

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
**25.09.2015 № 626**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/10941/01/01**

**Зміни внесено**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
**01.06.2020 № 1285**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/10941/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕПІРУБІЦИН МЕДАК**  
**(EPİRUBICIN MEDAC)**

**Склад:**

*діюча речовина:* епірубіцину гідрохлорид;

1 мл розчину для ін'єкцій 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, вільний від видимих механічних включень.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01D B03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Епірубіцин являє собою антибіотик групи антрациклінів з цитотоксичною активністю. Механізм дії епірубіцину пов'язаний з його здатністю зв'язуватися з ДНК. Дослідження культури клітин показали швидке проникнення в клітину, локалізацію в ядрі, інгібування синтезу нуклеїнової кислоти і мітозу. Доведено, що епірубіцин є активним щодо широкого спектра експериментальних пухлин, включаючи лейкемію L1210 і P388, саркоми SAI 80 (тверді та асцитні форми), меланому B16, рак молочної залози, рак легенів Льюїса і рак ободової кишки 38. Також продемонстрована активність епірубіцину проти пухлин людини, пересаджених безтимусним голим мишам (меланома, рак молочної залози, легенів, передміхурової залози та яєчників).

*Фармакокінетика.*

У пацієнтів з нормальною печінковою і нирковою функцією рівні у плазмі крові після внутрішньовенної ін'єкції 60-150 мг/м<sup>2</sup> лікарського засобу демонстрували модель трьохекспоненціального зменшення з дуже швидкою першою фазою, повільною кінцевою фазою та середнім періодом напіввиведення приблизно 40 годин. Вказані дози знаходяться в межах фармакокінетичної лінійності як з точки зору значень кліренсу у плазмі крові, так і метаболічного шляху. В інтервалі між 60 і 120 мг/м<sup>2</sup> розташований великий діапазон фармакокінетичної лінійності, доза 150 мг/м<sup>2</sup> розташована на межі лінійності дози. Основні ідентифіковані метаболіти – епірубіцинол (13-ОН епірубіцин), а

також глюкуроніди епірубіцину та епірубіцинолу.

У фармакокінетичних дослідженнях участю пацієнтів з карциномою *in situ* сечового міхура зазвичай виявляють низькі рівні епірубіцину у плазмі крові після внутрішньоміхурової інстиляції (< 10 нг/мл). Таким чином, не можна припустити наявності значної системної резорбції. У пацієнтів з пошкодженнями слизової оболонки сечового міхура (наприклад, пухлина, цистит, операції) можна очікувати вищої швидкості резорбції.

4'-О-глюкуронідація відрізняє епірубіцин від доксорубіцину і може пояснювати швидшу елімінацію епірубіцину та його зменшену токсичність. Рівні основного метаболіту у плазмі крові, 13-ОН похідного (епірубіцинол) відповідно нижче і фактично паралельні рівням незміненої активної субстанції.

Епірубіцин виводиться в основному печінкою; високі показники кліренсу у плазмі крові (0,9 л/хв) вказують, що така повільна елімінація відбувається завдяки великому розподілу в тканинах. Виведення із сечею через 48 годин становить приблизно 9-10 % введеної дози. Екскреція через жовчні шляхи є головним шляхом елімінації, приблизно 40 % введеної дози виявляється у жовчі через 72 години. Активна субстанція не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Епірубіцин застосовують для лікування ряду неопластичних станів, у тому числі:

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

Показано, що епірубіцин при внутрішньоміхуровому введенні ефективний для лікування:

- папілярного перехідно-клітинного раку сечового міхура;
- карциноми *in situ* сечового міхура;
- внутрішньоміхурової профілактики рецидивів поверхневої карциноми сечового міхура після трансуретральної резекції.

#### **Протипоказання.**

Епірубіцин протипоказаний:

- пацієнтам з підвищеною чутливістю до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, інших антрациклінів та антраценедіонів;

Внутрішньовенне введення епірубіцину протипоказане при:

- вираженій мієлосупресії;
- печінковій недостатності тяжкого ступеня;
- серцевій недостатності тяжкого ступеня;
- нещодавно перенесеному інфаркті міокарда;
- аритмії з вираженими гемодинамічними порушеннями;
- пацієнтам, які одержували максимальні кумулятивні дози епірубіцину та/або інших похідних антрацикліну та антрацендіону;
- пацієнтам із гострими системними інфекціями;
- при нестабільній стенокардії;
- при кардіоміопатії;
- при гострих запальних захворюваннях серця.

