

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕПІРУБІЦИН (EPİRUBICIN)

Склад:

діюча речовина: epirubicin;

1 мл містить 2 мг епірубіцину гідрохлориду;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин червоного кольору.

Фармакотерапевтична група. Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати. Антрацикліни та споріднені сполуки. Код АТХ L01D B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Епірубіцин є антрацикліновим цитотоксичним препаратом. Оскільки відомо, що антрацикліни можуть впливати на численні біохімічні і біологічні функції еукаріотичних клітин, точний механізм цитотоксичної і антипроліферативної дії препарату залишається не зовсім ясним.

Епірубіцин утворює комплекс із ДНК шляхом інтеркаляції плоских витків його молекули між парами нуклеотидних основ із подальшим пригніченням нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) і синтезу протеїнів. Ця інтеркаляція запускає процес розщеплення ДНК топоізомеразою II, що проявляється цитотоксичними ефектами. Епірубіцин також пригнічує геліказну активність ДНК, що запобігає ензиматичній сепарації подвійного ланцюга ДНК і впливає на реплікацію і транскрипцію. Епірубіцин також бере участь в окисно-відновних реакціях шляхом утворення цитотоксичних вільних радикалів. Антипроліферативна і цитотоксична дія епірубіцину є результатом цих або подібних механізмів.

Епірубіцин діє цитотоксично *in vitro* на різні клітинні лінії людей і первинні культури пухлин людини. Він також активний *in vivo* проти різних пухлин людини (включно з пухлинами молочної залози).

Фармакокінетика.

Фармакокінетика епірубіцину в діапазоні доз 60-150 мг/м² є лінійною. Плазматичний кліренс не залежить від тривалості інфузії чи способу введення.

Розподіл. Після внутрішньовенного введення епірубіцин швидко і добре розподіляється у тканинах. Зв'язування епірубіцину з білками плазми крові, головним чином з альбуміном, становить приблизно 77 % і не залежить від концентрації препарату. Епірубіцин здатний накопичуватися в еритроцитах, загальна концентрація препарату в крові майже вдвічі перевищує концентрацію препарату в плазмі крові.

Метаболізм. Епірубіцин екстенсивно і швидко метаболізується у печінці та в інших органах і клітинах, включаючи еритроцити.

Епірубіцинол (основний метаболіт) *in vitro* проявляє цитотоксичну активність у десять разів меншу, ніж епірубіцин. Малоімовірно, що епірубіцинол накопичиться *in vivo* в концентрації, достатній для досягнення цитотоксичного ефекту, оскільки концентрація його в плазмі крові нижча, ніж концентрація незміненого препарату. У решти метаболітів не виявлено значної активності або токсичності.

Виведення. Епірубіцин і його основні метаболіти виводяться шляхом біліарної екскреції і меншою мірою – з сечею. Період напіввиведення епірубіцину становить приблизно 40 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епірубіцин показаний при лікуванні широкого спектра новоутворень, включаючи:

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

Внутрішньоміхурове введення епірубіцину показано:

- при лікуванні поверхневого раку сечового міхура (перехідноклітинний рак, карцинома *in situ*);
- для профілактики рецидиву після трансуретральної резекції.

Противоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, інших антрациклінів та антраценедіонів.

Період годування груддю.

Активна депресія функції кісткового мозку внаслідок раніше проведених курсів лікування із застосуванням інших протипухлинних засобів або радіотерапії.

Внутрішньовенне введення протипоказано пацієнтам з:

- тяжкою міокардіальною недостатністю, кардіоміопатіями, нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, тяжкою аритмією, нестабільною стенокардією, персистою мієлосупресією;
- тяжким порушенням функції печінки;
- наявною гострою генералізованою інфекцією;
- попереднім лікуванням максимальними кумулятивними дозами епірубіцину та/або іншими антрациклінами та антраценедіонами (див. розділ «Особливості застосування»).

