МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Эпирубицин-Эбеве

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015975/01-090215
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Эпирубицин-Эбеве.

Международное непатентованное название: эпирубицин.

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

Состав

1 мл концентрата содержит: *действующее вещество:* эпирубицина гидрохлорид 2,00 мг; *вспомогательные вещества:* натрия хлорид 9,00 мг; хлористоводородная кислота разведенная 0,15 мг; вода для инъекций 993,85 мг.

Описание: прозрачный раствор красного цвета, свободный от посторонних частиц. При хранении лекарственный препарат может приобретать гелеобразную консистенцию.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик.

Код АТХ: L01DB03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эпирубицин представляет собой противоопухолевое средство из группы синтетических антрациклиновых антибиотиков. Антрациклины нарушают различные биохимические процессы и биологические функции в клетках эукаритов, в том числе, предполагается ведущая роль следующих механизмов:

- на молекулярном уровне эпирубицин способен образовывать комплекс

- на молекулярном уровне эпирубицин способен образовывать комплекс с ДНК посредством встройки (интеркаляции) между парами нуклеотидных оснований, что приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и белков;
- интеркаляция в ДНК инициирует расщепление ДНК под действием топоизомеразы II, что приводит к серьезным нарушениям в третичной структуре ДНК;
- эпирубицин ингибирует активность ДНК-хеликазы, что предупреждает ферментативное разделение двуспиральной ДНК и нарушает репликацию и транскрипцию;
- эпирубицин принимает участие в реакциях окисления/восстановления с образованием высокоактивных цитотоксических свободных радикалов. Однако у эпирубицина в меньшей степени, чем у доксорубицина, выражена системная (общая) и кардиотоксичность.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры эпирубицина носят линейный характер в диапазоне доз от 60 до 150 мг/м^2. Клиренс препарата из плазмы крови не зависит от длительности инфузии или схемы применения. Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) - 77 %.

После внутривенного введения быстро распределяется в тканях, накапливается в эритроцитах (концентрация препарата в цельной крови примерно в два раза выше, чем в плазме). Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

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 (13-оксиэпирубицина). Цитотоксическая активность эпирубицинола *in vitro* составляет 1/10 от активности эпирубицина. Так как концентрации этого метаболита в

плазме крови ниже, чем неизмененного эпирубицина, они едва ли могут оказаться достаточными для проявления цитотоксического эффекта *in vivo*.

2. Конъюгирование неизмененного препарата и эпирубицинола с глюкуроновой кислотой. 4'-*O*-глюкуронирование является основным отличием эпирубицина от доксорубицина и может быть причиной более быстрого выведения эпирубицина и, следовательно, его меньшей токсичности.
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.

Эпирубицин и его основные метаболиты выводятся преимущественно через кишечник (с желчью) и, в меньшей степени, почками. Выведение препарата из организма носит трехфазный характер с медленной конечной фазой длительностью от 30 до 40 ч. Через 72 ч приблизительно 43 % препарата определяется в желчи и, приблизительно, 16 % в моче.

При обследовании 1 пациента около 60 % общей радиоактивной дозы выводилось через кишечник (34 %) и почки (27 %). Полученные данные коррелируют с результатами обследования 3 пациентов с внепеченочной обструкцией желчного протока и подкожным дренажем, у которых в течение 4 дней примерно 35 % и 20 % полученной дозы было обнаружено в виде эпирубицина и его основных метаболитов в желчи и моче соответственно.

Фармакокинетика в особых группах:

Печеночная недостаточность: клиренс эпирубицина у пациентов с нарушением функции печени снижается.

Почечная недостаточность: у пациентов с концентрацией креатинина в плазме крови <5 мг/дл существенных изменений фармакокинетики эпирубицина (и эпирубицинола) не выявлено. При концентрации креатинина

в плазме крови ≥5 мг/дл в некоторых случаях было отмечено снижение плазменного клиренса препарата на 50 %. Фармакокинетика эпирубицина у пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучалась.