Внутрішньоміхурове введення епірубіцину протипоказане при:

- інфекціях сечовивідних шляхів;
- інвазійних пухлинах, що проникають у стінку сечового міхура;
- утрудненій катетеризації;
- запаленні сечового міхура;
- гематурії.

**Особливі заходи безпеки.**

*Спеціальні запобіжні заходи при обігу і знищенні.* Епірубіцину гідрохлорид можна додатково розбавляти 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду і вводити внутрішньовенною інфузією.

Розчин для ін'єкцій не містить консервантів, і невикористану порцію розчину з флакона необхідно негайно знищити відповідно до внутрішніх вимог установи.

*Поради щодо безпечного обігу і знищення антинеопластичних засобів*

1. Якщо необхідно приготувати розчин для інфузій, то його повинен готувати кваліфікований персонал в асептичних умовах.
2. Приготування розчину для інфузій слід здійснювати у призначеному для цієї мети асептичному приміщенні.
3. Слід вдягти відповідні захисні рукавички, захисні окуляри, халат і маску.
4. Слід бути обережними, щоб уникнути випадкового контакту лікарського засобу з очима, у разі контакту з очима промити очі великою кількістю води та/або 0,9 % розчину натрію хлориду. Потім слід звернутися до лікаря.
5. У разі контакту зі шкірою ретельно промити уражену ділянку водою з милом або розчином натрію бікарбонату. Не слід терти шкіру щіткою. Після зняття рукавичок завжди слід мити руки.
6. Розсипаний або розлитий препарат слід обробляти розбавленим розчином натрію гіпохлориту (містить 1 % хлору), переважно просочуючи даним розчином, а потім обробити водою. Увесь використаний матеріал слід знищити, як описано нижче.
7. Вагітні жінки не повинні працювати з цитотоксичними лікарськими засобами.
8. Слід вживати відповідні запобіжні заходи при знищенні матеріалів (шприци, голки тощо), які застосовували для розчинення та/або розбавлення цитотоксичних лікарських засобів. Будь-який невикористаний продукт або використаний матеріал повинен бути знищений відповідно до місцевих вимог для цитотоксичних препаратів.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Епірубіцин в основному слід застосовувати у комбінації з іншими цитотоксичними лікарськими засобами. Надзвичайно важливо ніколи не змішувати епірубіцин з цими препаратами в одному шприці.

Може розвинутися адитивна токсичність, особливо пов'язана з дією на кістковий мозок, травний тракт, а також гематологічні побічні ефекти.

Може збільшуватися потенційний ризик кардіотоксичності у пацієнтів, які одночасно одержують кардіотоксичні засоби (наприклад, 5-фторурацил, циклофосфамід, цисплатин, таксани) або супутню (або попередню) променевою терапією медіастинальної ділянки перикарда. При застосуванні епірубіцину у комбінованій хіміотерапії з іншими потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами, а також при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, які можуть спричиняти серцеву недостатність (наприклад, блокатори кальцієвих каналів), необхідно контролювати функцію серця впродовж усього періоду лікування.

Епірубіцин в основному метаболізується печінкою. Будь-який застосовуваний одночасно лікарський засіб, що впливає на функцію печінки, може також впливати на метаболізм епірубіцину, його фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність.

Не слід застосовувати похідні антрацикліну, включаючи епірубіцин, у комбінації з іншими кардіотоксичними лікарськими засобами, якщо не проводити ретельний контроль серцевої функції пацієнта. Пацієнти, які одержують похідні антрацикліну після припинення лікування іншими кардіотоксичними лікарськими засобами, особливо такими, що мають тривалий період напіввиведення, наприклад трастузумабом, можуть також

знаходиться 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, при можливості, слід уникати проведення терапії на основі антрациклінів протягом 27 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Якщо до цього часу застосовували похідні антрацикліну, то рекомендується проводити ретельний моніторинг функції серця.

Слід уникати вакцинації живими вакцинами пацієнтів, які одержують епірубіцин. Можна вводити убиті або інактивовані вакцини, однак такі вакцини можуть бути менш ефективними.

Введення дози циметидину призводило до 50 % збільшення площі під кривою (AUC) епірубіцину,

таким чином, слід припинити прийом циметидину в ході лікування епірубіцином.

При застосуванні паклітакселу до введення епірубіцину паклітаксел може спричиняти підвищення концентрації у плазмі крові незміненого епірубіцину і його метаболітів, останні є нетоксичними і неактивними.

Супутнє введення паклітакселу або доцетакселу не впливало на фармакокінетику епірубіцину при введенні епірубіцину перед застосуванням таксолу.

