

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕПІРУБІЦИН «ЕБЕВЕ»

(EPIRUBICIN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: епірубіцин;

1 мл концентрату містить 2 мг епірубіцину гідрохлориду;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин червоного кольору, який не містить часток.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антрацикліни та споріднені сполуки.

Код АТХ L01D B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Епірубіцин є активною субстанцією групи антрациклінів. Фармакодинаміка аналогічна іншим антрациклінам-цитостатикам; антимікробні властивості не використовуються. Епірубіцин негативно впливає на всі фази клітинного циклу та найбільш активний у фазах S і G2 клітинного циклу. Після інтеркаляції між парами основ ДНК епірубіцин стабілізує комплекс «топоізомераза II — ДНК» та призводить до необоротного розриву ниток ДНК.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення (40–100 мг/м²) крива виведення епірубіцину з плазми крові є трифазною: $t_{1/2\alpha}$: 3–4,8 хвилини; $t_{1/2\beta}$: 1,1–2,6 години; $t_{1/2\gamma}$ (термінальний період напіввиведення): 18–45 годин.

Епірубіцин має великий об'єм розподілу (32–46 л/кг). Плазмовий кліренс становить 40–75 л/год. У разі порушення функції печінки плазмовий кліренс знижується.

Епірубідин інтенсивно біотрансформується у печінці в епірубідинол (13-ОН-епірубідин), глюкуроніди епірубідину та епірубідинол і аглікони. 4'-О-глюкуронидація відрізняє епірубідин від доксорубідину і може пояснювати швидшу елімінацію епірубідину та його зменшену токсичність. Рівні основного метаболіту, епірубідинолу, у плазмі крові (13-ОН-епірубідину) відповідно нижче і фактично паралельні до рівнів незміненої активної субстанції.

Білярна екскреція епірубідину та його метаболітів становить приблизно 35 % введеної дози. Виведення 11-15 % епірубідину та його метаболітів відбувається переважно нирками; приблизно 5-7 % виводиться нирками у незміненому стані.

При внутрішньоміхуровому введенні епірубідину для лікування поверхневого раку сечового міхура тканини пухлини абсорбують у 2-10 разів більше епірубідину, ніж здорові тканини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епірубідин призначений 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 епірубідину показане при лікуванні поверхневого раку сечового міхура (перехідноклітинний рак, карцинома *in situ*) та для профілактики рецидиву після трансуретральної резекції.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до епірубідину гідрохлориду або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу, до інших антрациклінів та антраценедіонів.

- Період годування груддю.

Внутрішньовенне введення протипоказане: при персистуючій мієлосупресії, міокардіопатії, у разі попереднього лікування максимальними сумарними дозами епірубіцину гідрохлориду та/або антрацендіонами, при нещодавно перенесеному інфаркті міокарда, тяжкій аритмії, при наявності генералізованої інфекції, пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки, нестабільною стенокардією, вираженим запаленням слизової оболонки ротової порожнини та/або шлунково-кишкового тракту.

Терапія епірубіцином протипоказана пацієнтам з активною депресією функції кісткового мозку внаслідок раніше проведених курсів лікування із застосуванням інших протипухлинних засобів або радіотерапії та пацієнтам, які вже отримували лікування із застосуванням максимальних кумулятивних доз епірубіцину гідрохлориду та/або інших антрациклінів (наприклад, доксорубіцину та даунорубіцину).

Порушення функції серця, у тому числі в анамнезі, а саме: прогресуюча серцева недостатність, міокардіальна недостатність IV ступеня (недостатність у стані спокою), тяжка аритмія та порушення провідності з серйозними гемодинамічними порушеннями, гострі запальні захворювання серця, нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда або інфаркт міокарда в анамнезі, що спричинив серцеву недостатність III та IV ступеня, міокардіопатія.

Протипоказано застосовувати в комбінації з вакциною проти жовтої гарячки.

Внутрішньоміхурове введення протипоказано пацієнтам з інфекціями сечовивідних шляхів, інвазивною пухлиною, що проростає у м'язовий шар сечового міхура, із запаленням сечового міхура, при великому об'ємі залишкової сечі, зморщеному сечовому міхурі та пацієнтам з гематурією. Особлива увага потрібна у разі труднощів у проведенні катетеризації (зокрема уретральна непрохідність, спричинена значним внутрішньоміхуровим новоутворенням).

Особливі заходи безпеки.

Розчин для інфузій має готувати спеціально навчений персонал тільки в асептичних умовах. Вагітним медичним працівникам заборонено працювати з препаратом.

Під час приготування розчину слід вдягти відповідний захисний одяг (одноразові рукавички, окуляри, робочий халат та маску) в призначеному для цієї мети приміщенні, переважно з належною вентиляцією.

Робоча зона повинна бути пристосована для розчинення препарату (бажано з системою з ламінарним потоком повітря); робоча поверхня повинна бути захищена одноразовим абсорбуючим папером на пластиковій основі.

Обов'язковим є дотримання правил з використання та утилізації цитостатичних засобів.

Усі засоби, що використовуються при введенні препарату чи прибиранні, включаючи рукавички, слід зібрати в одноразові пакети для токсичних відходів з метою подальшої утилізації при високій температурі.

