

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эпирубицин-РОНЦ, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривузырного введения и инфузий.

Эпирубицин-РОНЦ, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривузырного введения и инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эпирубицин.

Эпирубицин-РОНЦ, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривузырного введения и инфузий.

Каждый флакон содержит 10 мг эпирубина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: метилпарагидроксibenzoат - 2 мг (см. раздел 4.4).

Эпирубицин-РОНЦ, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривузырного введения и инфузий.

Каждый флакон содержит 50 мг эпирубина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: метилпарагидроксibenzoат - 10 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Леофилизат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривузырного введения и инфузий.

Пористая спрессованная масса или порошок от оранжево-красного до красного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- рак молочной железы (в т. ч. ранние стадии рака и метастатический/распространенный рак)
- рак яичника
- 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.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Эпирубицин-РОНЦ может применяться как в виде 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 качестве монотерапии рекомендованная стандартная доза на цикл для взрослых составляет 60-90 мг/м² 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.

При сочетании с другими противоопухолевыми препаратами рекомендованная доза на цикл должна быть соответственно снижена. В отдельных случаях могут использоваться высокие дозы препарата – 90-120 мг/м² однократно с интервалом в 3-4 недели.

Рак легкого:

- *мелкоклеточный рак легкого (ранее нелеченный):* 120 мг/м² в первый день цикла, каждые 3 недели;
- *немелкоклеточный рак легкого (ранее нелеченный плоскоклеточный, крупноклеточный рак, аденокарцинома):* 135 мг/м² в первый день цикла или 45 мг/м² 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 эпирубина в составе комбинированной терапии составляет от 100 мг/м² (в первый день цикла) до 120 мг/м² (разделенная на две дозы, вводимые в первый и 8 дни цикла). Для получения

более подробной информации о комбинированной терапии РМЖ смотри соответствующие схемы.

Внутриартериальное введение

Пациентам с гепатоцеллюлярным раком для обеспечения интенсивного воздействия на опухоль при одновременном уменьшении общего токсического действия препарат Эпирубицин-РОНЦ может быть введен внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 60-90 мг/м² с интервалом от 3 недель до 3 месяцев или в дозе 40-60 мг/м² с интервалом в 4 недели.

Введение в мочевого пузырь

Внутрипузырное введение эпирубина противопоказано при опухолях, прорастающих в стенку мочевого пузыря (мышечный слой). В этих случаях предпочтение следует отдать хирургическому и системным методам лечения. При появлении симптомов местного токсического действия (химический цистит) дозу эпирубина следует снизить до 30 мг.

Поверхностные опухоли мочевого пузыря

Для терапии поверхностных опухолей мочевого пузыря рекомендуется проведение однократной инстиляции 80-100 мг сразу после трансуретральной резекции (ТУР) или восьми еженедельных инстилляций по 50 мг эпирубина (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 4 еженедельных инстилляций по 50 мг с последующим выполнением 11 ежемесячных инстилляций в той же дозе.

Особые группы пациентов

Внутривенное введение (в/в):

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Так как выведение эпирубина 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 аспаратаминотрансферазы (АСТ), в 2-4 раза превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), вводимая доза препарата должна быть снижена на 50 % от рекомендованной;
- при тяжелой печеночной недостаточности (концентрация общего билирубина в плазме крови >3 мг/дл или концентрация АСТ более 4 ВГН), доза препарата 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 $<50000/\text{мм}^3$, абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) $250/\text{мм}^3$, появлении нейтропенической лихорадки или развитии явлений негематологической токсичности 3 или 4 степени тяжести, в первый день следующего цикла цитотоксической терапии дозу эпирубина следует уменьшить до 75 %. Последующий курс химиотерапии следует отложить до восстановления числа тромбоцитов $\geq 100000/\text{мм}^3$, АЧН $\geq 1500/\text{мм}^3$ и уменьшения проявлений негематологической токсичности до ≤ 1 степени.

Нарушение функции костного мозга

Рекомендуется назначение более низких доз препарата (75-90 мг/м²) 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 эпирубин в два приема (в первый и на 8 день терапии), в случае снижения числа тромбоцитов после первого введения до $75000-100000/\text{мм}^3$ и/или АЧН $1000-1499/\text{мм}^3$, дозу препарата на 8 день следует уменьшить до 75 %. Если число тромбоцитов к 8 дню цикла составляет $<75000/\text{мм}^3$ и/или АЧН $<1000/\text{мм}^3$, или отмечены явления негематологической токсичности 3 или 4 степени введение дозы на 8 день терапии следует пропустить.

Дети

Эпирубин-РОНЦ противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутривенно, внутриаартериально или внутривузырно.

