

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**09.08.2017 № 920**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№UA/16215/01/01**

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

**Епірубіцин Амакса**  
**(Epirubicin Amaxa)**

**Склад:**

*діюча речовина:* епірубіцину гідрохлорид;

1 мл розчину містить 2 мг епірубіцину гідрохлориду;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, натрію (S)-лактату розчин (50 %), кислота хлористоводнева (1 М розчин), вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий розчин темно-червоного кольору, вільний від видимих підозрілих часток.

**Фармакотерапевтична група.** Антрацикліни і споріднені сполуки.

Код АТХ L01D B03.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Епірубіцин являє собою 4'-епімер антрациклінового антибіотика доксорубіцину. Його фармакологічні властивості відповідають властивостям інших антрациклінів. Епірубіцин активний у всіх фазах клітинного циклу та демонструє максимальні цитотоксичні ефекти у фазі S і G<sub>2</sub> клітинного циклу. Точний механізм протипухлинної дії повністю не відомий, але, швидше за все, пов'язаний з його здатністю зв'язуватися з ДНК шляхом інтеркаляції між парами основ ДНК. Це призводить до стеричного пригнічення синтезу ДНК і РНК.

Інтеркаляція епірубіцину також створює перешкоду топоізомеразі ДНК «комплексу, що швидко розщеплюється». Подальшими механізмами дії є утворення вільних радикалів, безпосередній вплив на мембрану, а також утворення хелатних сполук з іонами металів.

Епірубіцин є активним до широкого спектра експериментальних пухлин, включаючи лейкемії L1210 і P388, саркоми SA180 (тверда та асцетична форми), меланоми B16, карциному молочної залози, карциному легенів Льюїса та карциному ободової кишки 38. Також була продемонстрована ефективність на людських пухлинах, трансплантованих безтимусним «голим» мишам (меланома, рак молочної залози, легенів, карцинома простати та яєчників).

*Фармакокінетика.*

Невдовзі після внутрішньовенного введення концентрації епірубіцину проявляються в більшості тканин. Незважаючи на великий об'єм розподілу епірубіцину, експериментальні

випробування на тваринах показують, що епірубіцин проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр в дуже обмеженій кількості.

Зниження рівнів епірубіцину в плазмі має три експоненційні фази: дуже швидка перша фаза розподілу ( $t_{1/2\alpha}$  3,0–4,8 хвилини), середня фаза виведення ( $t_{1/2\beta}$  1,1–2,6 години) та повільна остання фаза виведення ( $t_{1/2\gamma}$  18–45 годин).

Об'єм розподілу ( $V_d$ ) епірубіцину становить 32–46 л/кг.

Плазмовий кліренс змінюється в межах 30–100 л/год.

В основному епірубіцин виводиться через печінку. Основні ідентифіковані метаболіти: 1 активний метаболіт (епірубіцинол) і 6 неактивних метаболітів (глюкуронід епірубіцинолу, а також 4 аглікони). Епірубіцинол демонструє у десять разів меншу цитотоксичну активність *in vitro*, ніж епірубіцин. Помітна активність або токсичність інших метаболітів не виявлялась.

Приблизно 6–7 % введеної дози виводиться в незміненому вигляді нирками, менше ніж 5 % виводиться у вигляді глюкуронідів і ще менша кількість – у вигляді епірубіцинолу. Після виведення печінкою близько 35 % введеної дози виводяться з жовчю. Кліренс печінки та нирок становить 8–33 і 4–15 л/год відповідно.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

*Внутрішньовенне введення:*

- карцинома молочної залози;
- прогресуючий рак яєчників;
- прогресуючий рак шлунка;
- прогресуючий дрібноклітинний рак легенів;
- прогресуюча саркома м'яких тканин.

Крім того, *внутрішньоміхурове введення* епірубіцину гідрохлориду показане для:

- профілактики рецидивів (ад'ювантна терапія) поверхневої карциноми сечового міхура (T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>) після трансуретральної резекції.