Внутрішньоміхурове введення протипоказано пацієнтам з інфекціями сечовивідних шляхів, інвазивною пухлиною, що проростає у сечовий міхур, запаленням сечового міхура та пацієнтам з гематурією. Особлива увага потрібна у разі труднощів у проведенні катетеризації (зокрема, уретральна непрохідність, викликана значним внутрішньоміхуровим новоутворенням).

Особливі заходи безпеки.

Нижчезазначених запобіжних заходів слід дотримуватися при застосуванні всіх протипухлинних препаратів.

- Персонал повинен мати належну підготовку з техніки розведення і введення.
- Вагітних не слід допускати до роботи з препаратом.
- Персонал, який працює з препаратом, повинен використовувати захисний одяг: захисні окуляри, захисний халат, одноразові рукавички і маску.
- Робоча зона повинна бути пристосована для розчинення препарату (бажано з системою з вертикальним ламінарним потоком повітря); робоча поверхня повинна бути захищена абсорбуючим папером на пластиковій основі.
- 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 випадкового потрапляння препарату на шкіру або в очі слід негайно промити уражену ділянку шкіри великою кількістю води з милом, а очі промити розчином натрію бікарбонату. Уражені ділянки повинен уважно оглянути спеціаліст.

- У разі випадкового забруднення предметів розчином препарату їх слід промити 1 % розчином натрію гіпохлориту, а потім великою кількістю води.
- Усі матеріали, використані для прибирання, знищують, як вказано вище.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Епіпубіцин можна також застосовувати у комбінації з іншими протипухлинними препаратами при хіміотерапії. Може розвиватися адитивна токсичність, що особливо негативно впливає на кістковий мозок, органи кровотворення і травний тракт (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування епірубіцину у комбінованій хіміотерапії одночасно з іншими потенційно кардіотоксичними препаратами, а також сумісне застосування інших кардіоактивних препаратів (наприклад блокаторів кальцієвих каналів) вимагає ретельного контролю функції серця протягом усього курсу лікування.

Епіпубіцин екстенсивно метаболізується печінкою. Зміни функції печінки, спричинені супутньою терапією, можуть вплинути на метаболізм, фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність епірубіцину (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати антрацикліни, зокрема епірубіцин, у комбінації з іншими кардіотоксичними лікарськими препаратами, якщо не проводиться ретельний контроль серцевої функції пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, які одержують антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними засобами, особливо такими, що мають тривалий період напіввиведення, наприклад трастузумаб, можуть також знаходитися у зоні підвищеного ризику розвитку кардіотоксичності. Заявлений період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28-38 днів, і препарат може знаходитися у кровообігу до 27 тижнів. 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.

Слід уникати введення живих вакцин пацієнтам, які приймають епірубіцин. Вбиті або інактивовані вакцини можна вводити, однак такі вакцини можуть бути менш ефективними.

Одночасне застосування циметидину призводить до збільшення площі під кривою (AUC) епіпубіцину на 50 %, тому слід припинити прийом циметидину на період лікування епірубіцином.

Введення паклітакселу перед застосуванням епіпубіцину може призвести до підвищення плазмових концентрацій незміненого епірубіцину та його метаболітів, проте останні не є ані токсичними, ані активними. Супутнє застосування паклітакселу або доцетакселу після введення епіпубіцину не впливало на фармакокінетику епіпубіцину. Цю комбінацію можна застосовувати при багатоступінчастому введенні двох лікарських препаратів. Інфузію епірубіцину і паклітакселу слід проводити з інтервалом як мінімум у 24 години між застосуванням цих двох засобів.

Дексверапаміл може змінювати фармакокінетику епіпубіцину та, можливо, посилювати його пригнічувальну дію на кістковий мозок.

У ході одного з досліджень виявили, що доцетаксел може збільшувати концентрації метаболітів епірубіцину у плазмі крові при його застосуванні одразу після введення епірубіцину.

Хінін може прискорювати початковий розподіл епірубіцину з крові в тканини і може впливати на розподіл епірубіцину в еритроцитах.

Сумісне призначення $\alpha 2b$ -інтерферону може спричинити скорочення термінального елімінаційного періоду напіввиведення і зниження загального кліренсу епірубіцину.