Показания к применению

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эпирубицину, другим компонентам препарата, к другим антрациклинам или антрацендионам;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- внутривенное введение противопоказано при: выраженной миелосупрессии, тяжелой печеночной недостаточности, тяжелой сердечной недостаточности и тяжелых аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, предшествующей терапии другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах, нестабильной стенокардии, кардиомиопатии, острых системных инфекциях;
- введение в мочевой пузырь противопоказано при: инвазивных опухолях с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, инфекциях мочевыводящих путей, воспалении мочевого пузыря, гематурии, обтурационных заболеваниях мочевыводящих путей, невозможности провести катеризацию.

С осторожностью

Факторы риска развития кардиотоксичности, ранее проведенная интенсивная химиотерапия, опухолевая инфильтрация костного мозга, нарушения 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 терапией или другими видами противоопухолевой терапии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Эпирубицин-Эбеве во время беременности может вызывать серьезные пороки развития плода, поэтому применение препарата Эпирубицин-Эбеве противопоказано в период беременности.

Эпирубицин способен индуцировать процесс повреждения хромосом сперматозоидов. Мужчины, получающие терапию эпирубицином, должны пользоваться эффективными методами контрацепции. В связи с вероятностью необратимого токсического влияния на репродуктивную систему при наличии возможности и желания следует воспользоваться криоконсервацией семенной жидкости.

Женщин репродуктивного возраста следует информировать о возможном негативном влиянии эпирубицина на плод. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Эпирубицин-Эбеве. Если во время лечения препаратом Эпирубицин-Эбеве наступила беременность, необходимо проконсультироваться со специалистами касательно риска неблагоприятного воздействия эпирубицина на плод.

Пациентам, получавшим терапию эпирубицином и планирующим завести ребенка, рекомендуется получить консультацию генетика.

Препарат Эпирубицин-Эбеве также может приводить к аменорее или преждевременной менопаузе.

Неизвестно, проникает ли эпирубицин в грудное молоко. Так как многие препараты, включая другие антрациклины, способны проникать в грудное

молоко, в связи с потенциальным риском развития серьезных нежелательных явлений у новорожденного в период лечения препаратом Эпирубицин-Эбеве грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутриартериально и внутрипузырно.

Восстановленный раствор препарата рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Препарат Эпирубицин-Эбеве может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Внутривенное введение (в/в)

В монотерапии рекомендованная стандартная доза на цикл для взрослых составляет 60-90 мг/м^2 каждые три-четыре недели.

Если препарат Эпирубицин-Эбеве применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, рекомендованная доза на цикл должна быть соответственно снижена, однако, в некоторых случаях, при применении комбинированной терапии используют высокую начальную дозу препарата (до 120 мг/м^2). Как правило, в этом случае ее следует вводить в первый день цикла, каждые 3-4 недели.

Общая доза препарата в расчете на цикл может вводиться как одномоментно, так и разделенной на несколько введений, в течение 2-3 дней подряд.

Препарат Эпирубицин-Эбеве рекомендуется вводить одновременно с инфузией 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы в общий просвет венозного катетера, удостоверившись, что игла/катетер должным образом установлена в вену. Этот способ позволяет снизить риск развития экстравазации препарата и позволяет обеспечить промывание вены физиологическим раствором после введения препарата. Экстравазация эпирубицина может привести к серьезным повреждениям близлежащих тканей, вплоть до их некроза. Не рекомендуется вводить препарат

Эпирубицин-Эбеве путем внутривенной инъекции. Введение препарата в малые сосуды или повторные введения в одну и ту же вену могут вызвать развитие флебосклероза.

Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 20 минут в зависимости от дозы препарата и объема инфузионного раствора.

Повторные введения препарата возможны только после исчезновения всех проявлений токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической).

В отдельных случаях могут использоваться высокие дозы препарата Эпирубицин-Эбеве:

Рак легких

- *Мелкоклеточный рак легких (ранее нелеченный)*: 120 мг/м^2 в первый день цикла, каждые 3 недели.
- *Немелкоклеточный рак легкого (ранее нелеченный плоскоклеточный, крупноклеточный рак или аденокарцинома)*: 135 мг/м^2 в первый день цикла или 45 мг/м^2 в дни 1, 2 и 3, каждые 3 недели.