У разі попадання на шкіру слід промити уражену ділянку водою з милом або розчином натрію бікарбонату. Не терти шкіру за допомогою щітки. Завжди мити руки після зняття рукавичок.

Слід вжити всіх запобіжних заходів, щоб не допустити попадання лікарського засобу в очі. У разі попадання лікарського засобу в очі промити великою кількістю води та/або 0,9 % розчином хлориду натрію та звернутися за медичною допомогою. Уражені ділянки має уважно оглянути спеціаліст.

У разі випадкового забруднення предметів розчином препарату їх слід промити 1 % розчином натрію гіпохлориту, а потім великою кількістю води.

Лікування епірубіцином повинні проводити тільки кваліфіковані лікарі, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів.

Тільки для одноразового використання. Залишки утилізувати. Використовувати тільки свіжоприготовлені і прозорі розчини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Епірубіцин можна застосовувати у комбінації з іншими протипухлинними засобами, але надзвичайно важливо ніколи не змішувати його з цими препаратами в одному шприці. Стан пацієнтів слід контролювати у зв'язку з імовірністю розвитку адитивної токсичної дії. Адитивна токсична дія особливо негативно впливає на кістковий мозок, інші органи кровотворення і травний тракт. Застосування епірубіцину в комбінованій хіміотерапії одночасно з іншими кардіотоксичними препаратами, а також сумісне застосування кардіоактивних препаратів (наприклад, блокаторів кальцієвих каналів), вимагає ретельного контролю функції серця протягом усього курсу лікування.

Епірубіцин екстенсивно метаболізується печінкою. Пригнічення функції печінки внаслідок супутньої терапії може погіршити метаболізм, фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність епірубіцину.

Антрацикліни, включаючи епірубіцин, слід застосовувати в комбінації з іншими кардіотоксичними препаратами тільки за умови ретельного моніторингу серцевої функції пацієнта. Пацієнти, які застосовують антрацикліни після припинення терапії іншими кардіотоксичними препаратами, особливо препаратами з тривалими періодами напіввиведення, такими як трастузумаб, можуть також знаходитися у групі підвищеного ризику розвитку кардіотоксичності.

Період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28–38 днів, і препарат може знаходитися у кровообігу до 27 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Таким чином, лікарям у разі можливості слід уникати проведення терапії на основі антрациклінів протягом 27 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Якщо антрацикліни застосовували до цього, рекомендується проводити ретельний моніторинг функції серця.

Можливе виражене порушення кровотворення у випадку (попередньої) терапії із застосуванням препаратів, які впливають на кістковий мозок (а саме: цитостатичні препарати, сульфамід, хлорамфенікол, дифеніл, похідні амідопіріну, антиретровірусні засоби).

Спостерігалася взаємодія епірубіцину гідрохлориду з циметидином, дексверапамілом, дексразоксаном, доцетакселом, інтерфероном $\alpha 2b$, паклітакселом та хініном:

- введення дози циметидину призводило до 50 % збільшення площі під кривою (AUC) епірубіцину, таким чином, слід припинити прийом циметидину на період лікування

епірубіцином;

- дексверапаміл може змінювати фармакокінетику епірубіцину і посилювати пригнічення функції кісткового мозку;
- введення паклітакселу перед застосуванням лікарського засобу Епірубіцин «Ебеве» може призвести до підвищення плазмових концентрацій незміненого епірубіцину та його метаболітів, проте останні не є ні токсичними, ні активними. При застосуванні таксанів (паклітакселу або доцетакселу) після препарату Епірубіцин «Ебеве» змін у його фармакокінетиці не спостерігалось. Цю комбінацію можна застосовувати при багатоступінчастому введенні двох лікарських препаратів. Слід проводити інфузію епірубіцину гідрохлориду і паклітакселу з інтервалом як мінімум у 24 години між застосуванням цих двох засобів;
- після введення дексразоксану у високих дозах (900 мг/м^2 та 1200 мг/м^2) було відзначено підвищення системного кліренсу епірубіцину гідрохлориду та зниження значення AUC. Пацієнти, які отримують комбіновану терапію антрациклінами та дексразоксаном, можуть частіше відзначати у себе мієлосупресію;
- в одному з досліджень було виявлено, що доцетаксел може підвищувати концентрації метаболітів епірубіцину в плазмі крові у разі безпосереднього прийому після епірубіцину гідрохлориду;
- сумісне призначення $\alpha 2b$ -інтерферону може спричинити зниження і граничного періоду напіврозпаду, і повного кліренсу епірубіцину;
- хінін може прискорювати початковий розподіл епірубіцину з крові в тканини та впливати на розподіл епірубіцину в еритроцитах.

Епірубіцин метаболізується переважно у печінці. Пригнічення функції печінки внаслідок супутньої терапії може погіршити метаболізм, фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність епірубіцину.

Слід уникати вакцинації пацієнтів, які отримують епірубіцин, живою вакциною. Вбиті або інактивовані вакцини можна вводити, однак такі вакцини можуть бути менш ефективними.

При одночасному застосуванні з епірубіцином лікарські засоби, які спричиняють затримку екскреції сечової кислоти (наприклад, сульфонаміди, деякі діуретики), можуть підвищити ризик розвитку гіперурикемії.

