

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Епірубіцин-Тева

(Epirubicin-Teva)

Склад:

діюча речовина: епірубіцину гідрохлорид;

1 мл розчину для ін'єкцій містить епірубіцину гідрохлориду 2 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, хлористоводнева кислота, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин червоного кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Цитотоксичні антибіотики та споріднені речовини. Антрацикліни та споріднені сполуки. Код АТХ L01D B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Епірубіцину гідрохлорид діє на широкий спектр експериментальних пухлин, зокрема лейкози (L 1210 і р 388), саркоми (SA 180 солідну та асцитну форми), меланому (B 16), карциному молочної залози, карциному легенів Льюїса і рак товстої кишки (38), а також на пухлини людини, трансплантовані безтимусним мишам (меланому, карциному молочної залози, легень, передміхурової залози та яєчників).

Фармакокінетика.

У пацієнтів із нормальною функцією печінки та нирок рівень епірубіцину гідрохлориду в плазмі крові після внутрішньовенного введення 60-150 мг/м² має низхідну трифазну експоненціальну динаміку, при цьому перша фаза дуже швидка, а середній період напіввиведення у повільній термінальній фазі становить близько 40 годин. Зазначені дози знаходяться в межах фармакокінетичної лінійності як щодо показників плазмового кліренсу, так і стосовно метаболічного профілю.

Рівні основного метаболіту - 13-ОН-деривату - в плазмі крові є постійно нижчими та практично

паралельні рівням незміненого препарату. Лікарський засіб виводиться головним чином печінкою; підвищені показники «кліренсу» з плазми (0,9 л/хв) вказують на повільне виведення внаслідок широкого розподілу у тканинах. Епірубіцину гідрохлорид не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування широкого спектра новоутворень, включаючи:

- рак молочної залози;
- злоякісні лімфоми;
- саркоми м'яких тканин;
- рак шлунка;
- рак печінки;
- рак підшлункової залози;
- рак прямої кишки;
- рак шийно-лицьової ділянки;
- рак легенів;
- рак яєчників;
- лейкемію.

Внутрішньоміхурове введення епірубіцину показане при лікуванні поверхневого раку сечового міхура (перехідноклітинний рак, карцинома *in situ*) та для профілактики рецидивів після трансуретральної резекції.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до епірубіцину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу та до інших антрациклінів та антрацендіонів;
- період годування груддю.

Внутрішньовенне введення протипоказане при:

- стійкій мієлосупресії;
- тяжкій печінковій недостатності;

- міокардіопатії;
- нещодавно перенесеному інфаркті міокарда;
- тяжкій аритмії;
- попередньому лікуванні максимальними кумулятивними дозами епірубіцину гідрохлориду та/або інших антрациклінів та антрацендіонів (див. розділ «Особливості застосування»);
- гострих системних інфекціях;
- нестабільній стенокардії.

Внутрішньоміхурове введення протипоказане при:

- інфекції сечовивідних шляхів;
- запаленні сечового міхура;
- гематурії;
- інвазивних пухлинах сечового міхура;
- проблемах з катетеризацією.

Особливі заходи безпеки.

Рекомендовано дотримуватися таких застережних заходів, чинних при роботі з усіма протипухлинними препаратами:

- персонал повинен бути добре підготованим та володіти технікою відповідних маніпуляцій;
- процедури не повинні виконуватися вагітними працівницями;
- персонал, який працює з цим лікарським засобом, повинен користуватися захисними засобами: окулярами, халатами, масками та одноразовими рукавичками;
- усі вироби, які використовуються для введення, очищення та прибирання, включаючи рукавички, слід поміщати в пакети для токсикологічно небезпечних відходів, які підлягають спалюванню при високих температурах;
- у разі випадкового контакту лікарського засобу зі шкірою або з очима слід негайно промити шкіру великою кількістю води з милом, а очі – розчином бікарбонату натрію, надалі слід перебувати під ретельним наглядом спеціаліста;
- у разі випадкового потрапляння лікарського засобу на предмети, їх слід занурити в 1 % розчин гіпохлориту, а потім ретельно промити великою кількістю води;
- матеріали, які використовуються для очищення та прибирання, слід утилізувати, як

зазначено вище;

- невикористаний лікарський засіб та його відходи слід утилізувати згідно з чинними місцевими нормативними вимогами.

