

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg**

---

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор  
FARMORUBICIN RD 10 mg Powder and Solvent for Solution for Injection  
ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg прах за инжекционен разтвор  
FARMORUBICIN RD 50 mg Powder for Solution for Injection

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон от 10 mg съдържа: 10 mg епирубицинов хидрохлорид (*epirubicin hydrochloride*).  
Всеки флакон от 50 mg съдържа: 50 mg епирубицинов хидрохлорид.  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	9900293
Разрешение № .....	П-9106 / 19.03.2010
Содобение № .....	

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор. Един флакон с 10 mg прах + една ампула, съдържаща 5 ml разтворител за разтвор за интравенозна инфузия и интравезикално приложение.

Прах за инжекционен разтвор. Един флакон с 50 mg прах за разтвор за интравенозна инфузия и интравезикално приложение.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

Farmorubicin RD 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.

Farmorubicin RD може да бъде използван в полихимиотерапевтични режими.

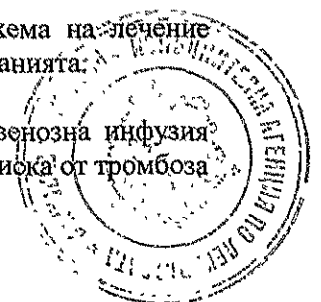
**4.2. Дозировка и начин на приложение**

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

**Интравенозно приложение (IV)**

Общата доза епирубицин на курс може да варира според специфичната схема на лечение (например, монотерапия или в комбинация с други цитостатици) и според показанията:

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



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg**

---

или перивенозна екстравазация обичайната продължителност на инфузията варира от 3 до 20 минути в зависимост от дозата и обема на инфузирания 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. раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

**Начална терапия със стандартни дози.** При монотерапия препоръчаната стандартна начална доза на курс при възрастни е 60- 120 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност епирубицин. Препоръчаната 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 начална доза за курс може да се даде еднократно или да се раздели 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 курс 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 курс –(до 135 mg/m<sup>2</sup>) трябва да се приема на ден 1 или в разделени дози на ден 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.** На базата на ограничените данни за пациенти с бъбречно увреждане не могат да се дадат специфични препоръки за дозиране. 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 костно-мозъчна инфилтрация от злокачествени клетки трябва да се имат предвид по-ниски начални дози или по-дълги интервали между курсовете (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). 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 един 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 (инстилация) на същата доза за период от 11 месеца.

### 4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към епирубицин или към някое от помощните вещества на лекарството, други антрациклини или антрацендиони.

Интравенозно приложение:

- персистираща миелосупресия
- тежко чернодробно увреждане
- тежка сърдечна недостатъчност
- скорошен инфаркт на миокарда
- тежки аритмии
- предхождащо лечение с максимални кумулативни дози епирубицин и/или други антрациклини и антрацендиони (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Интравезикално приложение:

- пикочни инфекции
- възпаление на пикочния мехур
- хематурия

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

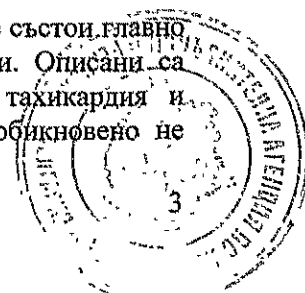
**Общи.** Епирубицин трябва да се прилага само под ръководството на специалисти с опит в използването на цитостатици.

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

Докато лечението 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 стандартните 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 тежката миелосупресия.

**Сърдечна функция.** Кардиотоксичността е един от рисковете на лечението с антрациклини, който може да се прояви рано (остра) или късно (отложена токсичност).

**Ранна (остра) кардиотоксичност.** 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 прояви обикновено не



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
*ФАРМОПУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОПУБИЦИН RD 50 mg*

---

предсказват последващо развитие на отложена кардиотоксичност, рядко са клинично значими и обикновено не са причина за прекъсване на лечението с епирубицин.

**Късна (отложена) кардиотоксичност.** Отложената кардиотоксичност 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 манифестира с намалена фракция на изтласкване на лява камера (LVEF) и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) като диспнея, белодробен оток, застойни отоци, 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.