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до епірубіцину гідрохлориду, інших антрациклінів/антрацендіонів або будь-яких допоміжних речовин препарату.
- Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Внутрішньовенне введення* епірубіцину гідрохлориду протипоказане при:

- персистуючій мієлосупресії;
- тяжкому ураженні печінки;
- тяжкій серцевій недостатності, міокардіопатії, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда;
- тяжких аритміях;
- попередньому лікуванні максимальними кумулятивними дозами епірубіцину та/або іншими антрациклінами і антрацендіонами (див. розділ «Особливості застосування»);
- гострих системних інфекціях;
- нестабільній стенокардії.

*Внутрішньоміхурове введення* епірубіцину гідрохлориду протипоказане при:

- інфекціях сечовивідних шляхів;
- запаленні сечового міхура;
- великому об'ємі залишкової сечі;
- зморщеному сечовому міхурі;
- гематурії;
- інвазивних пухлинах, що проростають у стінку сечового міхура;
- труднощах катетеризації.

Необхідний постійний контроль функції нирок, якщо спостерігається зворотній потік сечі з сечового міхура у ниркову миску (міхурово-сечовідний рефлюкс).

### ***Особливі заходи безпеки.***

Готовий до використання розчин має рН 2,5-3,5. Розчин перед введенням повинен бути кімнатної температури. Препарат не містить консервантів, тому не призначений для багаторазового використання.

Перед застосуванням розчин для ін'єкцій має бути вільним від підозрілих часток. Розчини для ін'єкцій, які містять підозрілі частки, не повинні використовуватися і повинні бути утилізовані відповідно до діючих настанов щодо утилізації цитостатичних агентів.

При поводженні з лікарським засобом необхідно дотримуватися відповідних запобіжних заходів, як і з іншими цитостатичними речовинами (слід уникати контакту шкіри і слизових оболонок з препаратом). Персонал, який працює з препаратом, повинен використовувати захисний одяг. У разі потрапляння препарату на шкіру або слизові оболонки рекомендується обережно промити їх водою з милом. При контакті зі шкірою або очима слід негайно промити їх великою кількістю води або води з милом чи розчином натрію бікарбонату та звернутися за медичною допомогою.

### ***Інформація щодо утилізації невикористаного розчину***

Невикористаний лікарський засіб і всі матеріали, що контактували з ним, повинні бути належним чином утилізовані відповідно до чинних настанов щодо утилізації цитостатичних речовин.

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

Епірубіцин головним чином застосовують у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами. Може виникнути адитивна токсичність, особливо пов'язана із впливом на кістковий мозок/ інші органи кровотворення і травний тракт (див. розділ «Особливості застосування»).

Кардіотоксичність епірубіцину посилюється у пацієнтів, яким одночасно застосовували епірубіцин та інші кардіотоксичні препарати (наприклад 5-фторурацил, циклофосфамід, цисплатин, таксани) або супутню (чи попередню) променеви терапію середостіння.

Застосування епірубіцину у комбінованій хіміотерапії з іншими потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами, а також сумісне застосування з іншими кардіоактивними речовинами (наприклад блокаторами кальцієвих каналів) потребує контролю функції серця протягом усього курсу лікування.

Епірубіцин екстенсивно метаболізується печінкою. Зміни функцій печінки внаслідок супутніх терапій можуть впливати на метаболізм, фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність епірубіцину (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати антрацикліни, включаючи епірубіцин, у комбінації з іншими кардіотоксичними лікарськими засобами, якщо не проводиться ретельний контроль серцевої функції пацієнта. Пацієнти, які приймають антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними лікарськими засобами, особливо такими, що мають тривалий період напіввиведення, наприклад трастузумабом, можуть також належати до групи підвищеного ризику розвитку кардіотоксичності. Період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28,5 дня, і препарат може залишатися у кровообігу до 24 тижнів. Таким чином, лікарям слід уникати призначення терапії на основі антрациклінів протягом 24 тижнів після припинення прийому трастузумабу, якщо це можливо. Якщо антрацикліни застосовують раніше зазначеного строку, рекомендується ретельний моніторинг серцевої функції.