Дану комбінацію можна застосовувати при ступінчастому введенні двох лікарських засобів. Слід проводити інфузію епірубіцину і паклітакселу як мінімум з інтервалом у 24 години між застосуванням даних двох засобів.

Дексверапаміл може змінювати фармакокінетику епірубіцину і, можливо, посилювати його пригнічувальну дію на кістковий мозок.

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

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

Супутнє введення  $\alpha 2b$ -інтерферону може спричиняти скорочення термінального елімінаційного періоду напіввиведення і зменшення загального кліренсу епірубіцину.

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

Посилення міелосупресії може статися у пацієнтів, які проходили комбіновану терапію антрацикліном і дексразоксаном.

### **Особливості застосування.**

*Загальні відомості.* Епірубіцин слід вводити тільки під наглядом компетентного лікаря, який має досвід застосування хіміотерапевтичних засобів.

Пацієнти повинні повністювилікуватися від гострої токсичності (наприклад, стоматиту, мукозиту, нейтропенії, тромбоцитопенії та поширених інфекцій), що виникла у результаті попереднього лікування цитотоксичними засобами, до початку лікування епірубіцином.

Лікування високими дозами епірубіцину (наприклад,  $>90$  мг/м<sup>2</sup> кожні 3-4 тижні) спричиняє загалом такі ж побічні ефекти, які спостерігалися при введенні стандартних доз ( $<90$  мг/м<sup>2</sup> кожні 3-4

тижні), може збільшитися ступінь тяжкості нейтропенії і стоматиту/мукозиту. Лікування високими дозами епірубіцину вимагає особливої уважності через можливі клінічні ускладнення, пов'язані з вираженою міелосупресією.

*Серцева функція.* Кардіотоксичність являє собою ризик, пов'язаний із лікуванням похідними антрацикліну, який може виявляти як ранні (тобто гострі) або пізні (тобто сповільнені) порушення.

*Ранні (тобто гострі) порушення.* Ранні прояви кардіотоксичності епірубіцину полягають в основному у розвитку синусової тахікардії та/або у змінах кривої електрокардіограми (ЕКГ), наприклад, 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. Дані ефекти зазвичай не є передумовою для подальшого розвитку уповільненої кардіотоксичності, вони рідко є клінічно значущими і зазвичай короткочасні та оборотні, 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 кілька місяців або років після завершення лікування). Уповільнена кардіоміопатія виявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (LVEF) та/або ознаками і симптомами застійної серцевої недостатності (ЗСН), наприклад, задишка, набряк легенів, ортостатичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігоурія, асцити, плевральний випіт і ритм галопу. Застійна серцева недостатність (ЗСН) із загрозою для життя є найтяжчою формою кардіоміопатії, спричиненою похідними антрацикліну, і являє собою токсичність лікарського засобу, що обмежує кумулятивну дозу.

Ризик розвитку ЗСН швидко збільшується зі збільшенням загальних кумулятивних доз епірубіцину, які перевищують 900 мг/м<sup>2</sup>; перевищувати подібну кумулятивну дозу слід тільки з особливою обережністю.

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

Ризик тяжкої серцевої недостатності можна зменшити за допомогою регулярного моніторингу фракції викиду лівого шлуночка (LVEF) у процесі проведення курсу лікування зі швидким припиненням введення епірубіцину при перших ознаках порушення функції. Належним способом повторної оцінки функції серця є оцінка LVEF за допомогою багатоступінчатої радіоізотопної коронарографії (MUGA) або ехокардіографії (ЕхоКГ). Рекомендується базова оцінка функції серця за допомогою електрокардіографії і сканування MUGA або ЕхоКГ, особливо для пацієнтів із факторами ризику, що збільшують ймовірність кардіотоксичності. Слід проводити повторне визначення LVEF за допомогою MUGA або ЕхоКГ, особливо при застосуванні більш високих кумулятивних доз антрацикліну. Техніка, яку використовують для оцінки при подальшому спостереженні, повинна бути відповідною.

*Кардіотоксичність у поєднанні з трастузумабом.* Серцева недостатність (НУНА, клас II-IV) спостерігається у пацієнтів, які проходять монотерапію трастузумабом або комбіновану терапію з антрациклінами, такими як епірубіцин. Вона може варіювати від помірної до тяжкої і спричиняє 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 і 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 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 епірубіцином, необхідно застосовувати стандартні препарати.

Враховуючи можливий ризик розвитку кардіоміопатії, перевищувати кумулятивну дозу епірубіцину 900 мг/м<sup>2</sup> слід з особливою обережністю.

