МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фарморубицин® быстрорастворимый

лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения

10 мг, 50 мг

Актавис Италия С.п.А., Италия

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 160621 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Эпирубицин может индуцировать процесс повреждения хромосом сперматозоидов. Мужчинам, получающим терапию эпирубицином, рекомендуется использовать надежные методы контрацепции. Эпирубицин также может приводить к аменорее или преждевременной менопаузе у женщин в период пременопаузы.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Эпирубицин может индуцировать процесс повреждения хромосом сперматозоидов. Мужчинам, получающим терапию эпирубицином, рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение не менее 3,5 месяцев после применения последней дозы препарата. Эпирубицин также может приводить к аменорее или преждевременной менопаузе у женщин в период пременопаузы.

136191

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции. Женщину следует предупредить о потенциальном негативном влиянии эпирубицина на плод. Исследования на животных показали, что эпирубицин может приводить к повреждению плода у беременных. Исследования применения эпирубицина у беременных не проводились. Применение эпирубицина у беременных противопоказано.	Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется избегать беременности во время терапии, использовать надежные методы контрацепции во время терапии эпирубицином и в течение не менее 6,5 месяцев после применения последней дозы препарата. Исследования на животных показали, что эпирубицин может приводить к повреждению плода у беременных. Следует избегать применения эпирубицина в первом триместре беременности. Доступные данные исследований у человека не подтверждают наличие или отсутствие риска развития серьезных врожденных дефектов и выкидыша, связанных с применением эпирубицина во втором и в третьем триместрах. Исследования применения эпирубицина у беременных не проводились. Применение эпирубицина у беременных противопоказано. Если эпирубицин применяется во время беременности или если пациентка забеременеет во время применения данного препарата, ее следует предупредить о потенциальном негативном влиянии эпирубицина на плод. Поступали отдельные сообщения о развитии преходящей желудочковой гипокинезии у плода и/или новорожденного, транзиторном повышении активности сердечных

	ферментов и внутриутробной смерти плода, предположительно, по причине кардиотоксичности, вызванной антрациклинами вследствие внутриутробного воздействия эпирубицина во втором и/ или в третьем триместре (см раздел «Особые указания»). Следует контролировать состояние плода и/или новорожденного на предмет развития кардиотоксичности и выполнять тестирование в соответствии с общепринятыми стандартами медицинского ухода.
Не известно выделяется ли эпирубицин в грудное молоко. Так как многие препараты, включая другие антрациклины, могут выделяться в грудное молоко и в связи с потенциальным риском развития серьезных нежелательных явлений у новорожденного, следует прекратить грудное вскармливание до начала терапии эпирубицином.	Не известно выделяется ли эпирубицин в грудное молоко. Так как многие препараты, включая другие антрациклины, могут выделяться в грудное молоко, в связи с потенциальным риском развития серьезных нежелательных явлений у новорожденного, следует прекратить грудное вскармливание во время терапии эпирубицином и в течение не менее 7 дней после применения последней дозы препарата.
Особые указания Фарморубицин® быстрорастворимый следует применять только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитотоксических препаратов.	**Особые указания** Фарморубицин® быстрорастворимый следует применять только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитотоксических препаратов

