

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

Эпирубицин-Рус, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутриаириартериального, внутринузырного введения и инфузий.

Эпирубицин-Рус, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутриаириартериального, внутринузырного введения и инфузий.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: эпирубицин.

Эпирубицин-Рус, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутриаириартериального, внутринузырного введения и инфузий.

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

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

Эпирубицин-Рус, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутриаириартериального, внутринузырного введения и инфузий.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиюфилизат для приготовления раствора для внутриаириартериального, внутринузырного введения и инфузий.

Лиюфилизат.

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-Рус должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитотоксических препаратов.

##### Режим дозирования

##### *Внутривенное введение*

В качестве монотерапии рекомендованная стандартная доза на цикл для взрослых составляет 60-120 мг/м<sup>2</sup>. При применении эпирубицина в качестве компонента адъювантной терапии у больных раком молочной железы с поражением подмышечных лимфатических узлов рекомендуется начальная доза 100-120 мг/м<sup>2</sup>.

При применении комбинированной терапии начальную высокую дозу (до 120 мг/м<sup>2</sup>) следует вводить в первый день каждые 3-4 недели.

Общая доза препарата в расчете на цикл (каждые 3-4 недели) может вводиться как одномоментно, так и разделенной на несколько введений, в течение 2-3 дней подряд.

Если эпирубицин применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, рекомендуемая доза на цикл должна быть соответственно снижена.

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

Высокие начальные дозы эпирубицина можно применять при лечении рака молочной железы и рака легких.

При применении в монотерапии рекомендованную начальную высокую дозу препарата (до 135 мг/м<sup>2</sup> на цикл) следует вводить в первый день или разделенной на несколько введений в первый, второй, третий день каждые 3-4 недели.

### *Внутриартериальное введение*

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

### *Введение в мочевой пузырь*

Введение в мочевой пузырь не является подходящим для лечения инвазивных опухолей с прорастанием в мышечный слой стенки мочевого пузыря.

### Поверхностные опухоли мочевого пузыря

Однократная инстилляционная 80-100 мг сразу после трансуретральной резекции или проведение восьми еженедельных инстилляций по 50 мг эпирубина (в 25-50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида). Лечение следует начинать 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.

### Особые группы пациентов

#### *Внутривенное введение*

#### Пациенты пожилого возраста

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

#### Нарушение функции почек

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

#### Нарушение функции печени

- при концентрации билирубина в сыворотке крови 1,2-3 мг/дл или если активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), в 2-4 раза превышает верхнюю границу нормы, вводимая доза препарата должна быть снижена на 50 % от рекомендованной;
- при концентрации билирубина в сыворотке крови более 3 мг/дл или если активность АСТ более чем в 4 раза превышает верхнюю границу нормы, то вводимую дозу препарата следует снизить на 75 % от рекомендованной..

#### Коррекция дозы на фоне токсичности препарата

Коррекция дозы эпирубина при развитии гематологической и негематологической токсичности необходима при наименьшем числе тромбоцитов < 50000/мм<sup>3</sup>, абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) < 250/мм<sup>3</sup>, наличии нейтропенической лихорадки или развитии негематологической токсичности 3 или 4 степени тяжести. Следует уменьшить дозу эпирубина в первый день терапии следующего цикла до 75 % от исходной дозы текущего

цикла. Следует отложить прием препарата в первый день последующих курсов терапии до восстановления концентрации тромбоцитов  $\geq 100000/\text{мм}^3$ , АЧН  $\geq 1500/\text{мм}^3$  и уменьшения степени негематологической токсичности до  $\leq 1$  степени.

#### Нарушение функции костного мозга

Следует рассмотреть возможность применения более низкой начальной дозы ( $75\text{-}90 \text{ мг}/\text{м}^2$ ) у пациентов ранее получивших массивную терапию, у пациентов с уже имеющейся депрессией костного мозга или при наличии опухолевой инфильтрации костного мозга. У пациентов, получающих эпирубицин в два приема (в первый и восьмой день терапии), на восьмой день следует уменьшить дозу препарата до 75 % от дозы, принимаемой в первый день цикла в случае, если количество тромбоцитов составляет  $75000\text{-}100000/\text{мм}^3$  и АЧН  $1000\text{-}1499/\text{мм}^3$ . Следует пропустить прием дозы на восьмой день, если количество тромбоцитов к этому времени составляет  $<75000/\text{мм}^3$ , АЧН  $<1000/\text{мм}^3$ , или отмечено развитие негематологической токсичности 3 или 4 степени тяжести.

#### Дети

Эпирубицин-Рус противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

#### Способ применения

Внутривенно, внутриартериально или внутривульварно.