Рак молочной железы (РМЖ)

При проведении адъювантной терапии РМЖ с поражением лимфатических узлов (N+) рекомендуемая доза эпирубицина в составе комбинированной терапии составляет от 100 мг/м^2 (в первый день цикла) до 120 мг/м^2 (разделенная на две дозы, вводимые в первый и на 8 дни цикла). Для получения более подробной информации о комбинированной терапии РМЖ см. соответствующие схемы.

Особые категории пациентов:

Нарушение функции почек

У пациентов с выраженным нарушением функции почек (концентрация креатинина в плазме крови >5 мг/дл) следует применять более низкие дозы препарата Эпирубицин-Эбеве.

Нарушение функции печени

Так как выведение эпирубицина из организма в основном осуществляется

через гепатобилиарную систему, во избежание повышения риска и выраженности токсических явлений, у пациентов с печеночной недостаточностью следует использовать сниженные дозы препарата:

- при концентрации общего билирубина в плазме крови в пределах 1,4-3 мг/дл или концентрации АСТ, в 2-4 раза превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), вводимая доза препарата Эпирубицин-Эбеве должна быть снижена на 50 % от рекомендованной.
- при тяжелой печеночной недостаточности (концентрация общего билирубина в плазме крови >3 мг/дл или концентрации АСТ более 4 ВГН) доза препарата Эпирубицин-Эбеве должна быть снижена на 75 % от рекомендованной.

Коррекция дозы на фоне токсичности препарата

При развитии на фоне терапии препаратом явлений гематологической и негематологической токсичности, а именно: при снижении числа тромбоцитов <50000/мм^3, абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) <250/мм^3, появлении нейтропенической лихорадки или развитии явлений негематологической токсичности 3 или 4 степени тяжести, в первый день следующего цикла цитотоксической терапии дозу эпирубицина следует уменьшить до 75 %. Последующий курс химиотерапии следует отложить до восстановления числа тромбоцитов ≥100000/мм^3, АЧН ≥1500 мм/м^3 и уменьшения проявлений негематологической токсичности до ≤1 степени.

Нарушение функции костного мозга

Рекомендуется назначение более низких доз препарата (75-90 мг/м^2) или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию, а также у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга.

У пациентов, получающих эпирубицин в два приема (в первый и на 8 день терапии), в случае снижения числа тромбоцитов после первого введения до 75000-100000/мм^3 и/или АЧН 1000-1499/мм^3, дозу препарата на 8 день следует уменьшить до 75 %. Если число тромбоцитов к 8 дню цикла

составляет <75000/мм^3 и/или АЧН <1000/мм^3, или отмечены явления негематологической токсичности 3 или 4 степени введение дозы на 8 день терапии следует пропустить.

У пациентов пожилого возраста при проведении начальной терапии коррекции дозы и режима дозирования не требуется.

Введение в мочевой пузырь

Внутрипузырное введение эпирубицина противопоказано при опухолях, прорастающих в стенку мочевого пузыря (мышечный слой). В этих случаях предпочтение следует отдать хирургическому и системным методам лечения.

Препарат Эпирубицин-Эбеве вводится в мочевой пузырь с помощью катетера, при этом препарат должен оставаться внутри пузыря в течение 1 ч. Пациент должен быть предупрежден о том, что ему следует воздержаться от приема жидкости в течение 12 ч до инстилляции. Для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую оболочку мочевого пузыря пациенту (после инстилляции) следует поворачиваться с боку на бок. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

При появлении симптомов местного токсического действия (химический цистит) дозу эпирубицина следует снизить до 30 мг.

Поверхностные опухоли мочевого пузыря

Для терапии **поверхностных опухолей мочевого пузыря** рекомендуется проведение однократной инстилляции 80-100 мг сразу после трансуретральной резекции (ТУР) или восьми еженедельных инстилляций по 50 мг эпирубицина (в 25-50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида), начиная с 2-7 дня после ТУР.

При лечении **рака мочевого пузыря *in situ*,** в зависимости от индивидуальной переносимости, доза препарата может быть увеличена до 80 мг.