До начала лечения у пациента должны быть купированы острые токсические эффекты предыдущей цитотоксической терапии (такие как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и системные инфекции).	До начала лечения у пациента должны быть купированы острые токсические эффекты предыдущей цитотоксической терапии (такие как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и системные инфекции).
До начала лечения и на фоне терапии эпирубицином у пациентов необходимо контролировать показатели функции печени (концентрацию общего билирубина в сыворотке крови и активность АЛТ и АСТ) и почек (концентрация сывороточного креатинина и клиренс креатинина).	До начала лечения и на фоне терапии эпирубицином у пациентов необходимо контролировать показатели функции печени (концентрацию общего билирубина в сыворотке крови и активность АЛТ и АСТ) и почек (концентрация сывороточного креатинина и клиренс креатинина).
При применении высоких доз эпирубицина ($\geq$ 90 мг/м^2 каждые 3-4 недели) нежелательные явления в целом были сходны с таковыми при применении стандартных доз (< 90 мг/м^2 каждые 3-4 недели), однако степень выраженности нейтропении и стоматита/мукозита может быть увеличена. Из-за возможных клинических осложнений в результате миелосупрессии пациенты, получающие эпирубицин в высоких дозах, должны находиться под тщательным наблюдением.	При применении высоких доз эпирубицина ($\geq$ 90 мг/м^2 каждые 3-4 недели) нежелательные явления в целом были сходны с таковыми при применении стандартных доз (< 90 мг/м^2 каждые 3-4 недели), однако степень выраженности нейтропении и стоматита/мукозита может быть увеличена. Из-за возможных клинических осложнений в результате миелосупрессии пациенты, получающие эпирубицин в высоких дозах, должны находиться под тщательным наблюдением.
До начала и во время терапии препаратом необходимо контролировать функцию сердца, чтобы свести к минимуму риск его тяжелого поражения. Для этого следует регулярно определять ФВЛЖ и немедленно прекратить лечение при появлении первых	До начала и во время терапии препаратом необходимо контролировать функцию сердца, чтобы свести к минимуму риск его тяжелого поражения. Для этого следует регулярно определять ФВЛЖ и немедленно прекратить

признаков нарушения функции сердца. К адекватным методам количественного анализа функции сердца (измерение ФВЛЖ) относятся радиоизотопная ангиография и эхокардиография. До начала лечения рекомендуется оценить функцию сердца с помощью ЭКГ, радиоизотопного исследования или эхокардиографии, особенно у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (например, явное или скрытое заболевание сердечно-сосудистой системы, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия в области средостения/перикарда, предшествующая терапия с применением других антрациклинов или антрацендионов и сопутствующая терапия препаратами, снижающими сократительную способность сердца или кардиотоксическими препаратами с длительным периодом полувыведения (например, трастузумабом)). ФВЛЖ следует измерять в динамике, особенно при более высоких кумулятивных дозах антрациклина. При этом целесообразно постоянно использовать один и тот же метод. Риск развития ХСН быстро возрастает при увеличении суммарной кумулятивной дозы эпирубицина более 900 мг/м^2; в таких дозах препарат следует применять крайне осторожно. Однако следует учитывать, что	лечение при появлении первых признаков нарушения функции сердца. К адекватным методам количественного анализа функции сердца (измерение ФВЛЖ) относятся радиоизотопная ангиография и эхокардиография. До начала лечения рекомендуется оценить функцию сердца с помощью ЭКГ, радиоизотопного исследования или эхокардиографии, особенно у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (например, явное или скрытое заболевание сердечно-сосудистой системы, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия в области средостения/перикарда, предшествующая терапия с применением других антрациклинов или антрацендионов и сопутствующая терапия препаратами, снижающими сократительную способность сердца или кардиотоксическими препаратами с длительным периодом полувыведения (например, трастузумабом)). ФВЛЖ следует измерять в динамике, особенно при более высоких кумулятивных дозах антрациклина. При этом целесообразно постоянно использовать один и тот же метод. Риск развития ХСН быстро возрастает при увеличении суммарной кумулятивной дозы эпирубицина более 900 мг/м^2; в таких дозах препарат следует применять крайне осторожно.