Кардіоміопатія, спричинена похідними антрацикліну, супроводжується постійним зменшенням напруження Q-R-S інтервалу, пролонгацією понад нормальні межі систолічного інтервалу (фаза перед вигнанням PEP) і зменшенням фракції викиду (період вигнання з лівого шлуночка LVET). Зміни на ЕКГ можуть вказувати на кардіоміопатію, спричинену похідними антрацикліну, але ЕКГ не є чутливим або специфічним методом для виявлення кардіотоксичності, пов'язаної із застосуванням похідних антрацикліну.

Фактори ризику кардіотоксичності можуть спостерігатися у пацієнтів з активним або прихованим серцево-судинним захворюванням, у пацієнтів, які одержували одночасно з епірубіцином променевою терапією або попередню променевою терапією ділянки середостіння/ділянки перикарда, у пацієнтів, які раніше одержували лікування іншими похідними антрацикліну або антрацендіону, а також при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, здатних 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.

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

Імовірно, токсичність епірубіцину та інших похідних антрацикліну або антрацендіону є адитивною.

*Гематологічна токсичність.* Як і інші цитотоксичні засоби, епірубіцин може спричинити 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 і являє собою найпоширеніший вид 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 даного лікарського засобу; вони зазвичай носять тимчасовий характер, причому рівень формених елементів крові у більшості випадків повертається до норми на 21-й день. Також може 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, зареєстрований у пацієнтів, які одержували похідні антрацикліну, включаючи епірубіцин. Вторинний лейкоз спостерігається частіше, якщо подібні лікарські засоби застосовувати у комбінації з антинеопластичними засобами, що руйнують ДНК, у комбінації з променевою терапією, якщо проводилося інтенсивне попереднє лікування пацієнтів цитотоксичними лікарськими засобами, або при підвищених дозах похідних антрацикліну. Подібним видам лейкозу може передувати латентний період тривалістю від 1 до 3 років.

*Реакції з боку шлунково-кишкового тракту.* Епірубіцин являє собою блювальний (еметогенний) засіб. Зазвичай після введення даного лікарського засобу розвивається мукозит/стоматит, у тяжкій формі він може прогресувати протягом кількох днів і призводити до утворення виразок на слизовій оболонці. У ході 3-го тижня лікування у більшості пацієнтів даний побічний ефект зникає.

*Функція печінки.* Гепатобіліарна система є основним шляхом виведення епірубіцину з організму. До початку терапії епірубіцином і в ході лікування слід оцінювати загальні рівні білірубину і оксалоацетаттрансамінази у сироватці крові. У пацієнтів з підвищеним рівнем білірубину або оксалоацетаттрансамінази зі збільшенням загальної токсичності може спостерігатися зменшення кліренсу епірубіцину. Для таких пацієнтів рекомендується зменшення дози. Пацієнтам з порушеною функцією печінки не слід приймати епірубіцин.

*Функція нирок.* Слід регулярно перевіряти рівні креатиніну сироватки крові до початку і під час лікування. Для пацієнтів з 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 вену. Дотримання рекомендованих методик введення сприяє мінімізації ризику розвитку флебіту/тромбофлебіту у місці ін'єкції.

*Екстравазація.* Екстравазація епірубіцину з вени у процесі ін'єкції може спричинити місцеві больові відчуття, тяжкі пошкодження (утворення пухирів, виражений целюліт) і некроз тканини. При появі ознак або симптомів екстравазації у ході внутрішньовенного введення епірубіцину слід негайно припинити інфузію даного 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, підтримуючи охолоджений стан протягом 24 годин із застосуванням гіалуронової кислоти і ДМСО. За станом пацієнта слід вести особливо ретельне спостереження у подальший період часу, 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 інших цитотоксичних засобів, при застосуванні епірубіцину зареєстровані окремі випадки розвитку тромбофлебіту і тромбоемболії, включаючи легеневу емболію (у деяких випадках летальну).

*Синдром лізису пухлини.* Епірубіцин може спричинити гіперурикемію у результаті обширного катаболізму пуринів, що супроводжується швидким лізисом неопластичних клітин під впливом даного лікарського засобу (синдром лізису пухлини). Отже, у ході лікування слід контролювати рівні сечової кислоти, калію, кальцію фосфату і креатиніну в крові. Гідратація, підлужнення 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.