Для **профилактики рецидива после трансуретральной резекции поверхностных опухолей** рекомендуется выполнение четырех еженедельных инстилляций по 50 мг с последующим выполнением

11 ежемесячных инстилляций в той же дозе.

Внутриартериальное введение

Пациентам с гепатоцеллюлярным раком для обеспечения интенсивного воздействия на опухоль при одновременном уменьшении общего токсического действия препарат Эпирубицин-Эбеве может быть введен внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 60-90 мг/м^2 с интервалом от 3 недель до 3 месяцев или в дозах 40-60 мг/м^2 с интервалом в 4 недели.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания

часто: инфекции;

частота неизвестна: септический шок, сепсис, пневмония.

Со стороны органов кроветворения

очень часто: угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, нейтропения и гранулоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения). Цитопения обычно достигает наиболее низкого значения через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается на 21 день.

нечасто: тромбоцитопения;

частота неизвестна: кровотечения, тканевая гипоксия как результат миелосупрессии.

Со стороны центральной и периферической нервной системы

редко: головокружение.

Со стороны органов чувств

частота неизвестна: конъюнктивит, кератит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

часто: «приливы» крови к лицу;

нечасто: флебит, тромбофлебит;

редко: **ранняя (острая)** кардиотоксичность эпирубицина проявляется в основном синусовой тахикардией и/или аномалиями на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T). Также могут отмечаться тахиаритмии, включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию, а также брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса. Возникновение этих явлений не всегда является прогностическим фактором последующего развития отсроченной кардиотоксичности, они редко бывают клинически значимыми и обычно не требуют отмены терапии эпирубицином. **Поздняя (отсроченная)** кардиотоксичность развивается обычно на позднем этапе курса терапии эпирубицином или в течение 2-3 месяцев после ее окончания, также были отмечены и более поздние проявления (спустя несколько месяцев или лет после окончания терапии). 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, плевральный выпот, 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 суммарную (кумулятивную) дозу препарата.

частота неизвестна: шок, тромбоэмболия, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).

Со стороны пищеварительной системы

часто: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, мукозит, эзофагит, диарея;

редко: повышение концентрации общего билирубина и активности

«печеночных» трансаминаз в плазме крови;

частота неизвестна: гиперпигментация, эрозии или изъязвления, слизистой оболочки полости рта, боль и кровотечения из полости рта, ротовые кровотечения, боль или ощущение жжения в области живота, эрозии слизистой оболочки желудка, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, колит.

Со стороны мочеполовой системы

очень часто: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения эпирубицина;

редко: аменорея (после окончания терапии, как правило, происходит восстановление овуляции, однако может наступить преждевременная менопауза), азооспермия (в ряде случаев количество сперматозоидов восстанавливается до нормального уровня; это может произойти через несколько лет после окончания терапии).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

очень часто: алопеция;

редко: крапивница;

частота неизвестна: сыпь, зуд, покраснение кожных покровов, эритема, гиперпигментация кожи и ногтей, фоточувствительность и гиперчувствительность облученных участков кожи (анамнестическая реакция на облучение), прочие изменения кожных покровов.

Местные реакции

При внутривенном введении

часто: эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую производилась инфузия, местный флебит или тромбофлебит, флебосклероз (чаще при повторных введениях в вены небольшого диаметра). При попадании препарата в окружающие ткани - болезненность, выраженный целлюлит и некроз окружающих тканей.

При внутриартериальном введении

часто: в дополнение к системной токсичности могут наблюдаться язвы

желудка и двенадцатиперстной кишки (вероятно, за счет рефлюкса препарата в желудочную артерию); сужение желчных протоков вследствие вызванного препаратом склерозирующего холангита, а также распространенный некроз перфузируемой ткани.

При введении в мочевой пузырь

часто: развитие химического цистита (дизурия, полиурия, никтурия, болезненное мочеиспускание, гематурия, дискомфорт в области мочевого пузыря), некроз стенок и констрикция мочевого пузыря, геморрагический цистит.

