това епирубицин променя флуидитета на мембраната и механизмите за йонен транспорт.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

При интравенозно приложение на пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция, плазмената концентрация на епирубицин намалява по следната трифазна крива: начална много бърза фаза с много кратък полуживот (5 минути), междинна фаза с полуживот 1 час и бавна терминална фаза с полуживот 20-40 часа.

Епирубицин се разпределя добре в тъканите; той не преминава кръвно-мозъчната бариера. Метаболизира се в черния дроб. Елиминира се главно чрез жлъчката и в по-малка степен – с урината.

### **6. Фармацевтични данни**

#### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Lactose (monohydrate, 200 mesh), methyl parahydroxybenzoate.

#### **6.2. Физико-химични 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**

**Прах за инжекционен разтвор: 2 години**

**Готов за употреба разтвор:**

**24 часа при температура под 25 C°.**

**48 часа при температура 2C° – 8C°.**

### **6.4. Специални условия на съхранение**

**Да се съхранява в оригиналната опаковка!**

### **6.5. Данни за опаковката**

**Картонена кутия с 1 флакон от безцветно стъкло, с обем на пълнене 8 ml.**

### **6.6. Препоръки при употреба**

Съдържанието на 1 флакон се разтваря в 5 ml дестилирана вода за инжекции.

След разтварянето, концентрацията на разтворът с епирубицин е 2 mg/ml. Епирубицин се прилага чрез непрекъсната интравенозна инфузия с изотоничен разтвор на натриев хлорид.

При боравенето с продукта трябва да се използват защитни ръкавици. При случаен контакт на лиофилизата или разтвора на епирубицин с кожата, тя се измива обилно с вода и сапун; конюнктивата се промива с изотоничен разтвор на натриев хлорид. **Разпиляното или изтекло количество трябва да се третира с разтвор на натриев хипохлорид, като е желателно първо да се отстрани лекарството.**

**Бременните жени не трябва да работят с това лекарство.**

**По лекарско предписание!**

### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

**S.C. SINDAN S.R.L.**

11th Ion Mihalache blvd.,

781681 Bucharest 1, ROMANIA

### **8. Регистрационен №**

### **9. Дата на първо разрешаване**

### **10. Дата на последна актуализация на текста**

**Март, 2003**