Рискът от развиваща се ЗСН нараства бързо с нарастващи общи кумулативни дози епирубицин, надхвърлящи  $900 \text{ mg/m}^2$ ; 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 тя трябва да бъде мониторирана по време на лечението с цел да се намали до минимум риска от поява на тежко сърдечно увреждане. Рискът може да бъде намален чрез постоянно мониториране на LVEF по време на лечението и незабавно преустановяване приема на епирубицин при първите белези на увредена сърдечна 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 базисна оценка на сърдечната функция с ЕКГ и MUGA или ЕЧО, особено при пациенти с рискови фактори за увеличена кардиотоксичност. Трябва да се извършват повторни измервания на LVEF с MUGA или ЕЧО, особено при прилагане на високи кумулативни дози антрациклин. Трябва да се използва една и съща техника за оценка по време на лечението.

Поради риска от развитие на кардиомиопатия кумулативни дози от  $900 \text{ mg/m}^2$  епирубицин трябва да се превишават само с изключително повишено внимание.

Рисковите фактори за кардиотоксичност включват активно или неактивно сърдечносъдово заболяване, предхождаща или съпътстваща лъчетерапия в областта на медиастинума/перикарда, предхождаща терапия с други антрациклинни или антрацендиони и едновременна употреба на други лекарства, потискащи миокардния контрактилитет или кардиотоксични лекарства (напр. трастузумаб). Антрациклинни, включително епирибуцин не трябва да се приемат в комбинация с други кардиотоксични вещества, освен ако сърдечната функция на пациента не е внимателно проследявана. Пациенти, приемащи антрациклинни 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 трастизумаб е приблизително 28,5 дена и може да е налице в циркулацията 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 антрациклинни са използвани преди този период, препоръчва се внимателно проследяване на сърдечната функция.

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 по-ниски кумулативни дози, независимо от наличието на рискови фактори.



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg**

---

Вероятно е токсичността на епирубицин и другите антрациклини или антрацендиони да има адитивен характер.

***Хематологична токсичност.***

Както другите цитостатици, епирубицин може да предизвика миелосупресия. Хематологичните показатели трябва да бъдат изследвани преди и по време на всеки курс 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 дозозависимата обратима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения). Левкопенията и неутропенията обикновено са по-тежки при високодозовите схеми, достигащи най-ниски стойности на клетъчния брой в повечето случаи между ден 10 и ден 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 последици 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 описана при пациенти, лекувани с антрациклини, включително епирубицин. Вторичната левкемия се среща по-често, когато тези лекарства се съчетават с ДНК-увреждащи противоракови лекарства, 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 промени.*** 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.

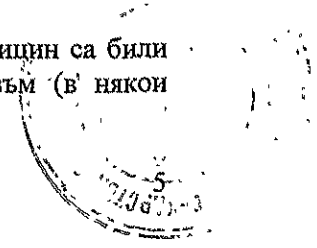
***Чернодробна функция.*** Основният път на елиминиране на епирубицин е чрез хепатобилиарната система. Общият серумен билирубин и нивото на AST трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с епирубицин. При пациенти с повишени нива на билирубин или AST клирънсът на лекарството може да е забавен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

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

***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 флебит/тромбофлебит на мястото на инжектиране може да се намали, ако се спазват препоръките за прилагане (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

***Екстравазация.*** Екстравазацията на епирубицин по време на интравенозната инжекция може да предизвика локална болка, тежки тъканни увреждания (везикация, тежък целулит) и некроза. При поява на белези или симптоми на екстравазация по време на интравенозното въвеждане на епирубицин, инфузията на лекарството трябва незабавно да се преустанови.

***Други.*** Подобно на другите цитостатици, едновременно с прилагането на епирубицин са били описвани тромбофлебити и тромбоемболии, включително белодробен емболизъм (в някои случаи фатален).



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg**

---

*Синдром на туморно лизиране.* Епирубицин може да предизвика развитие на хиперурикемия поради екстензивен пуринов катаболизъм, който придружава индуцираното от лекарството бързо лизиране на неопластични клетки (синдром на туморно лизиране). Нивата на пикочната киселина в кръвта, калият, калциевият фосфат и креатининът трябва да се изследват след първоначалното лечение. Хидратацията, алкализирането на урината и профилактиката с алопуринол могат да предотвратят развитието на хиперурикемия и да намалят до минимум възможните усложнения от синдрома на туморно лизиране.

*Имуносупресивни ефекти/повишена податливост към инфекции.* Приемът на живи ваксини или живи атенюирани ваксини при имунокомпроментирани пациенти, вследствие на приложението на химиотерапевтици, включително епирубицин, може да доведе до сериозни или фатални инфекции. 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.