Слід враховувати можливість вираженого порушення гемопоезу при (попередньому) лікуванні препаратами, що впливають на кістковий мозок (тобто цитостатичні засоби, сульфонаміди, хлорамфенікол, дифенілгідантоїн, похідні амідопіріну, антиретровірусні засоби).

Посилення мієлосупресії можливе у пацієнтів, які проходили комбіновану терапію антрацикліном і дексразоксаном.

Особливості застосування.

Лікування повинно проводитися винятково під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних препаратів. Застосування лікарського засобу слід проводити строго відповідно до інструкції.

Пацієнти повинні відновитися від гострої токсичності (наприклад, від стоматиту, нейтропенії, тромбоцитопенії та генералізованих інфекцій), що виникла у результаті попередньої цитотоксичної терапії, до початку лікування епірубіцином.

Лікування високими дозами епірубіцину гідрохлориду (наприклад, ≥ 90 мг/м² кожні 3–4 тижні) спричиняє побічні прояви, загалом подібні до тих, що виникають при застосуванні стандартних доз

(< 90 мг/м² кожні 3–4 тижні), може збільшитися ступінь тяжкості нейтропенії та стоматиту/мукозиту.

Лікування високими дозами епірубіцину гідрохлориду потребує особливої уваги у зв'язку з можливістю клінічних ускладнень внаслідок глибокої мієлосупресії.

Поверхні, забруднені епірубіцином, слід прибирати з використанням розчину натрію гіпохлориту 10 %. Одержана зміна кольору свідчить про окислювальну інактивацію епірубіцину гідрохлориду. У разі попадання на шкіру або слизові оболонки слід промити уражену ділянку водою з милом.

Серцева функція. Кардіотоксичність є ризиком при лікуванні антрациклінами і може проявлятися у вигляді ранніх (гострих) або пізніх (відстрочених) проявів.

Ранні (тобто гострі) порушення. Ранні прояви кардіотоксичності епірубіцину полягають в основному у розвитку синусової тахікардії та/або змінах кривої електрокардіограми (ЕКГ), таких як неспецифічні зміни S-T сегмента Т-хвилі. Також зареєстровані повідомлення про випадки тахікардії, включаючи передчасне скорочення шлуночка, шлуночкову тахікардію і брадикардію, а також передсердно-шлуночкову і міжшлуночкову блокаду. Такі ефекти зазвичай не є передумовою для подальшого розвитку уповільненої кардіотоксичності, вони рідко є клінічно значущими і зазвичай їх не слід розглядати як показання для припинення лікування епірубіцином.

Пізні (тобто уповільнені) порушення. Уповільнена кардіотоксичність зазвичай розвивається на завершальному етапі курсу лікування епірубіцином або через 2–3 місяці після завершення терапії, але також зареєстровані повідомлення про її пізніші прояви (через декілька місяців або років після завершення лікування). Уповільнена кардіоміопатія проявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та/або симптомами застійної серцевої недостатності (ЗСН), такими як задишка, набряк легенів, ортостатичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцити, плевральний випіт і ритм галопу.

Застійна серцева недостатність із загрозою для життя є найтяжчою формою кардіоміопатії, спричиненої антрациклінами, і відображає токсичність лікарського засобу, що обмежує кумулятивну дозу.

Ризик розвитку застійної серцевої недостатності швидко зростає у пацієнтів, які застосовують вищі кумулятивні дози епірубіцину гідрохлориду понад 900 мг/м²; перевищувати подібну кумулятивну дозу слід тільки з особливою обережністю.

Слід оцінювати серцеву функцію пацієнтів до початку лікування епірубіцином і ретельно її контролювати у процесі терапії з метою мінімізації ризику виникнення серйозної серцевої недостатності.

Ризик можна зменшити за допомогою регулярного моніторингу фракції викиду лівого шлуночка під час проведення курсу лікування зі швидким припиненням введення епірубіцину

гідрохлориду при перших ознаках порушення функції. Належним способом повторної оцінки функції серця є оцінка ФВЛШ за допомогою багатоступінчастої радіоізотопної ангіографії (MUGA) або ехокардіографії (ЕхоКГ). Рекомендують базову оцінку функції серця за допомогою ЕКГ і сканування MUGA або ЕхоКГ, особливо для пацієнтів із факторами ризику, що збільшують імовірність кардіотоксичності. Слід проводити повторне визначення ФВЛШ за допомогою MUGA або ЕхоКГ, особливо при застосуванні більш високих, кумулятивних доз антрацикліну. Техніка, яку використовують для оцінки при подальшому спостереженні, повинна бути відповідною.

Враховуючи можливий ризик розвитку кардіоміопатії, перевищувати кумулятивну дозу епірубіцину гідрохлориду 900 мг/м² слід з особливою обережністю.

Фактори ризику кардіотоксичності можуть спостерігатися у пацієнтів з активним або прихованим серцево-судинним захворюванням, у пацієнтів, які одержували попередньо або одночасно з епірубіцином променеву терапію ділянки середостіння/ділянки перикарда, у пацієнтів, які раніше одержували лікування іншими антрациклінами або антрацендіонами, а також при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, які можуть пригнічувати скорочувальну здатність серця, або кардіотоксичних лікарських засобів (наприклад, трастузумабу) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); у підвищеній зоні ризику знаходяться пацієнти літнього віку.