*Вплив на репродуктивну функцію.* Епірубіцин може спричинити пошкодження хромосом у сперматозоїдах людини (генотоксичний вплив). Пацієнтам-чоловікам, які одержують епірубіцин, не рекомендується зачатися дитину під час лікування і протягом 6 місяців після припинення лікування; слід розглянути питання про консервацію сперми до початку лікування епірубіцином через вірогідність розвитку безпліддя після лікування епірубіцином. Чоловікам і жінкам, які приймають епірубіцин, слід застосовувати відповідні засоби контрацепції. Пацієнтам, які бажають мати дітей, після завершення лікування даним лікарським засобом слід, по можливості, розглянути питання про генетичну консультацію. Епірубіцин може спричинити аменорею або передчасну менопаузу у жінок доклімактеричного віку.

#### Додаткові попередження і запобіжні засоби 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 (наприклад, непрохідність уретри через внутрішньоміхурові пухлини великого розміру).

*Внутрішньоартеріальне введення.* Внутрішньоартеріальне введення епірубіцину (черезкатетерна емболізація артерії для місцевого або регіонарного лікування первинної злоякісної гепатоми або метастазів у печінці) може призводити (окрім системної токсичності, подібної до токсичності, що спостерігається після внутрішньовенного введення епірубіцину) до місцевої або регіонарної дії, включаючи виразки шлунка і дванадцятипалої кишки (імовірно, у результаті рефлюксу лікарських засобів до шлункової артерії) і звуженню протоку жовчного міхура у результаті склерозуючого холангіту, спричиненого лікарським засобом. Даний спосіб введення може призводити до обширного некрозу перфузованої тканини.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

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

Експериментальні дані вказують на те, що введення епірубіцину вагітним самкам може завдати шкоди плоду. Жінок репродуктивного віку слід детально проінформувати про потенційний ризик для плода, і слід розглянути питання про можливість генетичної консультації, якщо під час лікування епірубіцином жінка завагітніє. При хіміотерапії онкологічних захворювань не слід призначати епірубіцин вагітним жінкам або жінкам репродуктивного віку, які можуть завагітніти, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері буде більшою, ніж будь-який можливий ризик для плода. До теперішнього часу дослідження з участю вагітних жінок не проводили.

***Період годування груддю.*** Показано, що епірубіцин проникає у молоко щурів. Невідомо, чи проникає епірубіцин у грудне молоко людини. Оскільки багато лікарських засобів, включаючи інші похідні антрацикліну, проникають у грудне молоко, а також через можливий розвиток серйозних побічних реакцій на епірубіцин при годуванні груддю, годування груддю слід припинити до початку лікування даним лікарським засобом.

### ***Фертильність***

Епірубіцин може спричинити 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, спричинене терапією.

Епірубіцин може спричинити аменорею і передчасне настання менопаузи у жінок.

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

Не зареєстровано повідомлень про системні побічні ефекти, пов'язані з впливом на здатність управляти машинами або механізмами. Епірубіцин може спричинити напади нудоти і блювання, які можуть призводити до тимчасового порушення здатності управляти автомобілем або машинами чи механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### ***Дозування***

З метою попередження кардіотоксичності препарату не слід перевищувати загальну кумулятивну дозу 900-1000 мг/м<sup>2</sup> епірубіцину.

***Стандартна доза.*** При застосуванні епірубіцину для монотерапії рекомендована доза для дорослих становить 60-90 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Епірубіцин слід вводити внутрішньовенно протягом 3-5 хвилин. Введення слід повторювати після інтервалу в 21 день залежно від гематологічних показників пацієнта і функції кісткового мозку. Якщо спостерігаються ознаки токсичності, включаючи тяжку форму нейтропенії/нейтропенічної гарячки і тромбоцитопенії (які можуть зберігатися до 21-го дня), може постати питання про перегляд дози або відстрочення введення подальшої дози.

***Висока доза. Епірубіцин як засіб монотерапії для лікування раку легенів високими дозами слід вводити відповідно до наступних схем:***

- дрібноклітинний рак легенів (раніше не лікований): 120 мг/м<sup>2</sup> 1 день кожні 3 тижні;
- недрібноклітинний рак легенів (епідермоїдний, сквамозний та аденокарцинома) у пацієнтів, які раніше не отримували лікування: 135 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день або 45 мг/м<sup>2</sup> у 1-й, 2-й, 3-й дні кожні 3 тижні.

При лікуванні високими дозами епірубіцин можна вводити як внутрішньовенний болус протягом 3 - 5 хвилин або у вигляді інфузії тривалістю до 30 хвилин.



Рак молочної залози.