Більш детальну інформацію див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Епірубіцину гідрохлорид можна застосовувати також у комбінації з іншими хімотерапевтичними протипухлинними засобами. Можливі прояви кумулятивної токсичності із впливом на кістковий мозок/гематологічні показники та на стан шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»). При застосуванні епірубіцину гідрохлориду у складі комбінованої хімотерапії разом з іншими потенційно кардіотоксичними препаратами, а також при супутньому застосуванні інших кардіоактивних препаратів (наприклад блокаторів кальцієвих каналів) слід забезпечити моніторинг функції серця протягом усього періоду терапії.

Епірубіцину гідрохлорид екстенсивно метаболізується печінкою. Зміни функції печінки, індуковані супутньою терапією, можуть впливати на метаболізм епірубіцину гідрохлориду, фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність (див. розділ «Особливості застосування»).

Антрацикліни, включаючи епірубіцин, не слід призначати в комбінації з іншими кардіотоксичними засобами без ретельного моніторингу функції серця.

Пацієнти, які приймають антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними лікарськими засобами, особливо з тривалим періодом напіввиведення, такими як трастузумаб, також можуть мати підвищений ризик розвитку кардіотоксичності. Трастузумаб має варіабельний період напіввиведення та може залишатися в системі кровообігу до 7 місяців. Тому, якщо це можливо, лікарям слід уникати призначення терапії на основі антрациклінів протягом 7 місяців після припинення лікування трастузумабом. Якщо антрацикліни застосовують раніше цього часу, рекомендується забезпечити ретельний моніторинг функції серця.

Слід уникати вакцинації живими вакцинами пацієнтів, які отримують епірубіцину гідрохлорид. Допускається застосування вбитих та інактивованих вакцин, однак ефективність такого щеплення може зменшуватися.

Циметидин підвищує AUC епірубіцину гідрохлориду на 50 %, прийом цього лікарського засобу слід припинити в період лікування епірубіцину гідрохлоридом.

Паклітаксел у разі його застосування до епірубіцину гідрохлориду може підвищувати концентрацію незміненого епірубіцину гідрохлориду і його метаболітів у плазмі крові; однак останні не є ні токсичними, ні активними. У разі застосування епірубіцину гідрохлориду перед прийомом таксанів одночасне застосування паклітакселу або доцетакселу не змінює фармакокінетику епірубіцину гідрохлориду. Така комбінація може бути корисною при чергуванні введення двох препаратів. Епірубіцину гідрохлорид та паклітаксел слід вводити з інтервалом щонайменше 24 години між інфузіями цих двох лікарських засобів.

Дексверапаміл може змінювати фармакокінетику епірубіцину гідрохлориду і, можливо,

посилювати його пригнічувальну дію на функцію кісткового мозку.

В одному дослідженні було встановлено, що доцетаксел може збільшувати концентрацію метаболітів епірубіцину гідрохлориду у плазмі крові при його застосуванні одразу після епірубіцину гідрохлориду.

Хінін може прискорювати початковий розподіл епірубіцину гідрохлориду з крові у тканини, а також впливати на його розподіл в еритроцитах.

При супутньому застосуванні з інтерфероном- α_2b можливе зменшення кінцевого періоду напіввиведення як загального, так і часткового кліренсу епірубіцину гідрохлориду.

Необхідно врахувати можливість вираженого порушення кровотворення у разі (попередньої) терапії препаратами, які впливають на функцію кісткового мозку (такими як цитостатики, сульфонамід, хлорамфенікол, дифенілгідантоїн, похідні амідопіріну, антиретровірусні засоби). Посилення мієлосупресії можливе у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію похідним антрацикліну та дексразоксаном.

Особливості застосування.

Загальна інформація. Епірубіцину гідрохлорид слід застосовувати під наглядом лікаря, який має досвід проведення цитотоксичної терапії.

До початку лікування епірубіцину гідрохлоридом пацієнти повинні відновитися після гострої токсичності (стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія та генералізовані інфекції), що виникла в результаті попереднього лікування цитотоксичними засобами.