Восстановленный раствор препарата рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Внутривенное введение (в/в)

Препарат Эпирубицин-РОНЦ 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 обеспечить промывание вены физиологическим раствором после введения препарата. Экстравазация эпирубицина может привести к серьезным повреждениям близлежащих тканей, вплоть до их некроза. Не рекомендуется вводить Эпирубицин-РОНЦ 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 возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической).

Введение в мочевого пузырь

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

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к эпирубицину, другим антрациклинам или антрацендионам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 18 лет;
- период беременности и кормления грудью.

Противопоказания для внутривенного введения:

- выраженная миелосупрессия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- нестабильная стенокардия;
- кардиомиопатия;
- тяжелая сердечная недостаточность и аритмии;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- острые системные инфекции;

- предшествующая терапия другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах.

Противопоказания для введения в мочевой пузырь:

- инфекции мочевыводящих путей;
- воспаление мочевого пузыря, гематурия;
- инвазивные опухоли с пенетрацией в стенку мочевого пузыря;
- обтурационные заболевания мочевыводящих путей и невозможность провести катетеризацию.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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 эпирубина ($> 90 \text{ мг/м}^2$ каждые 3-4 недели) нежелательные явления в целом сходны с таковыми при применении стандартных доз ($< 90 \text{ мг/м}^2$ 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 эпирубина, должны находиться под тщательным наблюдением.

Поступали отдельные сообщения о развитии кардиотоксических явлений у плода/новорожденного, включая смерть плода в результате внутриутробного воздействия эпирубина (см. раздел 4.6).

При внутривезикулярном применении препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленная массивными опухолями мочевого пузыря).

Сердце

Для снижения риска выраженной кардиотоксичности рекомендуется до начала и во время терапии препаратом Эпирубин-РОНЦ 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-РОНЦ. 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 эпирубина (900 мг/м²) 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/перикардальную область, ранее проводившаяся терапия другими антрациклинами или антрацендионами, 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 эпирубина у таких пациентов в течение хотя бы 27 недель после прекращения терапии трастузумабом.

При обнаружении признаков поздней кардиотоксичности лечение препаратом Эпирубин-РОНЦ немедленно прекращают.

Гематологическая токсичность

Как и другие цитотоксические агенты, эпирубин может вызывать миелосупрессию. В процессе лечения препаратом Эпирубин-РОНЦ, 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/септициемией, септическим шоком, геморрагиями, тканевой гипоксией и смертью.

У пациентов, получающих антрациклины, включая эпирубин, 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

Эпирубин 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 эпирубин 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 ее во время терапии. При концентрации креатинина >5 мг/дл требуется коррекция дозы.

Синдром лизиса опухоли

При применении препарата Эпирубицин-РОНЦ 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 раздел 4.2).

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 развиваться в течение нескольких недель. При необходимости следует получить консультацию хирурга.

Вакцинация

Поскольку Эпирубицин-РОНЦ 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

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 4.6). При необходимости и наличии возможности, пациентам, желающим иметь детей после окончания терапии эпирубицином, рекомендуется получить генетическую консультацию.

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. 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 или 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 тромбоемболических осложнений, в частности тромбоемболии легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).

Метилпарагидроксибензоат, входящий в состав препарата, может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные) и, в исключительных случаях, бронхоспазм.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, сульфаниламиды, 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.

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

Дексверапамил может изменять фармакокинетику эпирубина, и, возможно, усиливать угнетение функции костного мозга. При комбинированном применении с интерфероном- $\alpha 2b$ может уменьшаться период полувыведения эпирубина в терминальной фазе и общий клиренс эпирубина.

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

Хинины могут ускорять распределение эпирубина из крови в ткани, а также влиять на распределение эпирубина в эритроцитах. При одновременном применении антрациклинов с дексразоксаном увеличивается степень миелосупрессии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Мужчинам, получающим терапию эпирубином, рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение не менее 3,5 месяцев после применения последней дозы препарата.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется избегать беременности во время терапии эпирубином и в течение не менее 6,5 месяцев после применения последней дозы препарата.

Беременность

Исследования на животных показали, что эпирубин может приводить к повреждению плода у беременных. Следует избегать применения эпирубина в первом триместре беременности. Доступные данные исследований у человека не подтверждают наличие или отсутствие риска развития серьезных врожденных дефектов и выкидыша, связанных с применением эпирубина во втором и в третьем триместрах.

Исследования применения эпирубина у беременных не проводились. Применение эпирубина 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 эпирубина 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 эпирубина во втором и/или в третьем триместре. Следует контролировать состояние плода и/или новорожденного на предмет развития кардиотоксичности и выполнять тестирование в соответствии с общепринятыми стандартами медицинского ухода.

Лактация

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.

