МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭПИРУБИЦИН

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: ЭПИРУБИЦИН

Международное непатентованное название: эпирубицин (epirubicin)

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения

Состав

В 1 мл концентрата содержится:

активное вещество: эпирубицина гидрохлорид – 2 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9 мг, раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М до pH 2,5 – 4,5, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор красно-оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик.

Код АТХ: L01DB03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эпирубицин – цитотоксический антрациклиновый антибиотик. Известно, что антрациклины нарушают различные биохимические процессы и биологические функции клеток эукариотов, но точные механизмы цитотоксического и/или антипролиферативного действия эпирубицина полностью не установлены.

Эпирубицин образует комплекс с ДНК посредством интеркаляции колец между парами нуклеотидных оснований и ингибирует синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и белков. Интеркаляция инициирует расщепление ДНК под действием топоизомеразы II,

что определяет цитотоксический эффект. Эпирубицин также ингибирует активность ДНК-хеликазы и благодаря этому предупреждает ферментативное разделение двуспиральной ДНК и нарушает репликацию и транскрипцию. Эпирубицин также принимает участие в реакциях окисления/восстановления, вызывая образование цитотоксических свободных радикалов. Полагают, что антипролиферативное и цитотоксическое действие эпирубицина является результатом этих и других возможных механизмов.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры эпирубицина носят линейный характер в диапазоне доз от 60 до 150 мг/м^2. Клиренс препарата из плазмы не зависит от длительности инфузии или схемы применения.

После внутривенного введения эпирубицин быстро и активно распределяется в тканях. Степень связывания эпирубицина с белками плазмы, в основном с альбумином, составляет около 77% и не зависит от концентрации препарата. Эпирубицин накапливается в эритроцитах; его концентрация в цельной крови примерно в два раза превышает таковую в плазме.

Эпирубицин быстро и активно метаболизируется в печени, а также в других органах и клетках, включая эритроциты. Установлены четыре основных пути метаболизма:

1) восстановление С-13 кето-группы с образованием 13(S)-дигидропроизводного – эпирубицинола;

2) конъюгирование неизмененного препарата и эпирубицинола с глюкуроновой кислотой;

3) отщепление аминосахарного компонента в результате гидролиза и образование агликонов доксорубицина и доксорубицинола;

4) отщепление аминосахарного компонента в результате окислительно-восстановительного процесса и образование агликонов 7-дезоксидоксорубицина и 7-дезоксидоксорубицинола.

Цитотоксическая активность эпирубицинола in vitro составляет 1/10 от таковой эпирубицина. Так как концентрации эпирубицинола в плазме ниже по сравнению с неизмененным препаратом, они вряд ли могут оказаться достаточными для проявления цитотоксического эффекта in vivo. Признаков выраженной активности или токсичности других метаболитов не выявлено.

Эпирубицин и его основные метаболиты выводятся преимущественно с желчью и, в меньшей степени, с мочой. При обследовании 1 пациента около 60% общей радиоактивной дозы обнаружили в кале (34%) и моче (27%). Полученные данные коррелируют с результатами обследования 3 пациентов с внепеченочной обструкцией

желчного протока и подкожным дренажом, у которых в течение 4 дней примерно 35% и 20% принятой дозы было обнаружено в виде эпирубицина и его основных метаболитов в желчи и моче соответственно.

Фармакокинетика в особых группах

Нарушение функции печени

Клиренс эпирубицина у больных с нарушением функции печени снижается.

Нарушение функции почек

У больных с сывороточным уровнем креатинина <5 мг/дл существенных изменений фармакокинетики эпирубицина или его основного метаболита - эпирубицинола не выявлено. При уровне сывороточного креатинина ≥5 мг/дл было отмечено снижение плазменного клиренса на 50 % . У больных, находящихся на диализе, фармакокинетика не изучалась.

Показания к применению

Эпирубицин эффективен при лечении следующих заболеваний:

- рак молочной железы;
- рак желудка и пищевода;
- рак поджелудочной железы;
- рак прямой кишки;
- немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого;
- рак яичников;
- переходно-клеточный рак мочевого пузыря;
- саркома мягких тканей и костей;
- рак головы и шеи;
- первичный гепатоцеллюлярный рак;
- неходжкинская лимфома;
- болезнь Ходжкина;
- гормонорезистентный рак предстательной железы;
- множественная миелома;
- острый лейкоз.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эпирубицину или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антрацендионам;
- беременность и период кормления грудью.