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.

Загальні відомості

Епірубіцин слід застосовувати тільки під наглядом кваліфікованих лікарів, які мають досвід застосування цитотоксичної терапії.

До початку лікування епірубіцином пацієнти повинні відновитися після гострої токсичності (наприклад після стоматиту, нейтропенії, тромбоцитопенії та генералізованих інфекцій), що виникла у результаті попередньої терапії цитотоксичними засобами.

Лікування високими дозами епірубіцину (наприклад ≥ 90 мг/м² кожні 3-4 тижні) спричиняє у цілому такі ж побічні явища, що спостерігаються при стандартних дозах (< 90 мг/м² кожні 3-4 тижні); може збільшитися ступінь тяжкості нейтропенії і стоматиту/мукозиту. Лікування високими дозами епірубіцину вимагає особливої уваги до можливих клінічних ускладнень, пов'язаних з глибокою мієлосупресією.

Серцева функція. Лікування антрациклінами призводить до ризику виникнення кардіотоксичності, що може проявлятися як ранні (тобто гострі) або пізні (тобто відстрочені) порушення.

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 T-хвилі. Також зареєстровано повідомлення про випадки тахіаритмії, 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 відстрочені) 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 (LVEF) 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 (ЗСН) із загрозою для життя є найтяжчою формою кардіоміопатії, спричиненої антрациклінами, і відображає токсичність лікарського засобу, що обмежує кумулятивну дозу.

Ризик розвитку ЗСН швидко зростає зі збільшенням загальних кумулятивних доз епірубіцину, що перевищують 900 мг/м²; перевищувати подібну кумулятивну дозу слід тільки з особливою обережністю (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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 (LVEF) під час проведення курсу лікування зі швидким припиненням введення епірубіцину при перших ознаках порушення функції серця. Належним кількісним методом повторної оцінки функції серця (оцінка LVEF) є багатоступінчаста радіоізотопна ангіографія (MUGA) або ехокардіографія (ЕхоКГ). Рекомендують проведення базової оцінки функції серця за допомогою ЕКГ і сканування MUGA або ЕхоКГ, особливо для пацієнтів із факторами ризику, що збільшують імовірність кардіотоксичності. Слід проводити повторне визначення LVEF за допомогою MUGA або ЕхоКГ, особливо при застосуванні більш високих кумулятивних доз антрацикліну. Відповідну техніку використовують для оцінки при подальшому спостереженні.

Враховуючи можливий ризик розвитку кардіоміопатії, перевищувати кумулятивну дозу епірубіцину 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 епірубцином променево терапію ділянки середостіння/ділянки перикарду, у пацієнтів, які раніше одержували лікування іншими антрациклінами або антрацендіонами, а також при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, що можуть пригнічувати скорочувальну здатність серця, чи 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 (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація [NYHA], клас II-IV) спостерігалася у пацієнтів, які проходять монотерапію трастузумабом або комбіновану терапію з антрациклінами, такими як епірубіцин. Вона може варіювати від помірної до тяжкої, та її асоціювали з виникненням летальних наслідків.

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 і антрациклінів.

Оскільки зазначений період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 4-5 тижнів (28-38 днів), трастузумаб може знаходитися у кровообігу до 20-27 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 27 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 епірубцином, 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 епірубцином, може розвиватися і при нижчих кумулятивних дозах, незалежно від того, присутні чи відсутні фактори ризику.

Імовірно, що токсичність епірубіцину 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 у ході кожного циклу лікування епірубцином, включаючи диференціальний підрахунок лейкоцитів. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є переважним проявом гематологічної токсичності епірубіцину і найпоширенішим проявом гострої токсичності даного лікарського засобу, що обмежує дозу.

Зазвичай лейкопенія і нейтропенія виявляються 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. Повідомлялося про випадки виникнення вторинного лейкозу, із передлейкемічною фазою або без неї, 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 (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Епірубіцин є еметогенним. Зазвичай одразу після введення цього лікарського препарату розвивається мукозит/стоматит, у тяжкій формі він може прогресувати протягом кількох днів і призводити до утворення виразок на слизовій оболонці. За 3 тижні лікування у більшості пацієнтів цей побічний ефект зникає.