Лікування високими дозами епірубіцину гідрохлориду (наприклад ≥ 90 мг/м² кожні 3 чи 4 тижні) спричиняє загалом такі ж побічні явища, що спостерігаються при застосуванні стандартних доз (< 90 мг/м² кожні 3 чи 4 тижні), проте ступінь тяжкості нейтропенії та стоматиту/мукозиту може підвищуватися. Лікування високими дозами епірубіцину гідрохлориду вимагає особливої обережності через можливі клінічні ускладнення внаслідок тяжкої мієлосупресії.

Серцева функція. Лікування антрациклінами призводить до ризику кардіотоксичності, проявами якої можуть бути як гострі, так і відстрочені явища.

Гостра токсичність. До ранніх проявів кардіотоксичності епірубіцину гідрохлориду переважно належать розвиток синусової тахікардії та/або зміни на ЕКГ, такі як неспецифічні зміни сегмента ST-T. Повідомлялося про випадки тахіаритмій, включаючи передчасне скорочення шлуночків, шлуночкову тахікардію та брадикардію, атріовентрикулярну блокаду та блокади пучка Гіса. Ці прояви зазвичай не вказують на подальший розвиток відстроченої кардіотоксичності, рідко мають клінічне значення і загалом не є підставою для припинення лікування епірубіцину гідрохлоридом.

Відстрочена токсичність. Відстрочена кардіотоксичність зазвичай розвивається наприкінці курсу лікування або протягом 2–3 місяців після припинення терапії, але повідомлялося також про випадки, що спостерігалися пізніше (через декілька місяців або років після завершення лікування). Проявами відстроченої кардіоміопатії є

зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та/або ознаки й симптоми застійної серцевої недостатності (ЗСН), такі як задишка, набряк легенів, залежний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, плевральний випіт і ритм галопу. Небезпечна для життя серцева недостатність є найтяжчою формою індукованої антрациклінами кардіоміопатії, що відображає кумулятивну дозообмежуючу токсичність лікарського засобу.

Ризик розвитку застійної серцевої недостатності швидко зростає зі збільшенням загальної кумулятивної дози епірубіцину гідрохлориду вище 900 мг/м², цю кумулятивну дозу слід перевищувати лише з особливою обережністю.

Перед початком лікування із застосуванням епірубіцину гідрохлориду слід перевірити стан функції серця та продовжувати моніторинг під час терапії задля мінімізації ризику тяжкого впливу на серце.

Ризик тяжкого порушення функції серця можна зменшити шляхом регулярного моніторингу ФВЛШ під час курсу лікування та швидкого припинення терапії при перших ознаках порушення функції серця. Бажаним методом повторної оцінки функції серця є оцінка ФВЛШ за допомогою багатоступінчатої радіонуклідної ангіографії (MUGA) або ехокардіографії (ЕхоКГ). Рекомендується оцінювати вихідні показники функції серця шляхом ЕКГ, MUGA-сканування або ЕхоКГ, особливо у пацієнтів із факторами ризику підвищення кардіотоксичності. Слід проводити повторну оцінку ФВЛШ за допомогою MUGA-сканування або ЕхоКГ, особливо при застосуванні високих кумулятивних доз антрацикліну. Відповідна методика оцінки повинна використовуватися під час подальшого нагляду. З огляду на ризик кардіоміопатії перевищувати кумулятивну дозу епірубіцину 900 мг/м² слід з особливою обережністю.

До факторів ризику розвитку кардіотоксичності належать серцево-судинні захворювання в активній і латентній формах, попередня чи супутня променева терапія ділянки середостіння/перикарда, попередня терапія іншими похідними антрацикліну або антрацендіону, а також одночасне застосування інших лікарських засобів, які можуть пригнічувати скорочувальну здатність серця, або кардіотоксичних препаратів (наприклад, трастузумаб), ризик підвищується також у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серцева недостатність (II–IV класу за NYHA) спостерігалася у пацієнтів, які отримували трастузумаб як монотерапію або у складі комбінованої терапії з антрациклінами, такими як епірубіцин. Можливе виникнення серцевої недостатності від помірного до тяжкого ступеня, у тому числі повідомлялося про летальні випадки.

Трастузумаб і антрацикліни, такі як епірубіцин, не слід застосовувати у комбінації, за винятком належним чином контрольованих клінічних випробувань із забезпеченням моніторингу серцевої функції пацієнта. Пацієнти, які раніше отримували антрацикліни, також мають підвищений ризик розвитку кардіотоксичності при застосуванні трастузумабу, хоча цей ризик є меншим, ніж при одночасному застосуванні трастузумабу і антрациклінів.