Внутривенное введение противопоказано при стойкой миелосупрессии, тяжелых нарушениях функции печени, тяжелой сердечной недостаточности и тяжелых аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, предшествующей терапии эпирубицином и/или другими антрациклинами и антрацендионами в предельных суммарных дозах.

Введение в мочевой пузырь противопоказано при инфекциях мочевыводящих путей, воспалении мочевого пузыря, гематурии, инвазивных опухолях с пенетрацией в стенку мочевого пузыря.

С осторожностью

Пациенты с факторами риска развития кардиотоксичности; пациенты, получавшие ранее интенсивную химиотерапию; пациенты с опухолевой инфильтрацией костного мозга, а также пациенты с нарушением функции печени и почек (может потребоваться снижение стартовых доз или увеличение интервалов между дозами); применение в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой или другой противоопухолевой терапией.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутрипузырно или внутриартериально.

Эпирубицин может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, в связи с чем, при выборе доз и режима введения препарата следует руководствоваться данными специальной литературы.

Внутривенное введение

В качестве монотерапии рекомендованная стандартная доза на цикл составляет 60-90 мг/м^2 каждые три-четыре недели. Общая доза препарата в расчете на цикл может вводиться как одномоментно, так и разделённой на несколько введений, в течение 2-3 дней подряд.

Если ЭПИРУБИЦИН применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами рекомендованная доза на цикл должна быть соответственно снижена. В отдельных случаях могут использоваться высокие дозы ЭПИРУБИЦИНА 90-120 мг/м^2 однократно с интервалом в 3-4 недели.

Повторные введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической).

Нарушение функции почек. У пациентов с выраженным нарушением функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови >5 мг/дл) следует применять более низкие дозы ЭПИРУБИЦИНА.

Нарушение функции печени:

– Если уровень билирубина в сыворотке крови составляет 1,2-3 мг/дл или значение АСТ в 2-4 раза превышает верхнюю границу нормы, вводимая доза ЭПИРУБИЦИНА должна быть снижена на 50% от рекомендованной.

– Если уровень билирубина в сыворотке крови превышает 3 мг/дл или значение АСТ более, чем в 4 раза превышает верхнюю границу нормы, то вводимая доза должна быть снижена на 75% от рекомендованной.

Другие специальные группы населения. Рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию, а также у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга. У пациентов пожилого возраста при проведении начальной терапии можно применять стандартные дозы и режимы.

Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации ЭПИРУБИЦИН рекомендуется вводить через трубку системы для внутривенной инфузии, во время инфузии 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 20 минут, в зависимости от дозы препарата и объема инфузионного раствора.

Введение в мочевой пузырь

Для **профилактики рецидива после трансуретральной резекции поверхностных опухолей** мочевого пузыря рекомендуется однократная инстилляция 80-100 мг сразу после трансуретральной резекции или проведение восьми еженедельных инстилляций по 50 мг эпирубицина (в 25-50 мл 0,9% раствора натрия хлорида), начиная через 2-7 дней после трансуретральной резекции. В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу следует снизить до 30 мг. Возможно проведение 4 еженедельных инстилляций по 50 мг и затем 11 ежемесячных инстилляций в той же дозе.

Инстилляцию эпирубицина проводят с помощью катетера, при этом препарат должен оставаться в мочевом пузыре в течение 1 ч. Для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря пациенту во время инстилляции следует поворачиваться с боку на бок. Во избежание чрезмерного разбавления препарата мочой, пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует воздержаться от приема жидкости в течение 12 часов до инстилляции. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Внутриартериальное введение

Больным с гепатоцеллюлярным раком препарат можно вводить в виде инфузии в главную печеночную артерию в дозе 60-90 мг/м^2 с интервалом от 3 недель до 3 месяцев или в дозе 40-60 мг/м^2 с интервалом в 4 недели.