Серцева недостатність [клас II-IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA)] спостерігається у пацієнтів, які проходять монотерапію трастузумабом або комбіновану терапію з антрациклінами, такими як епірубіцин. Вона може варіювати від помірної до тяжкої і спричиняти летальний наслідок.

Трастузумаб і антрацикліни, наприклад епірубіцин, не слід застосовувати у комбінації, якщо не проводиться ретельний контроль серцевої функції пацієнта під час добре контрольованих клінічних випробувань. Пацієнти, які раніше одержували антрацикліни, також знаходяться у зоні підвищеного ризику розвитку кардіотоксичності при застосуванні трастузумабу, хоча ризик є меншим, ніж при одночасному застосуванні трастузумабу та антрациклінів.

Оскільки зазначений період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28-38 днів, трастузумаб може знаходитися у кровообігу до 27 тижнів після припинення його застосування. Пацієнти, які отримують антрацикліни, наприклад епірубіцин, після припинення лікування трастузумабом, можуть знаходитися у підвищеній зоні ризику розвитку кардіотоксичності. Таким чином, лікарям, при можливості, слід уникати проведення терапії на основі антрацикліну протягом 24 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Якщо застосовуються антрацикліни, наприклад епірубіцин, рекомендується проводити ретельний моніторинг функції серця пацієнта.

Якщо з'являються симптоми серцевої недостатності при застосуванні трастузумабу після лікування епірубіцином, необхідно застосовувати стандартні препарати.

Слід проводити особливо ретельний моніторинг серцевої функції пацієнтів, які одержують високі кумулятивні дози, а також пацієнтів, які входять до групи факторів ризику. Однак кардіотоксичність, пов'язана з епірубіцином, може розвиватися і при нижчих кумулятивних дозах, незалежно від того, присутні чи відсутні фактори ризику.

Імовірно, що токсичність епірубіцину гідрохлориду та інших антрациклінів або антрацендіонів є адитивною.

Гематологічна токсичність. Як і інші цитотоксичні засоби, епірубіцин може спричиняти мієлосупресію. Гематологічний профіль слід оцінювати до початку і в ході кожного циклу лікування епірубіцином, включаючи диференціальний підрахунок лейкоцитів. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є переважним проявом гематологічної токсичності епірубіцину гідрохлориду і найпоширенішим проявом гострої токсичності даного лікарського засобу, що обмежує дозу.

Зазвичай лейкопенія і нейтропенія проявляються у більш тяжкій формі при застосуванні високих доз, досягаючи у більшості випадків найнижчого рівня між 10-м і 14-м днями після введення цього лікарського препарату; вони зазвичай мають тимчасовий характер, причому рівень лейкоцитів і нейтрофілів у більшості випадків повертається до норми на 21-й день.

Також можуть спостерігатися тромбоцитопенія та анемія. Клінічні наслідки тяжкої мієлосупресії включають гарячку, інфекцію, сепсис/септицемію, септичний шок, крововилив, гіпоксію тканин або летальний наслідок.

Вторинний лейкоз. Вторинний лейкоз, із передлейкемічною фазою або без неї, спостерігається у пацієнтів, які одержували антрацикліни, зокрема епірубіцин. Вторинний лейкоз спостерігається частіше, якщо подібні лікарські препарати застосовують у комбінації з антинеопластичними засобами, що руйнують ДНК, у комбінації з променевою терапією, якщо проводилося інтенсивне попереднє лікування пацієнтів цитотоксичними препаратами або при підвищених дозах антрациклінів. Подібним видам лейкозу може передувати латентний період тривалістю від 1 до 3 років.

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Епірубіцин чинить еметогенну дію. Вже на початку застосування діючої речовини може розвинути мукозит/стоматит та, у тяжких випадках, за кілька днів може прогресувати до утворення виразок на слизовій оболонці. У більшості пацієнтів цей побічний ефект зникає на третьому тижні лікування.

Функція печінки. Основним шляхом виведення епірубіцину гідрохлориду є гепатобіліарна система.

До початку і в процесі терапії епірубіцином рекомендується проводити функціональні печінкові тести (визначати рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази і білірубину) з метою виключення печінкової недостатності.

У пацієнтів із підвищеними печінковими рівнями (білірубину та АСТ) спостерігається зменшення кліренсу препарату з подальшим зростанням загальної токсичності епірубіцину гідрохлориду. Для таких пацієнтів рекомендують зменшення дози. Пацієнтам із порушеною функцією печінки не слід приймати епірубіцин.

Функція нирок. Слід регулярно перевіряти рівні креатиніну сироватки крові до початку і під час лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем креатиніну сироватки крові (> 5 мг/дл) необхідна корекція дози.

Реакції у місці введення. Флебосклероз може виникнути у результаті ін'єкції у судини невеликого розміру або повторних ін'єкцій в одну і ту ж саму вену. Дотримання рекомендованих методик введення сприяє мінімізації ризику розвитку флебіту/тромбофлебіту у місці ін'єкції.