136191

кардиотоксичность может развиться и при применении более низких кумулятивных доз эпирубицина независимо от наличия факторов риска. Не следует применять антрациклины, включая эпирубицин, одновременно с другими кардиотоксическими препаратами до тех пор, пока не проведено обследование сердечной функции пациента. Применение антрациклинов у пациентов, которым недавно проводили терапию другими кардиотоксическими препаратами, особенно препаратами с длительным периодом полувыведения (такими как трастузумаб), также может быть повышен риск развития кардиотоксичности. Период полувыведения трастузумаба вариабелен. Трастузумаб может присутствовать в кровотоке в течение 7 месяцев. В связи с этим рекомендуется по возможности избегать терапии антрациклинами в течение 7 месяцев после отмены трастузумаба. В случае необходимости применения антрациклинов до окончания этого срока, следует тщательно контролировать функцию сердца.	Однако следует учитывать, что кардиотоксичность может развиться и при применении более низких кумулятивных доз эпирубицина независимо от наличия факторов риска. Не следует применять антрациклины, включая эпирубицин, одновременно с другими кардиотоксическими препаратами до тех пор, пока не проведено обследование сердечной функции пациента. Применение антрациклинов у пациентов, которым недавно проводили терапию другими кардиотоксическими препаратами, особенно препаратами с длительным периодом полувыведения (такими как трастузумаб), также может быть повышен риск развития кардиотоксичности. Период полувыведения трастузумаба вариабелен. Трастузумаб может присутствовать в кровотоке в течение 7 месяцев. В связи с этим рекомендуется по возможности избегать терапии антрациклинами в течение 7 месяцев после отмены трастузумаба. В случае необходимости применения антрациклинов до окончания этого срока, следует тщательно контролировать функцию сердца. Поступали отдельные сообщения о развитии кардиотоксических явлений у плода/новорожденного, включая смерть плода в результате внутриутробного

136191

	воздействия эпирубицина (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
Токсичность эпирубицина и других антрациклинов или антрацендионов, вероятно, носит аддитивный характер.	Токсичность эпирубицина и других антрациклинов или антрацендионов, вероятно, носит аддитивный характер.
Как и другие цитотоксические средства, эпирубицин может вызвать миелосупрессию. Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу, следует проводить до и во время каждого цикла терапии эпирубицином.	Как и другие цитотоксические средства, эпирубицин может вызвать миелосупрессию. Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу, следует проводить до и во время каждого цикла терапии эпирубицином.
Дозозависимая обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения) являются основным проявлением гематологической токсичности эпирубицина и самым частым признаком острой токсичности, лимитирующей дозу препарата.	Дозозависимая обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения) являются основным проявлением гематологической токсичности эпирубицина и самым частым признаком острой токсичности, лимитирующей дозу препарата.
Лейкопения и нейтропения обычно наиболее выражены при применении высокодозных схем лечения и в большинстве случаев достигают максимальной выраженности через 10-14 дней после введения препарата, причем число лейкоцитов/нейтрофилов возвращается к норме к 21-ому дню. Возможно также развитие тромбоцитопении и анемии.	Лейкопения и нейтропения обычно наиболее выражены при применении высокодозных схем лечения и в большинстве случаев достигают максимальной выраженности через 10-14 дней после введения препарата, причем число лейкоцитов/нейтрофилов возвращается к норме к 21-ому дню. Возможно также развитие тромбоцитопении и анемии.
Клинические осложнения тяжелой миелосупрессии включают в себя лихорадку, инфекции, сепсис/септицемию, септический шок, кровотечения, гипоксию тканей или летальный исход.	Клинические осложнения тяжелой миелосупрессии включают в себя лихорадку, инфекции, сепсис/септицемию, септический шок, кровотечения, гипоксию тканей или летальный исход.

136191

У пациентов, получавших антрациклины, включая эпирубицин, описаны случаи развития вторичного лейкоза с прелейкемической фазой или без нее. Вторичный лейкоз чаще встречается при применении этих препаратов в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, вызывающими повреждение ДНК, лучевой терапией, а также у пациентов, получавших ранее интенсивную цитотоксическую терапию или при повышении дозы антрациклинов. Вторичные лейкозы могут иметь латентный период длительностью 1-3 года. Мукозит/стоматит обычно развивается вскоре после введения препарата и в тяжелых случаях в течение нескольких дней может привести к изъязвлению слизистой оболочки. Большинство пациентов восстанавливается от этих нежелательных явлений к третьей неделе терапии. При появлении первых признаков экстравазации эпирубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить. Точное соблюдение инструкций по применению препарата позволяет свести к минимуму риск развития флебита/тромбофлебита в месте инъекции. При внутрипузырном применении	У пациентов, получавших антрациклины, включая эпирубицин, описаны случаи развития вторичного лейкоза с прелейкемической фазой или без нее. Вторичный лейкоз чаще встречается при применении этих препаратов в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, вызывающими повреждение ДНК, лучевой терапией, а также у пациентов, получавших ранее интенсивную цитотоксическую терапию или при повышении дозы антрациклинов. Вторичные лейкозы могут иметь латентный период длительностью 1-3 года. Мукозит/стоматит обычно развивается вскоре после введения препарата и в тяжелых случаях в течение нескольких дней может привести к изъязвлению слизистой оболочки. Большинство пациентов восстанавливается от этих нежелательных явлений к третьей неделе терапии. При появлении первых признаков экстравазации эпирубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить. Точное соблюдение инструкций по применению препарата позволяет свести к минимуму риск развития флебита/тромбофлебита в месте инъекции. При внутрипузырном применении