Функція печінки. Гепатобіліарна система є основним шляхом виведення епірубіцину з організму. До початку терапії епірубіцином і у ході лікування слід оцінювати загальні рівні білірубіну і аспартатамінотрансферази у сироватці крові. У пацієнтів з підвищеним рівнем білірубіну або аспартатамінотрансферази може спостерігатися зменшення кліренсу препарату зі збільшенням загальної токсичності. Для таких пацієнтів рекомендують зменшення дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»). Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід застосовувати епірубіцин (див. розділ «Протипоказання»).

Функція нирок. Слід регулярно перевіряти рівні креатиніну сироватки крові до початку і під час лікування. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки крові > 5 мг/дл необхідна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції у місці введення. Флебосклероз може виникнути у результаті ін'єкції у судини невеликого розміру або повторних ін'єкцій у одну і ту ж саму вену. Дотримання рекомендованих методик введення сприяє мінімізації ризику розвитку флебіту/тромбофлебіту у місці ін'єкції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Екстравазація. Екстравазація епірубіцину у процесі внутрішньовенного введення може спричинити місцеві больові відчуття, тяжкі пошкодження тканин (утворення пухирів, тяжке запалення підшкірно-жирової клітковини) і некроз тканини. При появі ознак екстравазації у ході внутрішньовенного введення епірубіцину слід негайно припинити інфузію цього лікарського засобу. Побічний ефект екстравазації антрациклінами 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 із застосуванням гіалуронової кислоти і ДМСО. За станом пацієнта слід вести особливо ретельне спостереження у подальшому, оскільки некроз тканин може розвинути 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 були зареєстровані окремі випадки розвитку тромбофлебіту і тромбоемболії, включаючи легенеvu емболію (у деяких випадках летальну).

Синдром лізису пухлини. Епірубіцин може спричинити гіперурикемію в результаті екстенсивного катаболізму пуринів, що супроводжує швидкий лізис неопластичних клітин під впливом цього лікарського препарату (синдром лізису пухлини). Отже, у ході лікування слід контролювати рівні сечової кислоти, калію, кальцію фосфату і креатиніну в крові. Гідратація, підлужування сечі та профілактика алопуринолом для попередження гіперурикемії можуть мінімізувати потенційні ускладнення 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 можуть бути призначені, однак такі вакцини можуть бути менш ефективними.

Вплив на репродуктивну функцію. Епірубіцин може спричинити генотоксичний вплив. Чоловікам і жінкам, які приймають епірубіцин, слід застосовувати відповідні засоби контрацепції. Пацієнтам, які бажають мати дітей, після завершення лікування цим лікарським засобом слід порекомендувати, за можливості, розглянути питання про отримання генетичної консультації.

Додаткові попередження і запобіжні заходи при інших способах введення

Внутрішньоміхурове введення. Введення епірубіцину може призводити до появи симптомів хімічного циститу (наприклад дизурії, поліурії, ніктурії, странгурії, гематурії, розладу сечовипускання, некрозу стінки сечового міхура) і зморщування сечового міхура. Особливу

увагу слід приділяти проблемам, пов'язаним із катетеризацією (таким як непрохідність уретри через внутрішньоміхурові пухлини великого розміру).

Внутрішньоартеріальне введення епірубіцину (транскатетерна артеріальна емболізація) може застосовуватися для локалізованої або регіональної терапії первинної гепатоцелюлярної карциноми або метастазів у печінці. Внутрішньоартеріальне введення може спричинити (окрім проявів системної токсичності, якісно подібних до тих, що спостерігаються при внутрішньовенному введенні доксорубіцину) виразки шлунку та дванадцятипалої кишки (вірогідно в результаті рефлюксу препарату в артерії шлунка) та звуження жовчних протоків внаслідок медикаментозно індукованого склерозуючого холангіту. Цей шлях введення може призвести до поширеного некрозу тканин у зоні перфузії.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності. Як і більшість інших протипухлинних препаратів та імуносупресантів, епірубіцин у відповідних експериментальних умовах мав мутагенні канцерогенні властивості у тварин (детальніше див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інструкції медичному персоналу.