Оскільки період напіввиведення трастузумабу варіабельний, трастузумаб може залишатися у кровообігу до 7 місяців після припинення його застосування. У пацієнтів, які отримують антрацикліни, такі як епірубіцин, після припинення лікування трастузумабом може підвищуватися ризик розвитку кардіотоксичності. Якщо це можливо, лікарі повинні уникати призначення терапії на основі антрацикліну протягом 7 місяців після припинення застосування трастузумабу. У разі застосування похідних антрацикліну, зокрема епірубіцину,

слід забезпечити ретельний моніторинг функції серця пацієнта.

Якщо після терапії епірубіцином у період лікування трастузумабом виникають симптоми серцевої недостатності, застосовують стандартну медикаментозну терапію.

Особливо ретельний моніторинг функції серця слід забезпечити пацієнтам, які отримують високі кумулятивні дози препарату, а також пацієнтам з факторами ризику. Однак кардіотоксичність, пов'язана з епірубіцину гідрохлоридом, може розвиватися і при нижчих кумулятивних дозах незалежно від наявності чи відсутності факторів ризику.

Повідомлялося про спорадичні випадки кардіотоксичного ефекту у плода/новонародженого, включаючи загибель плода, після дії епірубіцину у внутрішньоутробний період (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Ймовірно, що епірубіцин та інші антрацикліни або антрацендіони мають адитивну токсичність.

Гематологічна токсичність. Як і інші цитотоксичні засоби, епірубіцин може спричиняти мієлосупресію. Перед та під час кожного циклу терапії із застосуванням епірубіцину слід ретельно контролювати гематологічний профіль, включаючи диференціальний підрахунок лейкоцитів. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є домінуючим проявом гематологічної токсичності епірубіцину і найпоширенішим дозолімітуючим проявом гострої токсичності лікарського засобу.

Зазвичай лейкопенія і нейтропенія набувають тяжчого перебігу на тлі високих доз, при цьому у більшості випадків найнижчі показники спостерігаються між 10-м і 14-м днями після введення препарату. Такі явища зазвичай мають тимчасовий характер, і рівень лейкоцитів/нейтрофілів повертається до норми протягом 21 дня. Також можуть спостерігатися тромбоцитопенія та анемія. Клінічними наслідками тяжкої мієлосупресії є гарячка, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, крововилив, гіпоксія тканин або смерть.

Вторинний лейкоз. Повідомлялося про випадки вторинного лейкозу з передлейкозною стадією або без у пацієнтів, які отримували терапію антрациклінами, включаючи епірубіцин. Вторинний лейкоз спостерігається частіше, якщо такі препарати призначаються у комбінації з протипухлинними засобами, що пошкоджують ДНК, променевою терапією, у разі попереднього інтенсивного лікування цитотоксичними препаратами або при підвищенні доз антрациклінів. Вторинний лейкоз може мати латентний період від 1 до 3 років.

Шлунково-кишковий тракт. Епірубіцину гідрохлорид чинить еметогенну дію. Мукозит/стоматит зазвичай виникають на початку застосування препарату і у тяжких випадках можуть за кілька днів прогресувати до виразок слизової оболонки. У більшості пацієнтів ці побічні явища зникають до третього тижня терапії.

Функція печінки. Епірубіцину гідрохлорид виводиться переважно печінкою. До початку та під час лікування епірубіцину гідрохлоридом слід контролювати рівень загального білірубіну та АСТ у сироватці крові. У пацієнтів з підвищеним рівнем білірубіну та АСТ можливе сповільнення кліренсу препарату та зростання його загальної токсичності. Таким пацієнтам рекомендовані менші дози препарату (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки не слід призначати епірубіцину гідрохлорид (див. розділ «Протипоказання»).