Екстравазація. Екстравазація епірубіцину гідрохлориду у процесі внутрішньовенного введення може спричиняти місцеві больові відчуття, тяжкі пошкодження (утворення пухирів, тяжкий

целюліт) і некроз тканини. При появі ознак екстравазації у ході внутрішньовенного введення епірубіцину гідрохлориду слід негайно припинити інфузію цього лікарського засобу. Побічний ефект екстравазації можна попередити або зменшити за допомогою негайного застосування спеціальної терапії, наприклад, дексразоксаном (див. відповідні інструкції до застосування). Біль пацієнта можна полегшити шляхом охолодження місця ін'єкції з підтриманням охолодженого стану протягом 24 годин із застосуванням гіалуринової кислоти і диметилсульфоксиду (ДМСО). За станом пацієнта слід вести особливо ретельне спостереження надалі, оскільки некроз тканин може розвиватися через кілька тижнів. Якщо відбувається екстравазація, слід проконсультуватися з пластичним хірургом щодо можливої резекції ураженої ділянки.

Інше. Як і у разі застосування інших цитотоксичних препаратів, при застосуванні епірубіцину гідрохлориду були зареєстровані окремі випадки розвитку тромбофлебиту і тромбоемболії, включаючи легеневу емболію (у деяких випадках летальну).

Синдром лізису пухлини. Епірубіцин може спричинити гіперурикемію як результат екстенсивного катаболізму пуринів, що супроводжує швидкий лізис неопластичних клітин (синдром лізису пухлини). Тому після початку лікування слід контролювати рівні у крові сечової кислоти, калію, кальцію фосфату і креатиніну. Поповнення втрати рідини, підлужування сечі і призначення алопуринолу для попередження гіперурикемії можуть зменшити імовірність ускладнень синдрому лізису пухлини.

Пригнічення імунітету/підвищена схильність до інфекцій. Введення живих або атенуйованих живих вакцин пацієнтам, у яких імунна система ослаблена хіміотерапевтичними засобами, включаючи епірубіцин, може призвести до тяжких або летальних інфекцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати введення живих вакцин пацієнтам, які приймають епірубіцин. Вбиті або інактивовані вакцини можна вводити, однак такі вакцини можуть бути менш ефективними.

Вплив на репродуктивну систему. Епірубіцин може чинити генотоксичну дію. Чоловікам та жінкам, які приймають епірубіцин, слід користуватися відповідними контрацептивними засобами під час терапії та протягом 6 місяців після завершення терапії. Пацієнтам, які хочуть мати дітей, після завершення терапії рекомендується отримати генетичну консультацію (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Додаткові попередження та застереження щодо інших шляхів введення.

Внутрішньоміхурове введення. Введення епірубіцину гідрохлориду може спричинити появу симптомів хімічного циститу (таких як дизурія, поліурія, ніктурія, утруднення сечовипускання, гематурія, дискомфорт у ділянці сечового міхура, некроз стінки сечового міхура) та спазм сечового міхура. Особливу увагу слід звернути на проблеми катетеризації (наприклад, обструкція уретри при масивних інтравезикальних пухлинах).

Інтраартеріальне введення. Інтраартеріальне введення епірубіцину гідрохлориду (транскатетерна емболізація артерій з метою локальної чи регіонарної первинної гепатоцелюлярної карциноми чи метастазів у печінку) може спричинити (окрім загальнотоксичних проявів, якісно подібних до тих, що виникають після внутрішньовенного застосування епірубіцину гідрохлориду) локальні або регіонарні прояви у вигляді гастродуоденальних виразок (імовірно, пов'язаних із рефлюксом препарату в артерії шлунка) і звуження жовчних проток внаслідок спричиненого препаратом склерозуючого холангіту.

Цей шлях введення може призвести до великих некрозів перфузованих тканин.

Добавки. Цей лікарський засіб містить 0,154 ммоль (3,54 мг) натрію/мл. Цей факт слід брати до уваги в разі перебування пацієнтів на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Епірубідин може спричинити забарвлення сечі у червоний колір протягом 1–2 діб після введення.

Термін придатності розчину для інфузій після розведення.

Хімічна та фізична стабільність готового розчину Епірубідин «Ебеве», розведеного відповідним середовищем для інфузій (5 % розчином глюкози, 0,9 % розчином хлориду натрію) до одержання концентрацій 0,1 мг/мл та 1 мг/мл, була доведена протягом 28 днів при зберіганні у холодильнику.

У разі зберігання при кімнатній температурі ці розчини залишаються стійкими протягом 4 днів у місцях, захищених та незахищених від світла.

З мікробіологічної точки зору розведений розчин слід використовувати негайно. Якщо розчин не використовується одразу ж, за терміном та умовами його зберігання повинна стежити відповідальна особа. Період зберігання розчину зазвичай не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С, якщо тільки він не готувався у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Для внутрішньоміхурового введення рекомендується використовувати розчини в дозі 30–80 мг епірубідину гідрохлориду на 50 мл фізіологічного розчину.

Ризик мікробної контамінації існує на всіх етапах виготовлення.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Перед початком лікування жінок репродуктивного віку слід виключити можливість вагітності, а протягом самого лікування жінки повинні користуватися ефективними засобами контрацепції.

Експериментальні дані, отримані на тваринах, дають підставу припускати, що при застосуванні вагітним епірубідин може спричинити ушкодження плода, тому його не можна застосовувати у період вагітності.

Якщо епірубідин застосовувати у період вагітності або пацієнтка вагітніє під час застосування цього препарату, її слід проінформувати про потенційну небезпеку для плода.