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

*Интравезикално приложение.* Прилагането на епирубицин може да предизвика симптоми на химически цистит (например дизурия, полиурия, ноктурия, 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 (например обструкция на уретрата в резултат на масивни интравезикални тумори).

**4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Епирубицин се използва главно в комбинации 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 **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**). Използването на епирубицин в комбинирана хемотерапия с други потенциално кардиотоксични лекарства, както и едновременната употреба на други кардиоактивни лекарства (например блокери на калциевите канали), изисква проследяване на сърдечната функция по време на лечението.

Епирубицин се метаболизира екстензивно чрез черния дроб. Промени в чернодробната функция, предизвикани от комбинирана терапия, могат да повлияят метаболизма, фармакокинетиката, ефикасността и/или токсичността на епирубицин (вж. точка 4.4 **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**).

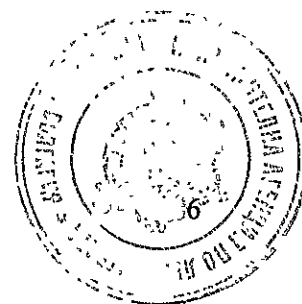
Циметидин увеличава AUC на епирубицин с 50% и трябва да се спре по време на лечението с епирубицин.

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. Едновременният прием на паклитаксел или доцетаксел не повлиява фармакокинетиката на епирубицин, когато епирубицин е прилаган преди таксани.

**4.6. Бременност и кърмене**

(вж. точка 5.3. Предклинични данни за безопасност)

*Уреда на фиртилитета*



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg**

---

Епирубицин може да предизвика хромозомни увреждания на човешките сперматозоиди. Мъже на лечение с епирубицин трябва да използват ефикасни контрацептивни методи.

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

**Бременност**

Проучванията при животни предполагат, че епирубицин може да причини увреждане на плода, ако 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 плода.

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

**Кърмене**

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

**4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

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

**4.8. Нежелани лекарствени реакции**

**Клинични проучвания:**

Проведени са голям брой клинични проучвания с епирубицин, приложен в конвенционални и високи дози, за различни индикации. По-долу са изброени сериозните нежелани реакции, свързани с лекарството, възникнали по време на клиничните проучвания:

*Инфекции и инфестации:* инфекция

*Неоплазми – доброкачествени и неопределени:* остра лимфогена левкемия, остра миелогена левкемия

*Нарушения на кръвта и лимфната система:* левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения

*Нарушения на метаболизма и храненето:* анорексия

*Нарушения на очите:* конюнктивит/кератит

*Сърдечни нарушения:* застойна сърдечна недостатъчност

*Съдови нарушения:* горещи вълни

*Стомашно-чревни нарушения:* гадене/повръщане, мукозит/стоматит, диария



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
**ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg**

---

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* алопеция, локална токсичност, обрив/пруритус, кожни промени

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:* аменорея

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:* отпадналост/астения, треска

*Изследвания:* асимптоматично понижаване на фракцията на изтласкване на лявата камера, промени в нивата на трансминази

**Постмаркетингово наблюдение:**

*Нарушения на имунната система:* анафилаксия

*Нарушения на метаболизма и храненето:* дехидратация

*Съдови нарушения:* флебит, тромбофлебит, шок

*Стомашно-чревни нарушения:* усещане за болка или парене, ерозии, улцерации, кървене, хиперпигментация на оралната лигавица

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* еритем, зачервяване, хиперпигментация на кожата и ноктите, чувствителност към светлина, свръхчувствителност на облъчения кожен участък (реакция след лъчетерапия), уртикария

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:* червено оцветяване на урината за 1 до 2 дни след употреба

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:* втрисане, треска

#### **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.

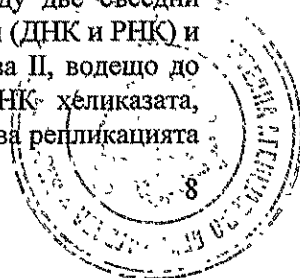
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

АТС: L01DB03 Фармакотерапевтична група: Цитостатик.

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) 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





КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg

---

и транскрипцията. Епирубицин участва също в реакциите на окисление/редукция чрез генериране на цитотоксични свободни радикали. Счита се, че 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.