Функція нирок. Слід регулярно перевіряти рівень креатиніну сироватки крові до початку і під час лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем креатиніну сироватки крові (> 5 мг/дл) рекомендується провести корекцію дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції у місці введення. Флебосклероз може виникати при введенні препарату у дрібні судини або при повторних ін'єкціях в одну вену. Ризик розвитку флебіту/тромбофлебіту у місці ін'єкції можна мінімізувати шляхом дотримання рекомендованої методики введення препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Екстравазація. Екстравазація епірубіцину гідрохлориду під час внутрішньовенного введення може спричинити місцеві больові відчуття, тяжкі пошкодження тканин (утворення пухирів, тяжкий целюліт) і некроз. При появі ознак або симптомів екстравазації під час внутрішньовенного введення епірубіцину інфузію лікарського засобу слід негайно припинити. Виникнення побічних ефектів внаслідок екстравазації антрациклінів можна попередити або зменшити їхній ступінь тяжкості шляхом невідкладного застосування спеціальних засобів, наприклад дексразоксану (див. відповідні інструкції для медичного застосування). Больові відчуття пацієнта можна полегшити за допомогою охолодження й підтримання в охолоджену стані місця ін'єкції, застосування гіалуронової кислоти і диметилсульфоксиду (ДМСО). Надалі забезпечують ретельний нагляд за станом пацієнта, оскільки некроз тканин може розвиватися через кілька тижнів після екстравазації. У разі необхідності слід проконсультуватися з пластичним хірургом щодо можливої резекції ураженої ділянки.

Інше. При лікуванні цитотоксичними препаратами, зокрема епірубіцину гідрохлоридом, повідомлялося про випадки тромбофлебіту та тромбоемболічних явищ, у тому числі тромбоемболії легеневої артерії (у деяких випадках з летальним наслідком).

Синдром лізису пухлини. Епірубіцину гідрохлорид може спричинити гіперурикемію внаслідок екстенсивного катаболізму пуринів, пов'язаного зі швидким лізисом клітин пухлини, індукованим препаратом (синдром лізису пухлини). Після початку лікування необхідно визначити рівень сечової кислоти, калію, фосфату кальцію та креатиніну в крові. Гідратація, підлучування сечі та профілактичне застосування алопуринолу для попередження урикемії можуть мінімізувати потенційні ускладнення синдрому лізису пухлини.

Імуносупресивний ефект/підвищена схильність до інфекцій. Введення живих або атенуйованих живих вакцин пацієнтам із ослабленою імунною системою внаслідок застосування хіміотерапевтичних засобів, у тому числі епірубіцину гідрохлориду, може призвести до розвитку тяжких або летальних інфекцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати введення живих вакцин пацієнтам, які отримують епірубіцин. Можна застосовувати вбиті або інактивовані вакцини, однак їхня ефективність може зменшуватися.

Репродуктивна система. Епірубіцину гідрохлорид може спричиняти генотоксичні ефекти. Чоловіки й жінки, що лікуються епірубіцину гідрохлоридом, мають користуватися ефективними засобами контрацепції під час лікування та протягом певного періоду після його завершення. Якщо це доцільно та можливо, пацієнтам, які бажають мати

дітей після завершення лікування, рекомендується отримати медико-генетичну консультацію (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Внутрішньоміхурове введення. Введення епірубіцину гідрохлориду може призводити до появи симптомів хімічного циститу (таких як дизурія, поліурія, ніктурія, утруднення сечовипускання, гематурія, дискомфорт у ділянці сечового міхура, некроз стінки сечового міхура), а також спазмів сечового міхура. Особливої уваги потребують проблеми, пов'язані з катетеризацією (наприклад, обструкція уретри при масивних внутрішньоміхурових пухлинах).

Допоміжні речовини. Цей лікарський засіб містить 3,54 мг (або 0,154 ммоль) натрію на 1 мл розчину для ін'єкцій.

1 флакон цього лікарського засобу ємністю 5 мл містить 18 мг натрію, що еквівалентно 0,9 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми 2 г натрію для дорослої людини.

1 флакон цього лікарського засобу ємністю 25 мл містить 89 мг натрію, що еквівалентно 4,4 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми 2 г натрію для дорослої людини.

Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які знаходяться на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані стосовно прийому епірубіцину гідрохлориду вагітними жінками обмежені. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Епірубіцину гідрохлорид не можна приймати в період вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає проведення лікування епірубіцином.

Слід уникати застосування епірубіцину в першому триместрі вагітності. Наявні дані про людину не дають точних підтверджень наявності чи відсутності тяжких дефектів у новонароджених, а також викиднів, пов'язаних із застосуванням епірубіцину в другому та третьому триместрі.