Слід уникати вакцинації з використанням живої вакцини пацієнтами, які приймають епірубіцин. Убиті або інактивовані вакцини можна застосовувати, однак відповідь на такі вакцини може бути ослабленою.

Циметидин збільшує AUC епірубіцину на 50 %, тому застосування циметидину слід припинити при лікуванні епірубіцином.

Застосування паклітакселу до початку лікування епірубіцином може збільшувати концентрації незміненого епірубіцину і його метаболітів у плазмі, причому останні не є токсичними або активними. Одночасне застосування паклітакселу або доцетакселу не впливає на фармакокінетику епірубіцину, якщо епірубіцин застосовували до прийому таксану.

Цю комбінацію можна застосовувати за умови зміщеного графіка прийому двох лікарських засобів. Слід проводити інфузію епірубіцином і паклітакселом щонайменше з 24-годинним інтервалом між двома препаратами.

В одному з досліджень було виявлено, що доцетаксел може підвищувати плазмові концентрації метаболітів епірубіцину у разі безпосереднього прийому після епірубіцину.

Дексерапаміл може змінювати фармакокінетику епірубіцину і, можливо, посилює пригнічувальну дію на кістковий мозок.

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

Одночасне застосування  $\alpha 2b$ -інтерферону може зменшувати як кінцевий період напіввиведення, так і загальний кліренс епірубіцину.

Можливе виражене порушення кровотворення при попередньому лікуванні препаратами, що впливають на кістковий мозок (такими як цитостатичні засоби, сульфонаміди, хлорамфенікол, дифенілгідантоїн, похідні амідопіріну, антиретровірусні засоби).

У пацієнтів, які отримують комбіновану терапію антрацикліном і дексразоксаном існує підвищений ризик виникнення мієлосупресії.

### ***Особливості застосування.***

Епірубіцин потрібно застосовувати лише під наглядом кваліфікованих лікарів, які мають досвід проведення цитотоксичної терапії.

У пацієнтів повинні зникнути прояви гострої токсичності (а саме стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія та генералізовані інфекції), що виникли внаслідок попереднього цитотоксичного лікування, до початку терапії епірубіцином.

Лікування високими дозами епірубіцину (наприклад  $\geq 90$  мг/м<sup>2</sup> кожні 3–4 тижні) спричиняє побічні реакції, загалом подібні до тих, що виникають при застосуванні стандартних доз (<

90 мг/м<sup>2</sup> кожні 3–4 тижні), тяжкість нейтропенії та стоматиту/мукозиту може бути більшою. У зв'язку з можливістю клінічних ускладнень внаслідок глибокої міелосупресії лікування високими дозами епірубіцину вимагає особливої уваги.

#### *Серцева функція*

Кардіотоксичність є ризиком при лікуванні антрациклінами, який може проявитися у вигляді ранніх (гострих) або пізніх (тобто відстрочених) проявів.

#### Ранні (гострі) прояви

Ранні прояви кардіотоксичності епірубіцину проявляються головним чином синусовою тахікардією та/або змінами на електрокардіограмі (ЕКГ), такими як неспецифічні зміни ST-T хвилі. Також повідомлено про тахіаритмію, у тому числі з передчасним скороченням шлуночків, вертрикулярну тахікардію і брадикардію, а також атріовентрикулярну блокаду і блокаду ніжок пучка Гіса. Ці прояви зазвичай не є передумовою для подальшого розвитку відстроченої кардіотоксичності, рідко мають клінічне значення і не вимагають припинення лікування епірубіцином.

#### Пізні (відстрочені) порушення

Відстрочена кардіотоксичність зазвичай розвивається у кінці терапії епірубіцином або через 2–3 місяці після завершення лікування, однак також повідомлялося про її пізні прояви (від кількох місяців до кількох років після завершення лікування). Відстрочена кардіоміопатія виявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та/або симптомами застійної серцевої недостатності (ЗСН), такими як диспное, набряк легенів, ортостатичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігоурія, асцит, плевральний випіт і ритм галопу. Небезпечна для життя застійна серцева недостатність є найтяжчою формою індукованої антрацикліном кардіоміопатії, що є проявом кумулятивної дозообмежуючої токсичності лікарського засобу.