Установено е, че епирубицин е активен при широк спектър от експериментални тумори, в частност левкемии (LK 1210, P 388), саркоми (SA 180 солиден и асцитен), меланом (B 16), карцином на гърдата, белодробен карцином на Lewis, карцином на дебелото черво (38), а също така при човешки тумори, трансплантирани на мишки без тимус (меланом, карцином на гърдата, карцином на белите дробове, на простатата и на яйчиците).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на епирубицин е линейна при доза от 60 до 150 mg/m<sup>2</sup> и плазменият 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 албумин, 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 глюкоронова киселина;
- (3) отделяне на аминозахарта чрез хидролитичен процес с образуването на доксорубицин и доксорубицинол агликони;
- (4) отделяне на аминозахарта 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

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg**

---

на нормата (средно: 93 IU) и нормални нива на серумен билирубин (средно: 0,5 mg/dL) и са им са прилагани дози епирубицин 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) и нивата на билирубин (средно: 2,7 mg/dL) и им е прилагана доза епирубицин 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 до около 30% при пациентите в Група 1 и до 50% при пациентите в Група 2. Пациенти с по-тежко чернодробно увреждане не се са били оценявани (вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

**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 плазмения клирънс е съобщено при четирима пациента със серумен креатинин ≥ 5 mg/dL (вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Пациенти на диализа не са проучвани.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Епирубицине мутагенен, кластогенен и карциногенен при животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Фарморубицин RD (*Rapid Dissolution*) 10 mg прах за инжекционен разтвор: метил пара-хидроксibenзоат, лактоза.

Разтворител: вода за инжекции.

Фарморубицин RD (*Rapid Dissolution*) 50 mg прах за инжекционен разтвор: метил пара-хидроксibenзоат, лактоза.

### 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 лекарството. Епирубицин не трябва да се смесва с хепарин, поради химическа несъвместимост, която може да доведе до преципитация.

### 6.3. Срок на годност

48 месеца.

Приготвеният разтвор се запазва стабилен в продължение на 24 часа при стайна температура и 48 часа при съхранение в хладилник (2°C - 8°C).

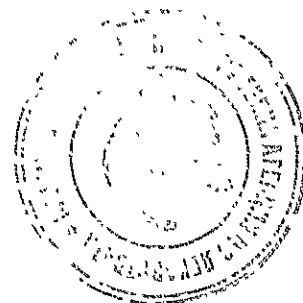
### 6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### 6.5. Данни за опаковката

Стъклени флакони с гумена запушалка и алуминиева обкатка.

Ампули от неутрално стъкло.



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg**

---

Един флакон с 10 mg лиофилизиран прах + една ампула, съдържаща 5 ml разтворител.  
Един флакон с 50 mg прах.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

##### ***Приготвяне на лиофилизиран прах за интравенозно приложение***

Разтворете в натриев хлорид/вода за инжекции. Съдържанието на флакона е под отрицателно налягане. За да се намали до минимум образуването на газове по време на приготвянето, иглата трябва да се вкара особено внимателно. Трябва да се избягва инхалацията на газовете, получени по време на разтварянето.

Епирубицин трябва да се използва в рамките на 24 часа от първото проникване през гумената запушалка. Изхвърлете всеки неупотребен разтвор.

##### ***Мерки за безопасност***

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

- Персоналът трябва да е добре обучен на добра техника за разтваряне и работа;
- Бременни от персонала трябва да бъдат освободени от работа с това лекарство;
- Членовете от екипа, които имат контакт с епирубицин, трябва да носят предпазно облекло: очила, престилки, маски и ръкавици за еднократна употреба;
- Трябва да бъде определено конкретно място за разтваряне (за предпочитане под система с ламинарен поток); работните повърхности трябва да бъдат защитени с адсорбираща хартия с пластмасово покритие за еднократна употреба;
- Всички предмети, използвани за приготвянето, приложението на лекарството или почистването, включително ръкавици, трябва да бъдат поставени в специални торби за високо рискови отпадъци за еднократна употреба, които са предназначени за изгаряне при висока температура;
- Разпиляно или разлято лекарство трябва да се обработи с разреден разтвор на белина (1% разтвор) за предпочитане с наkisване, а след това с вода;
- Всички почистващи средства трябва да се изхвърлят по гореописания начин;
- В случай на попадане върху 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 на лекарството 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 обилно 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. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор: 9900293  
ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg прах за инжекционен разтвор: 9900292

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



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
ФАРМОРУБИЦИН RD 10 mg / ФАРМОРУБИЦИН RD 50 mg

---

16/12/1988

Пререгистрация: 01/09/1999

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