Прочие

часто: присоединение вторичных инфекций;

редко: гиперурикемия (вследствие массивного лизиса опухолевых клеток), общее недомогание, астения, лихорадка, озноб, анафилаксия, дегидратация, развитие вторичного острого лимфолейкоза или миелолейкоза.

Передозировка

Симптомы: выраженная миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (преимущественно мукозиты), а также острые осложнения со стороны сердца.

Лечение: проводится симптоматическая терапия. Антидот к эпирубицину не известен. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Эпирубицин может усиливать токсичность других противоопухолевых средств, особенно миелотоксичность и токсическое воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Возможность выраженного угнетения кроветворения также следует учитывать у пациентов, получавших другие препараты, способные оказывать миелосупрессивное действие (например, сульфониламиды, хлорамфеникол, дифенилгидантоин (фенитоин), дериваты амидопирина, антиретровирусные агенты).

При применении эпирубицина в составе комбинированной химиотерапии в сочетании с другими потенциально кардиотоксичными препаратами, особенно с длительным периодом полувыведения, таких как трастузумаб, а также при совместном применении с другими кардиоактивными препаратами (например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов), необходимо осуществлять мониторинг сердечной деятельности в течение всего периода лечения.

У пациентов, получающих сочетание трастузумаба и антрациклинов (включая эпирубицин), было описано развитие сердечной недостаточности (II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA)), включая смертельные случаи. Не рекомендуется совместное использование антрациклинов и трастузумаба вне рамок хорошо контролируемых клинических исследований.

Циметидин увеличивает площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) эпирубицина на 50 %, поэтому на время проведения терапии эпирубицином его следует отменить.

Эпирубицин нельзя смешивать с другими препаратами, с щелочными растворами (возможен гидролиз эпирубицина), с гепарином (образуется осадок).

Паклитаксел, введенный перед применением эпирубицина, может увеличивать концентрацию эпирубицина и его метаболитов в плазме крови. Паклитаксел или доцетаксел не влияют на фармакокинетические параметры эпирубицина, если эпирубицин введен перед применением таксанов. Однако, одно исследование показало, что если доцетаксел вводится сразу после применения эпирубицина, возможно увеличение концентрации эпирубицина и его метаболитов в плазме крови. При необходимости комбинированного лечения рекомендуется применять эпирубицин за 24 ч до таксанов.

Дексверапамил может изменять фармакокинетику эпирубицина, и, возможно, усиливать угнетение функции костного мозга.

При комбинированном применении с интерфероном-α2b может уменьшаться

период полувыведения эпирубицина в терминальной фазе и общий клиренс эпирубицина.

Имеются ограниченные данные об одновременном применении эпирубицина и лучевой тарепии. Вероятно, применение эпирубицина может повысить чувствительность тканей к цитотоксическому эффекту лучевой терапии. Применение эпирубицина после проведения лучевой терапии может индуцировать воспалительные реакции, вызванные лучевой терапией.

Хинины могут ускорять распределение эпирубицина из крови в ткани, а также влиять на распределение эпирубицина в эритроцитах.

При одновременном применении антрациклинов с дексразоксаном увеличивается степень миелосупрессии.

Особые указания

Лечение препаратом Эпирубицин-Эбеве должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов.

До начала лечения у пациента должны разрешиться острые токсические эффекты предыдущей цитотоксической терапии (такие как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и генерализованные инфекции).

При применении высоких доз эпирубицина (>90 мг/м^2 каждые 3-4 недели) нежелательные явления в целом сходны с таковыми при применении стандартных доз (<90 мг/м^2 каждые 3-4 недели), однако степень выраженности нейтропении и стоматита/мукозита может быть выше. Из-за возможных осложнений в результате миелосупрессии, пациенты, получающие высокие дозы эпирубицина, должны находиться под тщательным наблюдением.