Набирати розчин з флакона слід безпосередньо перед застосуванням.

Дозволяється лише одноразовий відбір препарату з флакона.

Розчин для інфузій готують шляхом розведення концентрату 0,9 % розчином натрію хлориду, або 5 % розчином глюкози.

З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід використовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не використовується відразу ж, за терміном і умовами його зберігання повинна стежити відповідальна особа. Період зберігання розчину звичайно не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8°C, але тільки в тому випадку, коли він готувався у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Під час лікування жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати виникнення вагітності та користуватися ефективними засобами контрацепції.

Експериментальні дані, отримані на тваринах, дають підставу припускати, що при застосуванні вагітним епірубіцин може спричинити ушкодження плода.

У випадку застосування епірубіцину у період вагітності або якщо пацієнтка вагітніє під час застосування цього препарату, її слід проінформувати про потенційну небезпеку для плода.

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

Годування груддю

Невідомо, чи проникає епірубіцин у грудне молоко. 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 епірубіцином у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінкам слід припинити годування груддю до початку застосування препарату.

Фертильність

Епірубіцин може викликати пошкодження хромосом сперматозоїдів людини. Чоловіки, які отримують лікування епірубіцином, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції і, якщо це доречно і можливо, звернутися за порадою щодо збереження сперми у зв'язку з можливістю необоротного безпліддя, викликаного терапією.

Епірубіцин може викликати аменорею і передчасне настання менопаузи у жінок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Епірубіцин не впливає на здатність керувати транспортними засобами чи працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Допускається винятково внутрішньовенне і внутрішньоміхурове введення препарату.

Внутрішньовенне введення.

Необхідно вживати усі заходи для запобігання паравенозному введенню препарату. У разі виявлення екстравазації введення препарату слід негайно припинити. З метою мінімізації ризику розвитку тромбозу та екстравазації, яка може призвести до тяжкого целюліту та некрозу, розчин рекомендується вводити через катетер інфузійною системою вільним вливанням із 0,9 % розчином натрію хлориду або з 5 % розчином глюкози, перед тим переконавшись, що голка правильно вставлена у вену. Ін'єкції у малі вени або декілька ін'єкцій в одне й те саме місце можуть спричинити склероз вени.

Схема застосування при стандартному дозуванні.

При монотерапії епірубіцин рекомендується вводити внутрішньовенно в дозі 60-90 мг/м² поверхні тіла. Препарат вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції тривалістю більше 3-5 хвилин з інтервалами у 21 день, залежно від гематологічних показників і функції кісткового мозку пацієнта.

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

Схема застосування при призначенні високих доз.

Рак легенів.

При монотерапії у високих дозах епірубіцин повинен вводитися відповідно до нижчезазначених схем:

- дрібноклітинний рак легенів у пацієнтів, які раніше не отримували лікування: 120 мг/м² поверхні тіла в 1-й день кожні 3 тижні;
- недрібноклітинний рак легенів (епідермоїдний, сквамозний рак, аденокарциному) у пацієнтів, які раніше не отримували лікування: 135 мг/м² поверхні тіла у 1-й день курсу або 45 мг/м² у 1-й, 2-й та 3-й дні курсу, повторення курсів кожні 3 тижні.

Препарат вводити шляхом внутрішньовенних болюсних ін'єкцій тривалістю 3-5 хвилин або шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю до 30 хвилин.

Лікування раку молочної залози.

Дози до 135 мг/м² (при монотерапії епірубіцином) та до 120 мг/м² (при комбінованій терапії), які вводилися кожні 3-4 тижні, були ефективними та добре переносилися пацієнтами із раком молочної залози.

При ад'ювантній хіміотерапії раку молочної залози на початкових стадіях з ураженням регіональних лімфатичних вузлів рекомендовані дози епірубіцину 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 циклофосамідом і 5-фторурацилом внутрішньовенно, а також тамоксифеном перорально. Курси повторювати з періодичністю у 3-4 тижні.