Дози до 135 мг/м<sup>2</sup> (при монотерапії) та до 120 мг/м<sup>2</sup> (при комбінованій терапії), що вводили кожні

3-4 тижні, були ефективними та добре переносилися пацієнтками з раком молочної залози. При ад'ювантному лікуванні пацієнтів із раком молочної залози на ранній стадії, рекомендується внутрішньовенне введення доз епірубіцину у межах від 100 мг/м<sup>2</sup> (як одноразова доза в день 1) до 120 мг/м<sup>2</sup> (дві роздільні дози в дні 1 і 8) кожні 3-4 тижні, у комбінації з внутрішньовенним введенням циклофосфаміду і 5-фторурацилу та пероральним застосуванням тамоксифену.

Нижчі дози (60-75 мг/м<sup>2</sup> для традиційного лікування і 105-120 мг/м<sup>2</sup> для лікування високими дозами) рекомендують пацієнтам, у яких порушена функція кісткового мозку в результаті попередньої хіміотерапії або променевої терапії, залежно від віку або неопластичної інфільтрації кісткового мозку. Загальну дозу на цикл можна розділити на 2-3 послідовні доби.

Наступні дози епірубіцину зазвичай застосовують для монотерапії і комбінованої хіміотерапії різних пухлин, як показано в таблиці 1:

Таблиця 1

Онкологічні показання	Доза епірубіцину (мг/м <sup>2</sup> )*	
	Монотерапія	Комбінована терапія
Рак яєчників	60-90	50-100
Рак шлунка	60-90	50
Рак сечового міхура	Внутрішньоміхурове введення 50 мг/50 мл або 80 мг/50 мл (карцинома <i>in situ</i> ). Профілактика: 50 мг/50 мл на тиждень протягом 4 тижнів, потім кожного місяця протягом 11 місяців.	

\* Загальні дози, що застосовують першого дня або першого, другого та третього дня з інтервалом у 21 день.

**Комбіноване лікування.** Якщо епірубіцин застосовувати у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами, дозу слід відповідно зменшити. Зазвичай застосовувані дози наведені у таблиці вище.

**Порушена функція печінки.** Основний шлях виведення епірубіцину з організму — гепатобіліарна система. У пацієнтів з порушеною функцією печінки дозу слід зменшувати залежно від рівня білірубину в сироватці крові, як вказано нижче:

Рівень білірубину у сироватці крові	Рівень глютамін-оксалоацетат-трансамінази (SGOT) у сироватці крові	Зменшення дози
1,4-3 мг/100 мл		50 %
> 3 мг/100 мл	більше, ніж у 4 рази перевищує верхню межу норми	75 %

Загалом, якщо рівень білірубину перебуває у діапазоні 1,4-3 мг/100 мл, а рівень затримки бромсульфоталеїну (БСФ) становить 9-15 %, рекомендовано призначення половини звичайної дози. Якщо ж рівні білірубину та рівень затримки БСФ перевищують вищезгадані, рекомендовано призначення чверті звичайної дози.

Помірне порушення функції нирок є не достатньою причиною для зміни рекомендованих доз через низький рівень екскреції епірубіцину нирками.

**Порушена ниркова функція.** Ураження нирок середнього ступеня тяжкості не вимагає зменшення дози з точки зору обмеження кількості епірубіцину, що виводиться даним

шляхом. Однак може знадобитися корекція дози для пацієнтів із рівнем креатиніну у сироватці крові > 5 мг/дл.

#### *Спосіб застосування.*

Епірубіцин застосовувати тільки для внутрішньовенного або внутрішньоміхурового введення. Епірубіцин неефективний при пероральному прийомі його не слід вводити внутрішньом'язово або інтратекально.

#### *Внутрішньовенне застосування.*

Внутрішньовенне введення має тривати протягом 5-10 хвилин через систему для внутрішньовенних інфузій, переконавшись, 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 з вени протягом введення може призвести до ураження тканин і навіть до некрозу. Венозний склероз може мати місце у результаті ін'єкції у тонкі судини або при повторних ін'єкціях в одну і ту саму вену.

*Внутрішньоміхурове введення.* Епірубіцин можна вводити внутрішньоміхурово при лікуванні поверхневого раку сечового міхура і карциноми *in situ*. Не слід застосовувати даний препарат внутрішньоміхурово при лікуванні інвазійних пухлин, що проникають крізь стінку сечового міхура, у даних ситуаціях більш прийнятним є системне лікування або хірургічне втручання. Епірубіцин також успішно застосовують внутрішньоміхурово як профілактичний засіб після трансуретральної резекції поверхневих пухлин для попередження рецидивів.

Для лікування поверхневої карциноми сечового міхура рекомендують наступну схему, використовуючи таблицю розведення (таблиця 2).