Фертильность

Эпирубицин может индуцировать процесс повреждения хромосом сперматозоидов.

Эпирубицин также может приводить к аменорее или преждевременной менопаузе у женщин в период пременопаузы.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

В период лечения препаратом Эпирубицин-РОНЦ необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и потенциально опасными механизмами из-за возможного появления головокружения, сонливости, скованности и расстройства зрения, что может привести к замедлению скорости психомоторной реакции и снижению способности к концентрации внимания.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($>1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто

(от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекции и инвазии

часто: инфекции; присоединение вторичных инфекций;

частота неизвестна: септический шок, сепсис, пневмония.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

редко: развитие вторичного острого лимфолейкоза или миелолейкоза.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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. Нарушения со стороны иммунной системы

редко: анафилаксия

Нарушения метаболизма и питания

редко: гиперурикемия (вследствие массивного лизиса опухолевых клеток); дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы

редко: головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения

частота неизвестна: конъюнктивит, кератит.

Нарушения со стороны сердца

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.

Нарушения со стороны сосудов

часто: «приливы» крови к лицу;

нечасто: флебит, тромбофлебит;

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

Желудочно-кишечные нарушения

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, дискомфорт в области живота, боль или ощущение жжения в области живота, эрозии слизистой оболочки желудка, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, колит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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), токсическое поражение кожи, заболевания кожи.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

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).

Общие нарушения и реакции в месте введения

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.

редко: общее недомогание, астения, лихорадка, озноб.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, строение 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс +7(495)611-53-44

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 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: симптоматическое, антидот к эпирубицину не известен. Гемодиализ не эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства;
цитотоксические антибиотики и родственные соединения; антрациклины и
родственные соединения.
Код АТХ: L01DB03

Механизм действия

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

- На молекулярном уровне эпирубицин способен образовывать комплекс с ДНК посредством встройки (интеркаляции) между парами нуклеотидных оснований, что приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот (ДНК, 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.

Клиническая эффективность и безопасность

У эпирубицина в меньшей степени, чем у доксорубина, выражена системная (общая) и кардиотоксичность.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

После внутривенного введения эпирубицин быстро и активно распределяется в тканях. Эпирубицин накапливается в эритроцитах; его концентрация в цельной крови примерно в два раза превышает таковую в плазме. Эпирубицин не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) – 77 %.

Биотрансформация

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

1. Восстановление С-13 кета-группы с образованием 13(S)-дигидропроизводного - эпирубицинола (13-оксиэпирубицина). Цитотоксическая активность эпирубицинола in vitro составляет 1/10 от активности эпирубицина. Так как концентрация 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'-О-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.

Элиминация

Клиренс препарата из плазмы крови не зависит от длительности инфузии или схемы применения.

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 часов. Через 72 часа приблизительно 43 % препарата определяется в желчи и приблизительно 16 % в моче.

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 дренажем, 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.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетические параметры эпирубицина носят линейный характер в диапазоне доз от 60 до 150 мг/м².

Фармакокинетика в особых группах

Нарушение функции печени

Клиренс эпирубицина у пациентов с нарушением функции печени снижается.

Нарушение функции почек

У пациентов с концентрацией креатинина в плазме крови <5 мг/дл существенных изменений фармакокинетики эпирубицина или его основного метаболита - эпирубицинола не выявлено. При концентрации креатинина в плазме крови ≥5 мг/дл в некоторых случаях было отмечено снижение плазменного клиренса на 50 %. У пациентов, находящихся на диализе, фармакокинетика не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- лактозы моногидрат;
- метилпарагидроксибензоат.

6.2. Несовместимость

Эпирубицин нельзя смешивать с другими препаратами (за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы), с щелочными растворами (возможен гидролиз эпирубицина), с гепарином (образуется осадок).

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мг или 50 мг эпирубицина гидрохлорида во флакон бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой из резиновой смеси, под обкатку алюминиевым колпачком комбинированным с пластмассовой крышкой.

На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

При работе с препаратом Эпирубицин-РОНЦ 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.

Способ приготовления раствора для внутривенного введения

Растворите лиофилизат в 0,9% растворе натрия хлорида или в воде для инъекций. Следует учитывать, что содержимое флакона находится под отрицательным давлением. Во избежание образования аэрозоля следует соблюдать особую осторожность при введении иглы во флакон. Необходимо избегать вдыхания аэрозоля, возникающего во время приготовления раствора.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России,

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

тел./факс: (499) 324-14-34

адрес электронной почты: info@naukoprofy.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал

"Наукопрофи" ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

тел./факс: (499) 324-14-34

адрес электронной почты: info@naukoprofy.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000919)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

22 июня 2022 г

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эпирубицин-РОНЦ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.