МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭПИСИНДАН (EPISINDAN)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Эписиндан

Международное непатентованное название: эпирубицин (epirubicin)

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

Состав

1 флакон, содержащий 10 мг действующего вещества, содержит:

активное вещество: эпирубицина гидрохлорид 10 мг;

вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат 2 мг, лактоза безводная 50 мг (в виде лактозы моногидрата 52,63 мг).

1 флакон, содержащий 50 мг действующего вещества, содержит:

активное вещество: эпирубицина гидрохлорид 50 мг;

вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат 10 мг, лактоза безводная 250 мг (в виде лактозы моногидрата 263,15 мг).

Описание

Пористая масса 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

После внутривенного введения эпирубицин быстро распределяется в тканях, на что указывает очень короткий период полувыведения. При этом эпирубицин не проникает через гематоэнцефалический барьер в определяемых количествах.

Эпирубицин подвергается интенсивному метаболизму, главным образом в печени. Основными идентифицированными метаболитами являются эпирубицинол (13-OH эпирубицин), который обладает определенной степенью противоопухолевой активности, и глюкурониды эпирубицина и эпирубицинола. 4'-0-глюкуронирование отличает эпирубицин от доксорубицина и может обуславливать его меньшую токсичность.

У пациентов с нормальной функцией печени и почек концентрации эпирубицина в плазме после внутривенного введения (60-150 мг/м^2) снижаются три-экспоненциальным образом с медленной конечной фазой длительностью от 30 до 40 часов. Конечный период полувыведения эпирубицинола подобен таковому у эпирубицина. Эпирубицин выводится главным образом через печень: около 38% введенной дозы обнаруживается в течение 24 часов в желчи в форме эпирубицина (около 19%), эпирубицинола и других метаболитов. Только 9-12% дозы выводится почками, также в виде неизмененного препарата и метаболитов. Через 72 приблизительно 43% препарата определяется в желчи и приблизительно 16% в моче.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эпирубицину или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антрацендионам.

Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст до 18 лет.

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, в полость мочевого пузыря или внутриартериально.

Эписиндан 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 для взрослых составляет 60-90 мг/м^2 каждые три-четыре недели. Общая доза препарата в расчете на цикл может вводиться как одномоментно, так и разделенной на несколько введений, в течение 2-3 дней подряд.

Общая курсовая доза не должна превышать 900 мг/м^2 поверхности тела.

Приготовление раствора

Лиофилизат можно разбавлять 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций или водой для инъекций до концентрации 2 мг/мл (5 мл растворителя для флакона 10 мг и 25 мл для флакона 50 мг).

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 (концентрация креатинина в сыворотке крови > 5 мг/дл) следует применять более низкие дозы Эписиндана.

Нарушение функции печени:

- Если концентрация билирубина в сыворотке крови составляет 1,2-3 мг/дл или значение аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2-4 раза превышает верхнюю границу нормы, вводимая доза Эписиндана должна быть снижена на 50% от рекомендованной.
- Если концентрация 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 пациентов. 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 Эписиндан 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 Эписиндана (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 Эписиндана 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.

Побочное действие

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Цитопения обычно достигает наиболее низкого значения через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается на 21 день.

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 является 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 кардиомиопатии, вызванной антрациклинами, 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 концентрации общего билирубина и повышение активности «печеночных» 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, никтурия, 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

Симптомы: 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.

Лечение: антидот к эпирубицину не известен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 «медленных» 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 AUC эпирубицина на 50%, поэтому его следует отменить до начала лечения эпирубицином.

Миелотоксические лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности препарата. 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 с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу эпирубицина. Из-за химической несовместимости эпирубицин нельзя смешивать с гепарином (при смешивании образуется осадок).

Особые указания

Эписиндан следует применять только под наблюдением врача, имеющего 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 ($\geq$90 мг/м^2 каждые 3-4 недели) нежелательные явления в целом были схожи 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 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 Эписинданом, 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 концентрация 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.

После внутривенного капельного введения необходимо «промывание» вены.

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. 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 Эписинданом, должны использовать надежные методы контрацепции.

При работе с Эписинданом 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Способность эпирубицина оказывать влияние на управление транспортными средствами и механизмами не изучалась. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортных средств и занятии другими потенциально опасными видами деятельности в случае развития побочных реакций, оказывающих влияние на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения 10 мг или 50 мг. По 10 мг или 50 мг активного вещества в стеклянных флаконах, герметично укупоренных бромбутиловыми резиновыми пробками с силикатным наполнителем и обкатанных алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском серого цвета. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 96 флаконов (по 10 мг во флаконе) или по 48 флаконов (по 50 мг во флаконе) вместе с инструкциями по применению в картонную коробку; по 4 коробки в картонную коробку (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

«Актавис Групп ПТС ехф», Исландия,
произведено «С.К. Синдан-Фарма С.Р.Л.»,
11 Йон Михалаче бульвар, сектор 1, 011171, Бухарест, Румыния.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Актавис»
127018, г. Москва, ул. Сущевский вал, д. 18,
Тел. 644-44-14, Факс: 644-44-24

Медицинский директор ООО «Актавис» Вильчинская М.Ю.