8 інстиляцій на тиждень 50 мг/50 мл (розведення 0,9 % розчином натрію хлориду або водою для ін'єкцій). 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 50 мг/50 мл з подальшими 11 інстиляціями такої ж дози на місяць.

Таблиця 2

Таблиця розведення для розчинів, що застосовують для інстиляції сечового міхура

Необхідна доза епірубіцину	Об'єм розчину епірубіцину для ін'єкцій 2 мг/мл	Об'єм розчинника (води для ін'єкцій або стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду)	Загальний об'єм для інстиляції сечового міхура
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 слід вводити внутрішньоміхурово протягом 1-2 годин. 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, і його слід попередити про те, що слід спорожнити сечовий міхур після закінчення інстиляції.

#### *Діти.*

Дотепер не встановлена безпека та ефективність застосування епірубіцину дітям.

#### *Передозування.*

Гостре передозування епірубіцину може спричиняти тяжку мієлосупресію (протягом 10-14 днів, в основному лейкопенію і тромбоцитопенію), токсичну дію на травний тракт (в основному мукозит) і гострі серцеві ускладнення (протягом 24 годин). Спостерігається

пізня серцева недостатність, пов'язана із застосуванням похідних антрацикліну, у період від кількох місяців до кількох років після завершення лікування. Пацієнтів слід ретельно обстежувати. У випадку, якщо з'являються симптоми серцевої недостатності, пацієнтів слід лікувати традиційними способами. Епірубіцин не піддається діалізу.

### **Побічні реакції.**

У ході лікування епірубіцином спостерігалися наступні побічні ефекти. Значення частоти визначені з використанням наступних умов: дуже поширені (> 1/10), поширені (> 1/100, < 1/10), не поширені (> 1/1000, < 1/100), рідко поширені (> 1/10000, < 1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000), невідомо (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

У більш ніж 10 % пацієнтів, які одержували епірубіцин, можуть виникати побічні ефекти. Найпоширеніші побічні дії включають мієлосупресію, побічну дію на травний тракт, анорексію, алопецію, інфекції.

Таблиця 3

<b>Група систем/органів</b>	<b>Значення частоти</b>	<b>Побічна дія</b>
Інфекції та інвазії	Поширені	Інфекції
	Невідомо	Септичний шок, сепсис, пневмонія
Доброякісні, злаякісні новоутворення і утворення невідомої етіології (включаючи кісту і поліпи)	Рідко поширені	Гострий лімфолейкоз, гостра мієлопоетична лейкемія
Розлади з боку системи кровообігу та лімфатичної системи	Дуже поширені	Мієлосупресія (лейкоцитопенія, гранулоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, анемія), тромбоцитопенія
	Невідомо	Кровотеча і тканинна гіпоксія у результаті мієлосупресії
Порушення з боку імунної системи	Рідко поширені	Анафілаксія (анафілактичні/анафілактоїдні реакції з шоком або без нього, включаючи висипання на шкірі, свербіж, гарячку та озноб), алергічні реакції після внутрішньоміхурового введення.
Розлади метаболізму та харчування	Поширені	Анорексія, дегідратація
	Рідко поширені	Гіперурикемія (див. розділ «Особливості застосування»).
Неврологічні розлади	Рідко поширені	Запаморочення
Розлади з боку органів зору	Невідомо	Кон'юнктивіт, кератит
Порушення з боку серця	Рідко поширені	Застійна серцева недостатність (задишка, набряк, гіпертрофія печінки, асцити, набряк легенів, плевральні випитання, ритм галопу), кардіотоксичність (зміни на ЕКГ, аритмії, кардіоміопатія), шлуночкова тахікардія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, міжшлуночкова блокада
Судинні розлади	Поширені	Припливи
	Не поширені	Флебіт, тромбофлебіт
	Невідомо	Шок, тромбоемболічні явища, включаючи емболію легенів
Шлунково-кишкові розлади	Поширені	Мукозит, езофагіт, стоматит,

		блювання, діарея, нудота, що можуть призводити до втрати апетиту і болю в животі.
	Невідомо	Ерозія слизової оболонки порожнини рота, виразковий стоматит, біль у роті, печіння слизової оболонки, кровотеча з рота та пігментація шкір
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже поширені	Алопеція
	Рідко поширені	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 поширені	Червоне забарвлення сечі протягом одного або двох днів після введення.
Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз	Рідко поширені	Аменорея, азооспермія
Загальні розлади та порушення у місці введення	Поширені	Еритема у місці інфузії
	Рідко поширені	Нездужання, астенія, гарячка, озноб
	Невідомо	Флебосклероз, місцевий біль, тяжкий целюліт, некроз тканини після випадкового перивенозного введення
Дослідження	Рідко поширені	Зміни рівня трансаміназ
	Невідомо	Безсимптомні перепади фракції викиду лівого шлуночка
Ускладнення, пов'язані з пошкодженнями, отруєнням і порушеннями у проведенні процедур	Поширені	Спостерігається хімічний цистит, іноді геморагічний, відчуття печіння, полакіурія після внутрішньоміхурового введення (див. розділ «Особливості застосування»).