Восстановленный раствор препарата рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### *Внутривенное введение*

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

#### *Введение в мочевой пузырь*

Инстилляцию эпирубина 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 ч до инстилляций. В конце инстилляций пациент должен опорожнить мочевой 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:

- стойкая миелосупрессия
- тяжелые нарушения функции печени
- миокардиопатия и тяжелые аритмии
- недавно перенесенный инфаркт миокарда, предшествующей терапии эпирубицином и/или другими антрациклинами и 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

#### **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 быть купированы острые токсические эффекты предыдущей цитотоксической терапии (такие как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и системные инфекции).

До начала лечения и на фоне терапии эпирубицином у пациентов необходимо контролировать показатели функции печени (концентрацию общего билирубина в сыворотке крови и активность АЛТ и АСТ) и почек (концентрация сывороточного креатинина и клиренс креатинина).

При применении высоких доз эпирубицина  $\geq 90$  мг/м<sup>2</sup> каждые 3-4 недели) нежелательные явления в целом сходны с таковыми при применении стандартных доз ( $< 90$  мг/м<sup>2</sup> каждые 3-4 недели), однако степень выраженности нейтропении и стоматита/мукозита может быть

увеличена. Из-за возможных осложнений в результате миелосупрессии, пациенты, получающие высокие дозы эпирубина, должны находиться под тщательным наблюдением.

До начала и во время терапии препаратом необходимо контролировать функцию сердца, чтобы свести к минимуму риск его тяжелого поражения. Для этого следует регулярно определять ФВЛЖ и немедленно прекратить лечение при появлении первых признаков нарушения функции сердца. К адекватным методам количественного анализа функции сердца (измерение ФВЛЖ) относятся радиоизотопная ангиография и эхокардиография. До начала лечения рекомендуется оценить функцию сердца с помощью ЭКГ, радиоизотопного исследования или эхокардиографии, особенно у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (например, явное или скрытое заболевание сердечно-сосудистой системы, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия в области средостения/перикарда, предшествующая терапия с применением других антрациклинов или антрацендионов и сопутствующая терапия препаратами, снижающими сократительную способность сердца или кардиотоксическими препаратами с длительным периодом полувыведения (например, трастузумабом). ФВЛЖ следует измерять в динамике, особенно при более высоких кумулятивных дозах антрациклина. При этом целесообразно постоянно использовать один и тот же метод.

Риск развития ХСН быстро возрастает при увеличении суммарной кумулятивной дозы эпирубина более 900 мг/м<sup>2</sup>; в таких дозах препарат следует применять крайне осторожно. Однако следует учитывать, что кардиотоксичность может развиваться и при применении более низких кумулятивных доз эпирубина независимо от наличия факторов риска.

Не следует применять антрациклины, включая эпирубин, одновременно с другими кардиотоксическими препаратами до тех пор, пока не проведено обследование сердечной функции пациента. Применение антрациклинов у пациентов, которым недавно проводили терапию другими кардиотоксическими препаратами, особенно препаратами с длительным периодом полувыведения (такими как трастузумаб), также может быть повышен риск развития кардиотоксичности. Период полувыведения трастузумаба варьируется. Трастузумаб может присутствовать в кровотоке в течение 7 месяцев. В связи с этим рекомендуется по возможности избегать терапии антрациклинами в течение 7 месяцев после отмены трастузумаба. В случае необходимости применения антрациклинов до окончания этого срока, следует тщательно контролировать функцию сердца.

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

Токсичность эпирубицина и других антрациклинов или антрацендионов, вероятно, носит аддитивный характер.

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

У пациентов, получавших антрациклины, включая эпирубицин, описаны случаи развития вторичного лейкоза с прелейкемической фазой или без нее. Вторичный лейкоз чаще встречается при применении этих препаратов в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, вызывающими повреждение ДНК, лучевой терапией, а также у пациентов, получавших ранее интенсивную цитотоксическую терапию или при повышении дозы антрациклинов. Вторичные лейкозы могут иметь латентный период длительностью 1-3 года.

Мукозит/стоматит обычно развивается вскоре после введения препарата и в тяжелых случаях в течение нескольких дней может привести к изъязвлению слизистой оболочки. Большинство пациентов восстанавливается от этих нежелательных явлений к третьей неделе терапии.

При появлении первых признаков экстравазации эпирубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить. Точное соблюдение инструкций по применению препарата позволяет свести к минимуму риск развития флебита/тромбофлебита в месте инъекции.

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

При применении эпирубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется

определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в крови. Такие мероприятия как гидратация, ощелачивание и профилактика с помощью аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.