Внаслідок дії епірубіцину внутрішньоутробно у другому та/або третьому триместрі повідомлялося про спорадичні випадки тимчасової вентрикулярної гіпокінезії у плода та/або новонародженого, про тимчасове підвищення рівня серцевих ферментів та смерть плода внаслідок підозрюваного кардіотоксичного ефекту, індукованого антрациклінами (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно здійснювати моніторинг стану плода та/або новонародженого з метою оцінки кардіотоксичності та проводити відповідну діагностику згідно з місцевими стандартами лікування.

Годування груддю. Невідомо, чи виділяється епірубіцин у грудне молоко людини. Оскільки багато препаратів, у тому числі інші похідні антрацикліну, виділяються у грудне молоко людини та враховуючи ймовірність виникнення серйозних побічних реакцій, спричинених епірубіцином, у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, слід припинити годування груддю на період лікування із застосуванням епірубіцину та щонайменше у подальші 7 днів після прийому останньої дози лікарського засобу.

Фертильність. Епірубіцин може індукувати пошкодження хромосом у сперматозоїдах людини.

Чоловікам, які отримують лікування епірубіцином, слід рекомендувати звернутися за консультацією щодо консервації сперми, зважаючи на можливість розвитку необоротного безпліддя внаслідок лікування. Епірубіцин може спричинити аменорею або передчасну менопаузу у жінок, які знаходяться у періоді пременопаузи.

Жінки фертильного віку/контрацепція для чоловіків та жінок

Через генотоксичний потенціал епірубіцину жінкам фертильного віку під час лікування слід рекомендувати уникати вагітності та користуватися ефективними засобами контрацепції у період лікування та щонайменше протягом 7 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу.

Чоловікам, які проходять лікування із застосуванням епірубіцину, слід рекомендувати користуватися ефективними засобами контрацепції та уникати настання батьківства у період лікування та щонайменше протягом 4 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводили систематичної оцінки впливу епірубіцину на можливість керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. Епірубіцин може спричиняти нудоту і блювання, внаслідок чого може тимчасово порушуватися здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Допускається тільки внутрішньовенне або внутрішньоміхурове введення препарату. Епірубіцин неактивний при пероральному прийомі, і його не слід вводити внутрішньом'язово або інтратекально.

Дозування

Внутрішньовенне введення

Схема застосування звичайних доз

У разі застосування монотерапії епірубіцину гідрохлоридом рекомендована доза для дорослих становить 60–90 мг/м² поверхні тіла та вводиться шляхом внутрішньовенної ін'єкції протягом 5–10 хвилин з інтервалами 21 день залежно від стану крові та кісткового мозку.

Схема застосування високих доз

Рак легень

Епірубіцину гідрохлорид як монотерапію при застосуванні у високих дозах при раку легень слід вводити за такими схемами:

- дрібноклітинний рак легень у пацієнтів, які раніше не лікувалися: 120 мг/м² у 1 день кожні 3 тижні;

- недрібноклітинний рак легень (епідермоїдний, сквамозний та аденокарцинома) у пацієнтів, які раніше не лікувалися: 135 мг/м² у 1 день або 45 мг/м² у 1, 2, 3 дні кожні три тижні.

Рак молочної залози

Дози до 135 мг/м² при монотерапії та до 120 мг/м² у разі застосування в комбінації, які вводили кожні 3–4 тижні, виявилися ефективними та добре переносилися пацієнтами з раком молочної залози.

При ад'ювантній терапії раку молочної залози на початковій стадії при уражених лімфовузлах рекомендовані дози варіюються від 100 мг/м² до 120 мг/м² та вводяться кожні 3–4 тижні.

Лікарський засіб слід вводити внутрішньовенно болюсно протягом 5–10 хвилин або шляхом внутрішньовенної інфузії максимум протягом 30 хвилин.

Нижчі дози (60–75 мг/м² або 105–120 мг/м² за схемою для високих доз) рекомендовані пацієнтам зі зниженими резервами кісткового мозку, спричиненими попередніми хіміо- та/або радіотерапією, пацієнтам літнього віку або з неопластичною інфільтрацією кісткового мозку.

Загальна доза на цикл може розподілятися на 2–3 дні поспіль.

У разі застосування в комбінації з іншими протипухлинними препаратами дози слід відповідно зменшувати. Оскільки головним шляхом виведення лікарського засобу з організму є гепатобіліарна система, для пацієнтів із порушенням функції печінки слід знизити дозу епірубіцину гідрохлориду, щоб уникнути підвищення загальної токсичності.