Препарат вводити шляхом внутрішньовенних болюсних ін'єкцій тривалістю 3-5 хвилин або шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю до 30 хвилин.

Пацієнтам із порушеннями функції кісткового мозку унаслідок попередньої хіміо- або променевої терапії, літнього віку або неопластичної інфільтрації кісткового мозку рекомендується призначати нижчі дози – 60-75 мг/м² при традиційній терапії і 105-120 мг/м² при високодозовій терапії. Загальну курсову дозу можна розділити і вводити впродовж 2-3 днів поспіль.

Комбінована терапія.

При комбінованій хіміотерапії епірубіцином та іншими цитотоксичними препаратами дози рекомендується зменшувати.

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

Онкологічне захворювання	Доза епірубіцину
--------------------------	------------------

	Монотерапія	Комбінована терапія
Поширений рак яєчника	60-90 мг/м ²	50-100 мг/м ²
Рак шлунка	60-90 мг/м ²	50 мг/м ²
Дрібноклітинний рак легенів	120 мг/м ²	120 мг/м ²
Дози зазвичай вводити у 1-й день курсу або в 1-й, 2-й та 3-й дні курсу. Курси повторювати з інтервалами у 3 тижні.		

Лікування пацієнтів із порушеннями функцій печінки.

Оскільки епірубіцин виводиться переважно гепатобіліарною системою, дози для пацієнтів із порушеннями функцій печінки необхідно знижувати залежно від рівня білірубіну в сироватці крові.

Рівень білірубіну	Рівень затримки бромсульфоталеїну (БСФ)	Зниження дози
1,4-3 мг/100 мл	9-15 %	На 50 %
> 3 мг/100 мл	> 15 %	На 75 %

Лікування пацієнтів із порушеннями функцій нирок.

Оскільки ниркова екскреція епірубіцину 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 застосування.

Епірубіцин можна застосовувати 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.

Епірубіцин також успішно застосовують для внутрішньоміхурової профілактики рецидивів після трансуретральної резекції поверхневих пухлин сечового міхура.

Рекомендуються наступні схеми внутрішньоміхурової терапії епірубіцином:

- *Поверхневий рак сечового міхура*: 8 інстиляцій по 50 мг/50 мл щотижня (препарат розводити 0,9 % розчином натрію хлориду або стерильною дистильованою водою). У випадку розвитку місцевої токсичності (хімічного цистититу) доцільно знизити дози до 30 мг/50 мл.
- *Карцинома in situ*: дозу можна підвищити до 80 мг/50 мл (залежно від індивідуальної переносимості).
- *Профілактика*: по 50 мг/50 мл щотижня впродовж 4 тижнів, потім щомісячно впродовж 11 місяців у тому ж дозуванні.

Приготування розчинів для внутрішньоміхурових інстиляцій			
Доза епірубіцину	Об'єм епірубіцину 2 мг/мл	Об'єм розчинника (стерильна дистильована вода або 0,9 % розчин натрію хлориду)	Загальний об'єм розчину для 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

Розчин має перебувати у сечовому міхурі впродовж 1-2 годин. Щоб запобігти розбавленню

розчину сечею, пацієнт має утримуватися від вживання будь-якої рідини впродовж 12 годин до інстиляції. В ході процедури пацієнтові необхідно періодично повертатися на боки, а у кінці випорожнити сечовий міхур.

Діти.

Ефективність і безпека застосування препарату для лікування дітей не досліджувалися.

Передозування.

Гостре передозування епірубцином спричиняє тяжку мієлосупресію (в основному лейкопенію і тромбоцитопенію), токсичну дію на травний тракт (в основному мукозит) і гострі серцеві ускладнення. Повідомлялося про випадки латентної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням антрациклінів, у період від кількох місяців до кількох років після завершення лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтів слід ретельно обстежувати. У разі появи симптомів серцевої недостатності, пацієнтів слід лікувати традиційними способами.