Правила введения раствора

ЭПИРУБИЦИН вводят внутривенно струйно, вслед за введением 0,9% раствора натрия хлорида, предварительно следует убедиться, что игла правильно введена в вену. Этот метод максимально снижает риск попадания препарата из сосудов в ткани и обеспечивает возможность промывания вены 0,9% раствором натрия хлорида.

Побочное действие

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: проявлениями **ранней (острой)** кардиотоксичности эпирубицина являются в основном синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию), брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса. Эти эффекты не всегда являются прогностическим фактором развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, редко бывают клинически значимыми, и обычно не требуют отмены терапии препаратом. **Поздняя (отсроченная)** кардиотоксичность проявляется снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и/или симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН), такими как одышка, отек легких, ортостатический отек, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа. Также могут отмечаться подострые явления, такие как перикардит/миокардит. Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии является опасная для жизни ЗСН, которая представляет собой токсичность, ограничивающую кумулятивную дозу препарата.

Кроме того могут наблюдаться тромбоэмболические осложнения, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом), приливы жара к лицу.

Со стороны системы пищеварения: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, гиперпигментация слизистой оболочки ротовой полости, эзофагит, боли или ощущение жжения в области живота, эрозии желудка, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, диарея, колит; повышение уровней общего билирубина и трансаминаз в сыворотке крови.

Со стороны мочевыделительной системы: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения ЭПИРУБИЦИНА. Возможно появление гиперурикемии вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток.

Со стороны органов зрения: конъюнктивит, кератит.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция, сыпь, зуд, внезапные покраснения кожи, гиперпигментация кожи и ногтей, фоточувствительность, гиперчувствительность раздраженной кожи (анамнестическая реакция на облучение), крапивница.

Со стороны эндокринной системы: аменорея (по окончании терапии происходит восстановление овуляции, однако может наступить преждевременная менопауза); олигоспермия, азооспермия (в ряде случаев количество сперматозоидов восстанавливается до нормального уровня; это может произойти через несколько лет после окончания терапии).

Местные реакции. Нередко выявляется эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую производилась инфузия, затем может возникнуть местный флебит или тромбофлебит. Также может развиться флебосклероз, особенно, если ЭПИРУБИЦИН вводится повторно в небольшую вену. В случае попадания препарата в окружающие ткани могут возникать местная болезненность, тяжелое воспаление подкожной клетчатки и некроз тканей.

При внутриартериальном введении в дополнение к системной токсичности могут наблюдаться изъязвления желудка и двенадцатиперстной кишки (возможно за счет рефлюкса препарата в желудочную артерию) и сужение желчевыводящих путей вследствие вызванного препаратом склерозирующего холангита, а также распространенный некроз перфузируемой ткани.

Внутрипузырное применение эпирубицина может привести к появлению симптомов химического цистита (дизурия, полиурия, ноктурия, болезненное мочеиспускание, гематурия, дискомфорт в области мочевого пузыря, некроз стенки мочевого пузыря) и констрикции мочевого пузыря.

Прочие: недомогание, астения, лихорадка, озноб, присоединение вторичных инфекций, анафилаксия, дегидратация, развитие острого лимфолейкоза или миелолейкоза.

Передозировка

Острая передозировка эпирубицина может привести к тяжелой миелосупрессии (преимущественно к лейкопении и тромбоцитопении), к токсическим эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном мукозит), вызвать острые осложнения

со стороны сердца. Антидот к эпирубицину не известен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эпирубицин, в основном, применяют в комбинации с другими цитотоксическими средствами. В связи с этим возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта. При применении эпирубицина в комбинации с другими потенциально кардиотоксическими химиотерапевтическими средствами, а также с сердечно-сосудистыми препаратами (например, блокаторами кальциевых каналов) необходимо контролировать функцию сердца.

Эпирубицин активно метаболизируется в печени. Изменения функции печени, вызванные сопутствующей терапией, могут отразиться на метаболизме, фармакокинетике, терапевтической эффективности и/или токсичности эпирубицина.

Циметидин вызывает увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) эпирубицина на 50%, поэтому его следует отменить до начала лечения эпирубицином.