Загалом, коли рівень білірубину в крові перебуває в межах 1,4–3 мг/100 мл, а затримка бромсульфоталеїну (BSF) становить 9–15 %, рекомендовано застосовувати половину стандартної дози лікарського засобу. Якщо рівень білірубину в крові та затримка BSF ще вищі, рекомендується чверть стандартної дози.

Порушення функції нирок середнього ступеня не є підставою для корекції рекомендованих доз, оскільки екскреція епірубіцину гідрохлориду нирками є незначною.

Внутрішньоміхурове введення

Епірубіцин не слід застосовувати внутрішньоміхурово для лікування інвазивних пухлин, що проникли через стінку сечового міхура. У таких випадках більш ефективною є системна терапія або хірургічне втручання.

При лікуванні папілярних перехідноклітинних видів раку рекомендовані щотижневі інстиляції 50 мг (об'єм розчинника див. нижче), які слід повторювати протягом 8 тижнів; у разі місцевої токсичності (хімічний цистит) доцільно зменшити одноразову дозу до 30 мг. При лікуванні раку *in situ* дозу можна збільшити до 80 мг залежно від індивідуальної переносимості.

Рекомендуються нижчезазначені схеми приготування розчинів препарату для внутрішньоміхурової терапії поверхневого раку сечового міхура.

Доза епірубіцину гідрохлориду	Об'єм ін'єкції епірубіцину гідрохлориду 2 мг/мл	Об'єм розчинника (0,9% стерильний фізіологічний розчин)	Загальний об'єм розчину для внутрішньоміхурових інстиляцій
-------------------------------	---	---	--

30 мг	15 мл	35 мл	50 мл
50 мг	25 мл	25 мл	50 мл
80 мг	40 мл	10 мл	50 мл

Для профілактики подальших рецидивів у разі проведення трансуретральної резекції поверхневих пухлин рекомендовані щотижневі інстиляції 50 мг, які слід повторювати протягом 4 тижнів, після чого слід застосовувати щомісячні інстиляції такої самої дози протягом періоду до одного року.

Внутрішньовенне введення

Внутрішньовенно препарат доцільно вводити протягом 5–10 хвилин за допомогою системи для крапельного вливання з вливанням фізіологічного розчину, що триває, попередньо переконавшись у тому, що голка добре зайшла у вену. Ця техніка знижує небезпеку екстравазації лікарського засобу та забезпечує промивання вени по закінченню введення.

Витікання епірубіцину з вени протягом введення може призвести до ураження тканин і навіть до некрозу.

Внутрішньоміхурове введення

Розчин епірубіцину гідрохлориду при інстиляції за допомогою катетера слід утримувати в організмі протягом однієї години, після чого пацієнту слід випорожнити сечовий міхур. У ході інстиляції може бути доцільним повертати таз пацієнта, щоб забезпечити широкий контакт розчину зі слизовою оболонкою сечового міхура.

Щоб запобігти розбавленню розчину сечею, пацієнт має утримуватися від вживання будь-якої рідини протягом 12 годин до інстиляції.

Діти. Немає достатніх даних щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу дітям.

Передозування.

Гостре передозування епірубіцину гідрохлоридом призводить до тяжкої мієлосупресії (в основному лейкопенії й тромбоцитопенії), токсичних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (переважно мукозит) і гострих серцевих ускладнень.

Відстрочена серцева недостатність спостерігалася у разі застосування антрациклінів через декілька місяців після завершення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід забезпечити ретельний нагляд за станом пацієнта, у разі появи ознак серцевої недостатності лікувати згідно зі стандартними настановами.

При передозуванні призначають симптоматичне лікування. Епірубіцину гідрохлорид не виводиться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції можуть виникати у понад 10 % пацієнтів, які отримують лікування препаратом. Найпоширенішими побічними реакціями є мієлосупресія, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, анорексія, алопеція та інфекції. Під час лікування епірубіцином повідомлялося про нижченаведені побічні реакції, які спостерігалися із зазначеною частотою: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$), невідомо (неможливо визначити частоту на підставі наявних даних).

Інфекції та інвазії. Дуже поширені: інфекція, кон'юнктивіт. Непоширені: сепсис*, пневмонія*.