Лікування симптоматичне. Епірубцид не виводиться шляхом діалізу.

Побічні реакції.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), невідомо (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

У більше ніж 10 % пацієнтів можуть виникати побічні реакції. Найпоширеніші побічні явища включають мієлосупресію, побічну дію на травний тракт, анорексію, алопецію, інфекції.

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції
	Невідомо	Септичний шок, сепсис, пневмонія
Доброякісні, злоякісні новоутворення і утворення невідомої етіології (включаючи кісту і поліпи)	Рідко	Гострий лімфолейкоз, гостра мієлопоетична лейкемія
Розлади з боку системи кровообігу та лімфатичної системи	Дуже часто	Мієлосупресія (лейкоцитопенія, гранулоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, анемія)
	Нечасто	Тромбоцитопенія
	Невідомо	Кровотеча і тканинна гіпоксія у результаті мієлосупресії
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Анафілаксія
Розлади метаболізму та харчування	Часто	Анорексія, дегідратація
	Рідко	Гіперурикемія (див. розділ «Особливості застосування»).
Неврологічні розлади	Рідко	Запаморочення
Розлади з боку органів зору	Невідомо	Кон'юнктивіт, кератит
Порушення з боку серця	Рідко	Застійна серцева недостатність (задишка, набряк, гіпертрофія печінки, асцити, набряк легенів, плевральний випіт, ритм галопу), кардіотоксичність (зміни на ЕКГ, аритмії, кардіоміопатія), шлуночкова

		тахікардія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, міжшлуночкова блокада
Судинні розлади	Часто	Припливи крові
	Нечасто	Флебіт, тромбофлебіт
	Невідомо	Шок, тромбоемболічні явища, включаючи емболію легенів
Шлунково-кишкові розлади	Часто	Мукозит, езофагіт, стоматит, блювання, діарея, нудота
	Невідомо	<i>Ерозія слизової оболонки порожнини рота, виразковий стоматит, біль у роті, печіння слизової оболонки, кровотеча з рота та пігментація щік</i>
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Алопеція
	Рідко	Кропив'янка
	Невідомо	Місцева токсичність, висипання, свербіж, зміни на шкірі, еритема, припливи, гіперпігментація шкіри і нігтів, фоточутливість, гіперчутливість опроміненої шкіри (ремісія побічних ефектів променевої терапії)
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи	Дуже часто	Червоне забарвлення сечі протягом одного або двох днів після введення
Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз	Рідко	Аменорея, азооспермія
Загальні розлади та порушення у місці введення	Часто	Еритема у місці інфузії
	Рідко	Нездужання, астенія, гарячка, озноб
	Невідомо	Флебосклероз, місцевий біль, тяжкий целюліт, некроз тканини після випадкового перивенозного введення
Дослідження	Рідко	Зміни рівня трансаміназ
	Невідомо	Безсимптомні перепади фракції викиду лівого шлуночка
Ускладнення, пов'язані з пошкодженнями, отруєнням і порушеннями у проведенні процедур	Часто	Спостерігається хімічний цистит, іноді геморагічний, відчуття печіння, полакіурія після внутрішньоміхурового введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Внутрішньоміхурове введення

Оскільки після внутрішньоміхурового введення реабсорбується тільки невелика кількість активної речовини, тяжкі системні побічні реакції, а також алергічні реакції на даний лікарський засіб зустрічаються рідко. Часто повідомлялося про місцеві реакції, такі як відчуття печіння і прискорене сечовипускання (полакіурія).

Іноді спостерігається бактеріальний або хімічний цистит (див. розділ «Особливості застосування»). Дані побічні реакції є в основному оборотними.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику, при температурі 2-8 °С, в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не допускається контакт епірубіцину з розчинами, які мають лужну реакцію, тому що це може спричинити гідроліз препарату.

Епірубіцин не слід змішувати з гепарином через їх хімічну несумісність, що може призвести до преципітації.

Епірубіцин може застосовуватися в комбінації з іншими протипухлинними засобами, але їх не рекомендується змішувати.

Категорія відпуску. За рецептом.