*Доброякісні, злякисні новоутворення та утворення невідомої етіології (включаючи кісту і поліпи).*

Вторинна гостра мієлоїдна лейкемія з попередньою лейкемічною фазою або без неї у пацієнтів, які одержують епірубіцин у комбінації з антинеопластичними засобами, що руйнують ДНК. Такі види лейкемії демонструють короткий період латентності (1-3 роки).

*Розлади крові і лімфатичної системи.* Високі дози епірубіцину безпечно вводили великій кількості пацієнтів, які не приймали лікарські засоби і мали різні солідні пухлини. Дані дози спричиняли побічні ефекти, які не відрізнялися від побічних ефектів традиційних доз, за винятком оборотної тяжкої нейтропенії ( $< 500$  нейтрофільних гранулоцитів/мм<sup>3</sup>  $< 7$  днів), яка спостерігалася у більшості пацієнтів. Тільки для кількох пацієнтів виникла необхідність у госпіталізації і підтримуючій терапії внаслідок тяжких інфекційних ускладнень при застосуванні високих доз.

*Розлади шкіри і підшкірних тканин.* Алопеція, зазвичай оборотна, з'являється у 60-90 % випадків при лікуванні даним лікарським засобом; вона супроводжується відсутністю росту бороди у чоловіків.

*Загальні розлади і реакції у місці введення.* Через 5-10 днів після початку лікування може розвинути мукозит, який зазвичай супроводжується стоматитом з болісними ділянками ерозій, утворенням виразок і кровотечею, в основному уздовж язика і сублінгвальної

слизової оболонки. Можуть спостерігатися локальний біль і некроз тканини (після випадкової паравенозної ін'єкції).

*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. Зазвичай спостерігаються місцеві реакції, такі як відчуття печіння і прискорене сечовипускання (полакіурія). Іноді спостерігається бактеріальний або хімічний цистит. Дані побічні реакції є в основному оборотними.

*Звіти про небажані лікарські реакції.*

Звіти про небажані лікарські реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Вони дозволяють продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. У випадку виникнення будь-яких лікарських реакцій слід повідомити працівників охорони здоров'я.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в холодильнику (2-8 °С). Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати флакон у картонній коробці в захищеному від світла місці.

*Умови зберігання після розведення.* При застосуванні розчин Епірубіцину можна додатково розбавляти в асептичних умовах 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду і вводити внутрішньовенною інфузією. Хімічна і фізична стабільність розведеного розчину продемонстрована протягом 48 годин в умовах зберігання при 25 °С в захищеному від світла місці.

Однак з мікробіологічної точки зору даний продукт слід використовувати негайно. Якщо його не використовувати негайно, то споживач відповідає за тривалість зберігання при застосуванні і умови до застосування, що зазвичай не повинно становити більше 24 годин при 2-8 °С, якщо тільки розведення не виконують у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

#### **Несумісність.**

Слід уникати тривалого контакту даного лікарського засобу з розчинами із лужним значенням рН (включаючи розчини натрію бікарбонату), оскільки подібний контакт буде призводити до гідролізу (розкладу) активної речовини. Слід застосовувати як розчинники тільки 5 % розчин глюкози або 0,9 % розчин натрію хлориду.

Зареєстровані повідомлення про фізичну несумісність даного лікарського засобу з гепарином. Даний лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці, окрім описаних вище.

#### **Упаковка.**

Епірубіцин медак 10 мг/5 мл у прозорому скляному флаконі місткістю 5 мл. По 1 флакону у картонній коробці.

Епірубіцин медак 20 мг/10 мл у прозорому скляному флаконі місткістю 10 мл. По 1 флакону у картонній коробці.

Епірубіцин медак 50 мг/25 мл у прозорому скляному флаконі місткістю 25 мл. По 1 флакону у картонній коробці.

Епірубіцин медак 100 мг/50 мл у прозорому скляному флаконі місткістю 50 мл. По 1 флакону у картонній коробці.

Епірубіцин медак 200 мг/100 мл у прозорому скляному флаконі місткістю 100 мл. По 1 флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мБХ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

**Дата останнього перегляду.**  
**01.06.2020**