Невідомо: септичний шок, запалення підшкірної клітковини.

Доброякісні пухлини та пухлини невизначеного характеру (включаючи кісти та поліпи). Непоширені: гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз.

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем. Дуже поширені: мієлосупресія (лейкопенія, гранулоцитопенія та нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія).

Порушення з боку імунної системи. Рідкісні: гіперчутливість[§], анафілактична реакція*.

Порушення з боку метаболізму або обміну поживних речовин. Поширені: зниження апетиту, зневоднення*. Рідкісні: гіперурикемія*.

Порушення з боку нервової системи. Поширені: відчуття печіння[§]. Рідкісні: запаморочення.

Порушення з боку органів зору. Дуже поширені: кератит.

Порушення з боку серця. Поширені: застійна серцева недостатність[^], шлуночкова тахікардія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, блокада ніжок пучка Гіса. Рідкісні: кардіотоксичність^{||}.

Судинні порушення. Дуже поширені: приливи, флебіт*. Поширені: крововилив*, почервоніння*. Непоширені: емболія*, артеріальна емболія*, тромбофлебіт*. Невідомо: шок*.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення. Непоширені: легенева емболія*. Невідомо: гіпоксія[°].

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Дуже поширені: нудота, блювання, стоматит, запалення слизової оболонки, діарея. Поширені: гастроінтестинальний біль*, ерозії ШКТ, езофагіт, виразка ШКТ. Непоширені: шлунково-кишкова кровотеча. Невідомо: відчуття дискомфорту в животі, ерозія слизової ротової порожнини, виразки ротової порожнини, біль у ротовій порожнині, відчуття печіння слизових оболонок, кровотеча в ротовій порожнині, пігментація ротової порожнини*.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже поширені: алопеція, шкірна токсичність. Поширені: висип/свербіж, пігментація нігтів*, зміни стану шкіри,

гіперпигментація шкіри^{*}. Непоширені: кропив'янка^{*}, еритема^{*}. Невідомо: фоточутливість^{*}.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів. Дуже поширені: хроматурія^{*†}. Поширені: полакіурія[§].

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз. Дуже поширені: аменорея. Рідкісні: азооспермія.

Системні порушення та реакції в місці введення. Дуже поширені: нездужання, підвищення температури^{*}. Поширені: еритема в місці введення інфузії, озноб^{*}. Непоширені: астения. Невідомо: флебосклероз, біль, некроз м'яких тканин^ε.

Діагностичні дослідження. Дуже поширені: аномальні показники трансамінази. Поширені: зниження фракції викиду.

Травми, отруєння та ускладнення, викликані процедурою. Дуже поширені: хімічний цистит^{*§}.

Невідомо: реакція відміни^{*Δ}.

^{*} Небажані ефекти в післямаркетинговий період.

[^] Задишка, набряк, гепатомегалія, асцит, набряк легень, плевральний випіт, галопуючий ритм серця.

^ω Індукована мієлосупресією.

[†] Забарвлення сечі в червоний колір у 1 та 2 день після введення лікарського засобу.

[§] Після внутрішньоміхурового введення (див. розділ «Особливості застосування»).

^{||} Наприклад, зміни на ЕКГ, аритмії, кардіоміопатія.

^ε Після випадкової паравенозної ін'єкції.

^Δ Гіперчутливість шкіри, яка попередньо підлягала опромінюванню.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в холодильнику (2–8 °C) в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після відкриття флакона з мікробіологічної точки зору цей лікарський засіб слід застосовувати негайно. Якщо його не використати негайно, то споживач несе відповідальність за умови та тривалість зберігання при застосуванні.

Несумісність.

Слід уникати тривалого контакту з будь-якими розчинами із лужними рН (включаючи розчини, які містять бікарбонат), оскільки це призведе до гідролізу препарату. Необхідно застосовувати лише розчинники, зазначені у розділі «Особливі заходи безпеки».

Ін'єкції епірубіцину та будь-які приготовані його розчини не слід змішувати з іншими лікарськими засобами. Повідомлялося про фізичну несумісність з гепарином.

Забороняється змішувати епірубіцин з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 5 мл або по 25 мл лікарського засобу в скляному флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сіндан-Фарма С.Р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бульвар Іона Михалаче 11, Бухарест, 011171, Румунія.