Немає жодних досліджень з участю вагітних жінок. Епірубідин слід застосовувати у період вагітності, тільки якщо потенційна користь для жінки переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю. Чи екстрагується епірубідин у грудне молоко, залишається невідомим. У зв'язку з тим, що багато препаратів, у тому числі й антрацикліни, проникають у грудне молоко, а також у зв'язку з можливістю серйозних побічних проявів, спричинених епірубідином, у немовлят, яких годують груддю, жінкам слід припинити годування груддю до початку застосування препарату.

Фертильність. Епірубідин може спричинити пошкодження хромосом сперматозоїдів людини. Чоловіки, які отримують лікування епірубідином, повинні використовувати ефективні засоби

контрацепції і, якщо це доречно і можливо, звернутися за порадою щодо збереження сперми у зв'язку з можливістю необоротного безпліддя, спричиненого терапією.

Епірубіцин може спричинити аменорею і передчасне настання менопаузи у жінок.

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

Досліджень щодо впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами не проводили.

Епірубіцин може спричиняти гострі напади нудоти та блювання, запаморочення, які можуть призводити до тимчасового порушення здатності керувати автотранспортом та працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Епірубіцин призначений тільки для внутрішньовенного або внутрішньоміхурового введення.

Внутрішньовенне введення.

Рекомендується вводити Епірубіцин «Ебеве» через катетер інфузійною системою вільним вливанням сольового розчину внутрішньовенно, переконавшись, що голка правильно введена у вену. При вливанні слід дотримуватися обережності з метою уникнення появи синців (див. розділ «Особливості застосування»). У разі появи синців слід негайно припинити інфузію.

Схема застосування при стандартному дозуванні.

При монотерапії епірубіцину гідрохлоридом рекомендована доза для дорослих становить 60–90 мг/м² поверхні тіла. Епірубіцину гідрохлорид слід вводити внутрішньовенно протягом 3–5 хвилин. Введення препарату слід повторити з інтервалами у 21 день відповідно до стану крові/кісткового мозку.

При розвитку токсичних ефектів, зокрема тяжкої нейтропенії/нейтропенічної пропасниці та тромбоцитопенії (які можуть зберігатися до 21-го дня), введення препарату відтерміновувати або знижувати подальші дози.

Схема застосування при призначенні високих доз.

При лікуванні у високих дозах епірубіцину гідрохлорид можна вводити шляхом внутрішньовенних болюсних ін'єкцій тривалістю 3–5 хвилин або шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю до 30 хвилин.

Рак легенів.

При монотерапії у високих дозах епірубіцину гідрохлорид для лікування карциноми легенів слід вводити відповідно до нижчезазначених схем:

- дрібноклітинний рак легенів (у пацієнтів, які раніше не отримували лікування): 120 мг/м²
- В

1-й день кожні 3 тижні.

· недрібноклітинний рак легенів (епідермоїдний, сквамозний та аденокарцинома) у пацієнтів, які раніше не отримували лікування: 135 мг/м² у 1-й день або 45 мг/м² у 1-й, 2-й, 3-й дні кожні 3 тижні.

Рак молочної залози.

Дози до 135 мг/м² (при монотерапії Епірубіцином «Ебеве») та до 120 мг/м² (при комбінованій терапії), що вводили кожні 3-4 тижні, були ефективними та добре переносилися пацієнтками з раком молочної залози.

При ад'ювантній хіміотерапії раку молочної залози на початкових стадіях з ураженням регіональних лімфатичних вузлів рекомендовані дози епірубіцину гідрохлориду варіюють від 100 мг/м² (одноразово у 1-й день курсу) до 120 мг/м² (у розділених дозах у 1-й та 8-й дні курсу) в комбінації з циклофосфамідом і 5-фторурацилом внутрішньовенно, а також тамоксифеном перорально. Курси повторювати з періодичністю у 3-4 тижні.

Препарат слід вводити шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5-10 хвилин або внутрішньовенної інфузії протягом не більше 30 хвилин.

Рекомендоване застосування нижчих доз (60-75 мг/м² або 105-120 мг/м² у схемах дозування для високих доз) пацієнтам зі зниженим резервом кісткового мозку внаслідок попереднього лікування із застосуванням хіміотерапії та/або променевої терапії, пацієнтам літнього віку або з пухлинною інфільтрацією кісткового мозку. Загальну дозу на цикл можна розділити для прийому протягом 2-3 послідовних днів.

У таблиці нижче наведені загальні рекомендації щодо доз при монотерапії і комбінованій хіміотерапії різних пухлин:

Онкологічне захворювання	Доза епірубіцину гідрохлориду (мг/м²)^a	
	Монотерапія	Комбінована терапія
Розповсюджений рак яєчників	60-90	50-100
Рак шлунка	60-90	50
Дрібноклітинний бронхіальний рак	120	120
Рак сечового міхура	50 мг/ 50 мл або 80 мг/ 50 мл (карцинома <i>in situ</i>) Профілактика: 50 мг/ 50 мл щотижня протягом 4 тижнів, потім щомісячно протягом 11 місяців	

^a Дози зазвичай вводити у 1-й день курсу або в 1-й, 2-й та 3-й дні курсу з інтервалами у 21 день.

-

Комбінована терапія.