136191

препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленная массивными опухолями мочевого пузыря).	препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленная массивными опухолями мочевого пузыря).
При применении эпирубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в крови. Такие мероприятия как гидратация, ощелачивание и профилактика с помощью аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.	При применении эпирубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в крови. Такие мероприятия как гидратация, ощелачивание и профилактика с помощью аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.
У пациентов с ослабленным на фоне цитотоксической терапии (в том числе эпирубицином) иммунитетом, применение живых или ослабленных вакцин может привести к серьезным инфекциям, в некоторых случаях с летальным исходом. Следует избегать применения живых вакцин у пациентов, получающих эпирубицин. Убитые или инактивированные вакцины применять допустимо, тем не менее, ответ на введение этих вакцин может быть снижен.	У пациентов с ослабленным на фоне цитотоксической терапии (в том числе эпирубицином) иммунитетом, применение живых или ослабленных вакцин может привести к серьезным инфекциям, в некоторых случаях с летальным исходом. Следует избегать применения живых вакцин у пациентов, получающих эпирубицин. Убитые или инактивированные вакцины применять допустимо, тем не менее, ответ на введение этих вакцин может быть снижен.
	Эмбриофетальная токсичность

	Эпирубицин может вызывать генотоксичность. Как мужчины, так и женщины во время терапии эпирубицином и в течение некоторого времени после нее должны использовать надежные методы контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). При необходимости и наличии возможности, пациентам, желающим иметь детей после окончания терапии эпирубицином, рекомендуется получить генетическую консультацию.
Мужчины и женщины, получающие терапию эпирубицином, должны использовать надежные методы контрацепции.	
При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (содержащим 1 % хлора). При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором бикарбоната натрия; если попал в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.	При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (содержащим 1 % хлора). При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором бикарбоната натрия; если попал в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.
После в/в капельного введения необходимо «промывание» вены. Если возможно, избегайте вены над суставами или в конечностях с нарушением венозного или лимфатического оттока. Экстравазация может происходить, не вызывая боли.	После в/в капельного введения необходимо «промывание» вены. Если возможно, избегайте вены над суставами или в конечностях с нарушением венозного или лимфатического оттока. Экстравазация может происходить, не

Гиперемия кожи лица, а также гиперемия кожи вдоль вены может свидетельствовать о чрезмерно быстром введении. Это может предшествовать флебиту или тромбофлебиту.	вызывая боли. Гиперемия кожи лица, а также гиперемия кожи вдоль вены может свидетельствовать о чрезмерно быстром введении. Это может предшествовать флебиту или тромбофлебиту.
Прием противорвотных препаратов может уменьшить тошноту и рвоту. Следует рассмотреть возможность применения противорвотных препаратов перед приемом эпирубицина, в особенности в случае приема других препаратов, которые могут вызвать тошноту или рвоту.	Прием противорвотных препаратов может уменьшить тошноту и рвоту. Следует рассмотреть возможность применения противорвотных препаратов перед приемом эпирубицина, в особенности в случае приема других препаратов, которые могут вызвать тошноту или рвоту.
Как и при применении других цитотоксических препаратов, при применении эпирубицина сообщалось о случаях развития тромбофлебитов и тромбоэмболических осложнений, в частности тромбоэмболии легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).	Как и при применении других цитотоксических препаратов, при применении эпирубицина сообщалось о случаях развития тромбофлебитов и тромбоэмболических осложнений, в частности тромбоэмболии легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).

Руководитель отдела регистрации С.А. Осипова

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер Инновации» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ Для документов МОСКВА

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000005 ФГБУ НЦЭСМП

136191