Введение паклитаксела до эпирубицина может привести к увеличению плазменных концентраций неизмененного эпирубицина и его метаболитов. При применении таксанов (паклитаксела или доцетаксела) после эпирубицина изменений в фармакокинетике эпирубицина не наблюдалось.

Эпирубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта со щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу эпирубицина. Из-за химической несовместимости эпирубицин нельзя смешивать с гепарином (при смешивании образуется осадок).

Особые указания

ЭПИРУБИЦИН следует применять только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитотоксических препаратов.

До начала лечения пациент должен восстановиться от острых токсических эффектов предыдущей цитотоксической терапии (таких как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и системные инфекции).

При применении высоких доз ЭПИРУБИЦИНА (≥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, больные, получающие эпирубицин в высоких дозах, должны находиться под тщательным наблюдением.

При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности – ранней (т. е. острой) или поздней (отсроченной). Отсроченная кардиотоксичность обычно развивается на поздних стадиях курса терапии или в течение 2-3 месяцев после ее прекращения, однако, возможно развитие более отсроченных побочных эффектов (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии).

До начала и во время терапии препаратом необходимо контролировать функцию сердца, чтобы свести к минимуму риск его тяжелого поражения. Для этого следует регулярно определять фракцию выброса левого желудочка и немедленно прекратить лечение при появлении первых признаков ухудшения функции сердца. К адекватным методам количественного анализа функции сердца (измерения фракции выброса) относятся радиоизотопная ангиография (MUGA) и эхокардиография. До начала лечения рекомендуется оценить функцию сердца с помощью ЭКГ, радиоизотопного исследования или эхокардиографии, особенно у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (явное или скрытое заболевание сердечно-сосудистой системы, предшествующую или сопутствующую лучевую терапию в области средостения/перикарда, предшествующую терапию с применением других антрациклинов или антрацендионов и сопутствующую терапию препаратами, снижающими сократительную способность сердца). Фракцию выброса левого желудочка следует измерять в динамике, особенно при увеличении кумулятивных доз антрациклина. При этом целесообразно постоянно использовать один и тот же метод.

Риск развития застойной сердечной недостаточности 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 кардиотоксичность может развиться и при применении более низких кумулятивных доз эпирубицина независимо от наличия факторов риска.

В процессе лечения ЭПИРУБИЦИНОМ, особенно при применении высоких доз, необходимо проводить оценку гематологических показателей до и во время каждого цикла терапии, включая определение содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови, печеночных функциональных тестов (в частности уровень билирубина и АСТ) и сывороточного уровня креатинина (больным с уровнем креатинина более 5 мг/дл необходимо снизить дозу ЭПИРУБИЦИНА).

У больных, 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 антрациклины в высоких дозах. Вторичные лейкозы могут иметь латентный период длительностью 1-3 года.

При появлении первых признаков экстравазации ЭПИРУБИЦИНА (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить, а затем возобновить инфузию в другую вену до введения полной дозы. Местно провести мероприятия по устранению последствий экстравазации. Целесообразно использовать пакеты со льдом.

При применении ЭПИРУБИЦИНА вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина. 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 введении ЭПИРУБИЦИНА в мочевой пузырь особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленной массивными опухолями мочевого пузыря).

Мужчины и женщины, получающие терапию ЭПИРУБИЦИНОМ, должны использовать надежные методы контрацепции.

При работе с ЭПИРУБИЦИНОМ 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.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл, 100 мг/50 мл (2 мг/мл). По 5 мл во флаконы из трубки стеклянной или по 5 мл, по 25 мл или по 50 мл во флаконы из стекла, укупоренные пробками резиновыми с алюминиевыми колпачками.

По 10 флаконов по 5 мл или по 1 флакону по 5 мл, по 25 мл или по 50 мл вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Отпуск из аптек

По рецепту.

Производитель:

ПАО «ФАРМСТАНДАРТ-БИОЛЕК».

61070, Украина, г. Харьков, Померки

тел. (057) 700 34 65.

www.biolik.com.ua

Организация, принимающая претензии:

ОАО «Фармстандарт».

141700, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5 «Б»

тел./факс (495) 970-00-30/32.

www.pharmstd.ru

Представитель
ОАО «Фармстандарт» С.В. Барыкин