Якщо Епірубіцин «Ебеве» застосовувати в комбінації з іншими цитостатичними засобами, дозу

слід відповідно знижувати. Зазвичай застосовувані дози наведені в таблиці вище.

Порушення функція печінки.

Епірубіцину гідрохлорид виводиться переважно гепатобіліарною системою. Дози для пацієнтів із порушеннями функцій печінки необхідно знижувати залежно від рівня білірубіну в сироватці крові таким чином:

Рівень білірубіну в сироватці крові	Зниження дози
24–51 мкмоль/л	50 %
> 51 мкмоль/л	75 %

Порушення функції нирок.

Оскільки ниркова екскреція епірубіцину гідрохлориду незначна, зниження доз для пацієнтів із помірними порушеннями функцій нирок не потрібне. Проте корекція доз може бути необхідна для пацієнтів із рівнем креатиніну в сироватці крові понад 5 мг/дл.

Внутрішньоміхурове введення.

Епірубіцину гідрохлорид може бути введений внутрішньоміхурово для лікування поверхневого раку сечового міхура та карциноми *in situ*. Епірубіцин не слід застосовувати внутрішньоміхурово для лікування інвазивних пухлин, що проникли через стінку сечового міхура; у таких випадках ефективніша системна хіміотерапія або хірургічне втручання (див. розділ «Протипоказання»). Епірубіцину гідрохлорид також успішно застосовують для внутрішньоміхурової профілактики рецидивів після трансуретральної резекції поверхневих пухлин сечового міхура.

Для лікування поверхневого раку сечового міхура рекомендують наступну схему, використовуючи таблицю розведення: 8 інстиляцій на тиждень в дозі 50 мг/50 мл (розведення фізіологічним розчином або дистильованою стерильною водою).

Якщо спостерігається місцева токсичність: рекомендують зменшення дози до 30 мг/50 мл.

Карцинома *in situ*: до 80 мг/50 мл (залежно від індивідуальної переносимості пацієнта).

Для профілактики: 4 введення на тиждень в дозі 50 мг/50 мл з подальшими 11 інстиляціями такої ж дози на місяць.

Спосіб застосування.

Епірубіцин «Ебеве» неефективний при пероральному прийомі і його не слід вводити внутрішньом'язово або інтратекально.

Внутрішньовенне застосування.

Внутрішньовенне введення повинно тривати протягом 5–10 хвилин через систему для внутрішньовенних інфузій. При цьому слід переконатися, що голка правильно введена у вену, причому флакон із 0,9 % розчином натрію хлориду повинен вже бути встановлений. Ця техніка

знижує ризик екстравазації препарату та забезпечує можливість промивання вени 0,9 % розчином натрію хлориду наприкінці введення препарату. Витікання Епірубіцину «Ебеве» з вени протягом введення може призвести до ураження тканин і навіть до некрозу. Венозний склероз можливий у результаті ін'єкції у тонкі судини або при повторних ін'єкціях в одну і ту саму вену.

Внутрішньоміхурове застосування.

Розчин Епірубіцину «Ебеве», що вводиться через катетер, слід лишати у сечовому міхурі протягом 1 години, після чого пацієнт повинен випорожнити сечовий міхур. Щоб уникнути невчасного розведення сечею, пацієнта необхідно проінструктувати про те, що йому не слід вживати рідину за 12 годин до інстиляції. У процесі інстиляції пацієнта необхідно час від часу перевертати з боку на бік для забезпечення більш рівномірного впливу розчину препарату на стінки сечового міхура.

Приготування розчину.

Епірубіцин «Ебеве» слід розводити 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози.

Препарат слід використати протягом 24 годин після першого проколювання пробки флакона. Невикористаний розчин слід знищити.

При зберіганні розчину для ін'єкцій у холодильнику препарат може желатинізуватися. Відновлення консистенції відбувається через 2-4 години за умов кімнатної температури (15-25 °C) і похитування флакона з розчином.

Розведення розчинів, що використовують для інстиляції у сечовий міхур.

Необхідна доза епірубіцину	Об'єм розчину епірубіцину гідрохлориду 2 мг/мл	Об'єм розчинника (стерильної води для ін'єкцій або стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду)	Загальний об'єм для інстиляції у сечовий міхур
30 мг	15 мл	35 мл	50 мл
50 мг	25 мл	25 мл	50 мл
80 мг	40 мл	10 мл	50 мл

Діти. Ефективність і безпеку застосування препарату для лікування дітей не досліджували.

Передозування.

Гостре передозування епірубіцину може спричинити тяжку мієлосупресію (в основному лейкопенію і тромбоцитопенію), токсичні прояви з боку травного тракту (в основному мукозит) і серцеві ускладнення (гостру дегенерацію міокарда протягом 24 годин). Латентна серцева недостатність спостерігалась у разі застосування антрациклінів від декількох місяців (до 6 місяців) до декількох років після завершення лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтів слід ретельно обстежувати. Якщо з'являються симптоми серцевої

недостатності, пацієнтів слід лікувати традиційними способами.

Лікування. Лікування симптоматичне; у разі розвитку тяжкої мієлосупресії слід провести загальні підтримуючі заходи, а саме: переливання крові, застосування антибіотиків та ізолювання хворого у стерильній кімнаті.