У пациентов с ослабленным на фоне цитотоксической терапии (в том числе эпирубицином) иммунитетом, применение живых или ослабленных вакцин может привести к серьезным инфекциям, в некоторых случаях с летальным исходом. Следует избегать применения живых вакцин у пациентов, получающих эпирубицин. Убитые или инактивированные вакцины применять допустимо, тем не менее, ответ на введение этих вакцин может быть снижен.

#### Эмбриофетальная токсичность

Эпирубицин может вызывать генотоксичность. Как мужчины, так и женщины во время терапии эпирубицином и в течение некоторого времени после нее должны использовать надежные методы контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). При необходимости и наличии возможности, пациентам, желающим иметь детей после окончания терапии эпирубицином, рекомендуется получить генетическую консультацию.

При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (содержащим 1 % хлора). При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором бикарбоната натрия; при попадании в глаза - оттянуть веки и промывать глаз(-а) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.

После в/в капельного введения необходимо «промывание» вены. Если возможно, избегайте вены над суставами или в конечностях с нарушением венозного или лимфатического оттока. Экстравазация может происходить, не вызывая боли. Гиперемия кожи лица, а также гиперемия кожи вдоль вены может свидетельствовать о чрезмерно быстром введении. Это может предшествовать флебиту или тромбофлебиту.

Прием противорвотных препаратов может уменьшить тошноту и рвоту. Следует рассмотреть возможность применения противорвотных препаратов перед приемом эпирубицина, в особенности в случае приема других препаратов, которые могут вызвать тошноту или рвоту.

Как и при применении других цитотоксических препаратов, при применении эпирубицина сообщалось о случаях развития тромбофлебитов и тромбоэмболических осложнений, в частности тромбоэмболии легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).

#### Вспомогательные вещества

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

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

При применении эпирубицина в комбинации с другими цитотоксическими средствами возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении системы кроветворения и ЖКТ. 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 площади под кривой «концентрация-время» (AUC) эпирубицина на 50 %, поэтому его следует отменить до начала лечения эпирубицином.

Введение эпирубицина непосредственно до или после паклитаксела может привести к увеличению плазменных концентраций неизмененного эпирубицина и его метаболитов.

Применение эпирубицина непосредственно до или после доцетаксела не влияет на плазменные концентрации эпирубицина, но может привести к увеличению плазменных концентраций его метаболитов.

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).

Имеются ограниченные данные об одновременном применении эпирубицина и лучевой терапии. 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.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Мужчинам, получающим терапию эпирубицином, рекомендуется использовать надежные

методы контрацепции во время терапии и в течение не менее 3,5 месяцев после применения последней дозы препарата.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется избегать беременности во время терапии, использовать надежные методы контрацепции во время терапии эпирубицином и в течение не менее 6,5 месяцев после применения последней дозы препарата

### Беременность

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

Исследования применения эпирубицина у беременных не проводились.

Применение эпирубицина у беременных противопоказано.

Если эпирубицин применяется во время беременности или если пациентка забеременеет во время применения данного препарата, ее следует предупредить о потенциальном негативном влиянии эпирубицина на плод. Поступали отдельные сообщения о развитии преходящей желудочковой гипокинезии у плода и/или новорожденного, транзиторном повышении активности сердечных ферментов и внутриутробной смерти плода, предположительно, по причине кардиотоксичности, вызванной антрациклинами вследствие внутриутробного воздействия эпирубицина во втором и/или в третьем триместре. Следует контролировать состояние плода и/или новорожденного на предмет развития кардиотоксичности и выполнять тестирование в соответствии с общепринятыми стандартами медицинского ухода.

### Лактация

Неизвестно, 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 работать с механизмами

В период лечения препаратом Эпирубицин-Рус 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

##### Инфекции и инвазии

инфекции, присоединение вторичных инфекций, сепсис\*, пневмония\*.

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

развитие острого лимфолейкоза или острого миелолейкоза.

##### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

анемия, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, нейтропения, лейкопения.

##### Нарушения со стороны иммунной системы

недомогание, лихорадка\*, озноб\*анафилактическая реакция\*.

##### Нарушения метаболизма и питания

снижение аппетита, дегидратация\*, возможно появление гиперурикемии вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток\*.

##### Нарушения со стороны нервной системы

астения

##### Нарушения со стороны органа зрения

конъюнктивит, кератит.

##### Нарушения со стороны сердца

хроническая сердечная недостаточность (ХСН), желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, брадикардия, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ),

При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности - ранней (т.е. острой) или поздней (отсроченной).