Сердце

Для снижения риска выраженной кардиотоксичности рекомендуется до начала и во время терапии препаратом Эпирубицин-Эбеве проводить регулярный мониторинг функции сердца, включая оценку ФВЛЖ по данным эхокардиографии (Эхо-КГ) или многоканальной радиоизотопной

ангиографии (МКРА), а также ЭКГ-мониторинг, особенно у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (заболевания сердечно-сосудистой системы, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия в области средостения/перикарда, прием других кардиотоксичных препаратов, см. также «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). ФВЛЖ следует измерять в динамике, особенно при увеличении кумулятивных доз антрациклинов, целесообразно использовать один и тот же метод оценки ФВЛЖ. Ранний клинический диагноз сердечной недостаточности, обусловленной применением препарата, очень важен для успешного лечения. Острая (ранняя) кардиотоксичность в большинстве случаев носит транзиторный (обратимый) характер, и обычно ее не рассматривают как показание к отмене терапии препаратом Эпирубицин-Эбеве. Симптомами являются синусовая тахикардия и/или неспецифические изменения на ЭКГ волн ST-T. Также имеются сообщения о возникновении тахиаритмии, желудочковой тахикардии, брадикардии (снижение частоты сердечных сокращений), атриовентрикулярной блокады, блокады ножек пучка Гиса. Эти эффекты обычно не приводят к возникновению отсроченной кардиотоксичности.

Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность зависит от суммарной дозы, в связи с чем рекомендованную кумулятивную дозу эпирубицина (900мг/м^2) можно превышать лишь в исключительных случаях. К факторам риска кардиотоксичности относятся: заболевания сердечно-сосудистой системы (в активной стадии или скрытые), предшествующая или сопутствующая лучевая терапия на область средостения/перикардиальную область, ранее проводившаяся терапия другими антрациклинами или антраценедионами, а также одновременное назначение других препаратов, которые подавляют сократительную функцию миокарда. Вызванная эпирубицином кардиотоксичность развивается преимущественно на фоне лечения или в течение двух месяцев после его окончания, однако могут возникать отсроченные побочные эффекты (через несколько месяцев или даже лет

после окончания терапии). Симптомами поздней кардиотоксичности являются снижение сократительной способности миокарда левого желудочка и/или симптомы застойной сердечной недостаточности, такие как одышка, отек легких, ортостатический отек, кардио- и гепатомегалия, олигоурия, асцит, плевральный выпот, ритм галопа. Также могут отмечаться подострые явления, такие как перикардит/миокардит. Для предотвращения развития кардиотоксичности рекомендуется регулярно проводить инструментальное исследование сердца (эхокардиографию, позитронно-эмиссионную томографию и т.п.).

Пациенты, которые ранее получали антрациклины, также находятся в группе повышенного риска при терапии трастузумабом, хотя риск ниже, чем при совместном их использовании. В связи с длительным периодом выведения ($T_{1/2}$ трастузумаба составляет 4-5 недель, трастузумаб может сохраняться в кровотоке в течение 20-27 недель), пациенты, ранее получавшие данный препарат, также находятся в группе повышенного риска развития кардиотоксичности. По возможности следует избегать применения эпирубицина у таких пациентов в течение хотя бы 27 недель после прекращения терапии трастузумабом.

При обнаружении признаков поздней кардиотоксичности лечение препаратом Эпирубицин-Эбеве немедленно прекращают.

Гематологическая токсичность

Как и другие цитотоксические агенты, эпирубицин может вызывать миелосупрессию. В процессе лечения препаратом Эпирубицин-Эбеве, особенно при применении высоких доз, до и во время каждого цикла терапии необходимо проводить оценку гематологических показателей (подсчет лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови) и лейкоцитарной формулы. Лейкопения и нейтропения носят дозозависимый характер и достигают наиболее низкого значения (надира) в среднем через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается к 21 дню. Возможно также развитие тромбоцитопении и

анемии. Клинически это может проявляться лихорадкой, инфекцией, сепсисом/септицемией, септическим шоком, геморрагиями, тканевой гипоксией и смертью.

У пациентов, получающих антрациклины, включая эпирубицин, возможно развитие вторичного лейкоза. Вторичные лейкозы могут развиваться через 1-3 года после терапии, с прелейкемической фазой или без нее. Это осложнение терапии антрациклинами наиболее часто встречается у пациентов, получавших лечение в комбинации с другими ДНК-повреждающими препаратами, лучевой терапией, предварительной терапией цитотоксическими препаратами, а также при применении высоких доз антрациклинов.