Епірубіцин не можна видалити за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

Частота нижченаведених побічних реакцій епірубіцину класифікується таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні (від $\geq 1/10000$ до < 1000); поодинокі ($< 1/10000$); невідомо (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних).

Очікується, що у більш ніж 10 % пацієнтів, які проходять лікування, виникнуть побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є мієлосупресія, розлади травного тракту, анорексія, алопеція, інфекція.

Інфекції та інвазії. Часті: інфекція. Невідомо: септичний шок (може бути наслідком мієлосупресії), сепсис, пневмонія.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (у тому числі кісти та поліпи).

Рідкісні: гострий лімфолейкоз, гостра мієлопоетична лейкемія, вторинний гострий мієлоїдний лейкоз з або без прелейкемічної фази у пацієнтів, які приймали епірубіцин у комбінації з антинеопластичними діючими речовинами, які спричиняють пошкодження ДНК. Такий лейкоз має короткий латентний період (1-3 роки).

З боку крові та лімфатичної системи. Дуже часті: мієлосупресія (лейкопенія, гранулоцитопенія, нейтропенія, анемія та фебрильна нейтропенія). При терапії високими дозами розвивається оборотна тяжка нейтропенія (< 500 нейтрофілів/мм³ протягом < 7 днів). Нечасті: тромбоцитопенія. Невідомо: кровотечі та гіпоксія тканин внаслідок мієлосупресії.

З боку імунної системи. Рідкісні: анафілаксія (анафілактичні/анафілактоїдні реакції із шоком або без нього, включаючи висипання, свербіж, пропасницю, озноб).

З боку обміну речовин та харчування. Часті: анорексія, зневоднення. Рідкісні: гіперурикемія.

З боку нервової системи. Рідкісні: запаморочення.

З боку органів зору. Невідомо: кон'юнктивіт, кератит.

З боку серцевої системи. Рідкісні: застійна серцева недостатність (диспное, набряк, гепатомегалія, асцит, набряк легенів, плевральний випіт, ритм галопу), кардіотоксичність (зміни ЕКГ, аритмія, кардіоміопатія), вентрикулярна тахікардія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, блокада ніжок пучка Гіса, артеріальна гіпотензія.

З боку судинної системи. Часті: раптові припливи. Нечасті: флебіт, тромбофлебіт. Невідомо: шок, тромбоемболічні події, зокрема емболія легеневої артерії (в окремих випадках – з летальним наслідком).

З боку шлунково-кишкового тракту. Часті: мукозит (зазвичай розвивається через 5-10 днів після початку лікування), езофагіт, гіперпигментація слизової оболонки ротової порожнини, стоматит, нудота, блювання, діарея (яка може спричинити дегідратацію), біль у ділянці живота, виразковий стоматит, біль у роті, печіння слизової оболонки та пигментація шкі. Невідомо: ерозії, утворення виразок, біль або відчуття жару, кровотеча з рота, гіперпигментація слизової оболонки ротової порожнини.

З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини. Дуже часті: алопеція (зустрічається у 60-90 % пацієнтів; у чоловіків супроводжується припиненням росту волосся на обличчі). Алопеція дозозалежна та у більшості випадків оборотна. Рідкісні: кропив'янка, локальні еритематозні реакції вздовж вени, що використовувалася для ін'єкції. Невідомо: локальна токсичність, висипання, свербіж, еритема, припливи, зміни в шкірі та нігтях (гіперпигментація), чутливість до світла, підвищена чутливість опроміненої шкіри (ретроспективна реакція на опромінення).

З боку нирок та сечових шляхів. Дуже часті: забарвлення сечі у червоний колір на 1-2 доби після введення препарату.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Рідкісні: аменорея, азооспермія.

Загальні порушення та стан місця введення. Часті: еритема в місці інфузії. Рідкісні: нездужання, астенія, гарячка, озноб, гіперпірексія. Невідомо: флебосклероз, місцевий біль, целюліт тяжкого ступеня, некроз тканин після випадкового паравенозного введення.

Лабораторні показники. Рідкісні: зміни рівнів трансаміназ. Невідомо: безсимптомне зменшення фракції викиду лівого шлуночка.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення. Часті: хімічний цистит, іноді геморагічний, спостерігався після внутрішньоміхурового застосування.

Після внутрішньоміхурового введення.

Оскільки невелика кількість активної речовини резорбується після внутрішньоміхурової інстиляції, тяжкі системні реакції на лікарські засоби, а також алергічні реакції спостерігаються дуже рідко.

Часто повідомлялося про місцеві реакції – відчуття печіння та почастищення сечовипускання (полакіурія). Повідомлялося про окремі випадки бактеріального або хімічного циститу (див. розділ «Особливості застосування»). Зазвичай ці побічні реакції є оборотними.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі від 2 до 8 °С.

Несумісність.

Епірубіцин «Ебеве» не слід змішувати з гепарином через їхню хімічну несумісність. При

застосуванні епірубіцину гідрохлориду в комбінації з іншими цитостатиками не слід змішувати їх в одному шприці. Крім цього, епірубіцин не слід розводити лужними розчинами (спричиняє гідроліз).

Упаковка. По 5 мл (10 мг) або 25 мл (50 мг), або 50 мл (100 мг), або 100 мл (200 мг) у флаконі; по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

або

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.