Проявлениями ранней кардиотоксичности эпирубицина являются, в основном, синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию), брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса. Эти

эффекты не всегда являются прогностическим фактором развития отсроченной кардиотоксичности, редко бывают клинически значимыми, и обычно не требуют отмены препарата.

Поздняя кардиотоксичность обычно развивается на поздних стадиях курса терапии или в течение 2-3 месяцев после ее прекращения, однако, возможно развитие более поздних побочных эффектов (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии). Поздняя кардиотоксичность проявляется снижением ФВЛЖ и/или симптомами ХСН, такими как одышка, отек легких, ортостатический отек, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит и ритм галопа, тахикардия.

Наиболее тяжело формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии, которая ограничивает кумулятивную дозу препарата, является угрожающая жизни ХСН.

#### Нарушения со стороны сосудов

«приливы» крови к коже лица\*, флебит\*, тромбофлебит\*, артериальная тромбоэмболия\* (включая тромбоэмболию легочной артерии (в некоторых случаях с летальным исходом), шок\*, кровотечения\*.

#### Желудочно-кишечные нарушения

тошнота/рвота, мукозит/стоматит, диарея, эрозии и изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)\*, боли или ощущение жжения в области живота\*, кровотечение из ЖКТ\*, гиперпигментация слизистой оболочки полости рта\*, изменение активности трансаминаз, дискомфорт в области живота.

#### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения препарата\*.

#### Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

аменорея.

#### Общие нарушения и реакции в месте введения

##### При внутривенном введении

экстравазация во время внутривенной инфузии эпирубицина может привести к появлению боли, тяжелому поражению ткани (образование пузырей, выраженное воспаление подкожной клетчатки) и некрозу. При введении препарата в небольшую вену или при его повторном введении в одну и ту же вену возможно развитие флебосклероза.

##### При внутриартериальном введении

в дополнение к системной токсичности могут наблюдаться язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (возможно за счет рефлюкса препарата в желудочную артерию) и сужение желчевыводящих путей (лекарственный склерозирующий холангит), а также распространенный некроз перфузируемой ткани.

*При введении в мочевой пузырь*

возможно появление симптомов химического цистита\* (дизурия, полиурия, ноктурия, болезненное мочеиспускание, гематурия, дискомфорт в области мочевого пузыря, некроз стенки мочевого пузыря) и констрикция мочевого пузыря.

\*Побочные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период.

#### 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*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

Интернет-сайт: [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

Острая передозировка эпирубицина может привести к тяжелой миелосупрессии (преимущественно к лейкопении и тромбоцитопении), к токсическим эффектам со стороны ЖКТ (в основном мукозит), вызвать острые осложнения со стороны сердца.

### Лечение

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

## **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 - 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 опухолевых клеток 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.

## **5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### Общая характеристика

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

### Распределение

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

### Биотрансформация

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

1. восстановление С-13 кета-группы с образованием 13(S)-дигидропроизводного – эпирубицинола;
2. конъюгирование неизмененного препарата и эпирубицинола с глюкуроновой кислотой;
3. отщепление аминосахарного компонента в результате гидролиза и образование агликонов доксорубина и доксорубинола.

4. отщепление аминосахарного компонента в результате окислительно-восстановительного процесса и образование агликонов 7-дезоксидоксорибуцина и 7-дезоксидоксорибуцинола.

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

#### Элиминация

Эпирубицин и его основные метаболиты выводятся преимущественно с желчью и, в меньшей степени, через почки. 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 % принятой дозы было обнаружено в виде эпирубицина и его основных метаболитов в желчи и моче соответственно.

#### Фармакокинетика в особых группах

##### *Нарушение функции печени*

Клиренс эпирубицина у 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  $\geq 5$  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**

- маннитол;
- лактозы моногидрат;
- метилпарагидроксибензоат;
- натрия гидроксид (для коррекции pH);
- хлористоводородная кислота (для коррекции pH).

## **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 лекарственного препарата**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 мг или 50 мг эпирубицина гидрохлорида во флаконе из прозрачного стекла типа I по USP, вместимостью 10 мл или 30 мл соответственно, укупоренные пробками из бромбутилового каучука и обкатанные алюминиевыми колпачками типа «flip off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

### Способ приготовления раствора для внутривенного введения

Лиофилизат растворяют 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.

### Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов

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

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Манас Мед» (ООО «Манас Мед»),

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д.43, стр.1,

Телефон: +7 495 269-77-51, +7 495 446-37-47

Адрес электронной почты: manashmed@inbox.ru

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Манас Мед» (ООО «Манас Мед»)

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д.43, стр.1,

Телефон: +7 495 269-77-51, +7 495 446-37-47

Адрес электронной почты: manashmed@inbox.ru.

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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