Желудочно-кишечный тракт и печень

Эпирубицин может вызывать тошноту и рвоту. Мукозит и стоматит часто являются ранними побочными эффектами терапии и при тяжелом течении за несколько дней могут привести к изъязвлению слизистых оболочек. У большинства пациентов это нежелательное явление проходит к третьей неделе от начала цикла.

Поскольку эпирубицин выводится преимущественно печенью, до начала терапии необходимо оценить функцию печени, в дальнейшем рекомендуется проводить регулярный мониторинг активности «печеночных» трансаминаз и концентрации общего билирубина в плазме крови.

Почки

Перед началом терапии следует оценить плазменную концентрацию креатинина и в дальнейшем регулярно оценивать её во время терапии. При концентрации креатинина >5 мг/дл требуется коррекция дозы.

Синдром лизиса опухоли

При применении препарата Эпирубицин-Эбеве вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем во время терапии рекомендуется регулярно определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в плазме крови. Адекватная

гидратация, поддержание щелочного pH мочи и профилактическое назначение аллопуринола позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.

Реакции в месте введения и экстравазация препарата

Следствием введения препарата в мелкий сосуд или при повторных введениях препарата в один и тот же сосуд может стать развитие флебосклероза (см. также «Способ применения и дозы»).

Экстравазация препарата может привести к развитию тяжелых местных осложнений (вплоть до некроза прилежащих тканей). При появлении первых признаков экстравазации эпирубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить. Местно провести мероприятия по устранению последствий экстравазации (может оказаться полезным введение дексразоксана). Целесообразно охладить место инъекции, используя пакеты со льдом (в течение 24 ч). Оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену. Рекомендуется регулярно осматривать поврежденную конечность в течение 2-3 месяцев, поскольку некроз ткани может развиться в течение нескольких недель. При необходимости следует получить консультацию хирурга.

Вакцинация

Поскольку Эпирубицин-Эбеве обладает иммуносупрессивными свойствами, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами, так как возможно развитие суперинфекции. Допускается введение инактивированных или убитых вакцин, однако ответ на введение таких вакцин может быть снижен.

Репродуктивная токсичность

Мужчины и женщины, получающие терапию препаратом Эпирубицин-Эбеве, должны применять надежные методы контрацепции. Пациентам, получившим терапию эпирубицином и планирующим завести ребенка, рекомендуется получить консультацию генетика (см. также раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Хранение препарата и меры предосторожности

При хранении препарата в холодильнике (при температуре 2-8 °С) концентрат для приготовления раствора для внутривенного, внутриартериального и внутрипузырного введения может приобретать гелеобразную консистенцию. В этом случае перед применением препарат необходимо выдержать при температуре 15-25 °С в течение 2-4 ч до исчезновения гелеобразной структуры.

При работе с препаратом Эпирубицин-Эбеве необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами:

- осуществлять работу с препаратом должен специально обученный персонал; при работе с препаратом следует использовать средства индивидуальной защиты (защитные очки, халат, маску, перчатки); приготовление раствора следует осуществлять в специально отведенном для этого месте;
- беременные не должны контактировать с препаратом;
- 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; при попадании в глаза - оттянуть веки и промывать глаз(-а) большим количеством воды в течение не менее 15 мин;
- после окончания работы с препаратом следует снять перчатки и вымыть руки.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом Эпирубицин-Эбеве необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для внутривенного, внутриартериального и внутрипузырного введения препарата Эпирубицин-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения, 2 мг/мл

По 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл, 100 мг/50 мл в бесцветные стеклянные флаконы.

По 1 флакону в картонной пачке с прилагаемой инструкцией по применению.

Условия хранения

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

При хранении препарат может приобретать гелеобразную консистенцию. В этом случае перед применением препарат необходимо выдержать при температуре 15-25 °С в течение 2-4 часов до исчезновения гелеобразной консистенции.

Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Мондзеештрассе 11, А-4866, Унтерах, Австрия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.72, корп.3;

тел.: +7 (495) 660-75-09, факс: +7 (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Е

Стр. 22 из 22