Ризик розвитку ЗСН або кардіоміопатії швидко зростає зі зростанням загальних кумулятивних доз епірубіцину при перевищенні рівня 900 мг/м<sup>2</sup>; кумулятивну дозу потрібно перевищувати з особливою обережністю.

Функцію серця пацієнтів слід оцінювати до початку лікування епірубіцином і контролювати її протягом терапії з метою мінімізації ризику виникнення тяжких уражень серця. Ризик може зменшитися при регулярному моніторингу фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) при проведенні курсу лікування зі швидким припиненням застосування епірубіцину при перших ознаках погіршення функції серця. Належний кількісний метод повторної оцінки функції серця (величини ФВЛШ) включає багатоканальну радіоізотопну ангіографію серця (MUGA) або ехокардіографію (ЕхоКГ). Рекомендується оцінити функцію серця за допомогою електрокардіографії і MUGA або ЕхоКГ, особливо для пацієнтів, які мають фактори ризику підвищення кардіотоксичності. Слід проводити повторне визначення ФВЛШ за допомогою MUGA або ЕхоКГ при застосуванні вищих кумулятивних доз антрациклінів. Методику, що була вибрана для оцінки, слід застосовувати і для подальшого спостереження. Фактори ризику кардіотоксичності включають серцево-судинне захворювання в активній фазі або в період ремісії, раніше проведену супутню або променевою терапію середостіння/перикардіальної зони, раніше проведену терапію іншими антрациклінами чи антрацендіонами, одночасне застосування інших лікарських засобів, що мають здатність пригнічувати скоротливу функцію серця, або кардіотоксичних лікарських засобів (наприклад трастузумабу) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») з підвищеним ризиком у пацієнтів літнього віку.

Серцева недостатність (II–IV клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA]) спостерігалась у пацієнтів, які отримують монотерапію трастузумабом або його комбінацію з антрациклінами, такими як епірубіцин. Серцева недостатність могла бути від середнього до тяжкого ступеня і мати летальний наслідок.

Трастузумаб і антрацикліни, зокрема епірубіцин, не слід застосовувати у комбінації, за винятком контрольованих клінічних випробувань, метою яких є моніторинг функції серця. У пацієнтів, які раніше отримували антрацикліни, також є ризик кардіотоксичності при лікуванні трастузумабом, хоча ризик нижчий, ніж при одночасному застосуванні трастузумабу і антрациклінів.

Оскільки період напіврозпаду трастузумабу становить приблизно 4–5 тижнів, він може циркулювати в крові до 20–25 тижнів після припинення лікування цим препаратом. Пацієнти, які отримують антрацикліни, наприклад епірубіцин, після припинення застосування трастузумабу мають підвищений ризик кардіотоксичності. За можливості, лікарям слід уникати проведення терапії антрациклінами протягом 25 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Якщо застосовуються антрацикліни, такі як епірубіцин, необхідно ретельно контролювати функцію серця пацієнта.

Якщо розвивається симптоматична серцева недостатність протягом застосування трастузумабу після лікування епірубіцином, необхідно застосовувати стандартні терапії.

Моніторинг функції серця повинен бути особливо ретельним у пацієнтів, які отримують високі кумулятивні дози і мають фактори ризику. Однак кардіотоксичність, пов'язана з епірубіцином, може розвиватися і при застосуванні менших кумулятивних доз з або без наявності факторів ризику серцево-судинних ускладнень.

Існує імовірність того, що токсичність епірубіцину та інших антрациклінів або антрацендіонів може посилюватись.

#### *Гематологічна токсичність*

Як і інші цитотоксичні препарати, епірубіцин може спричиняти мієлосупресію. Гематологічні профілі, включаючи диференціальний підрахунок лейкоцитів (ДПЛ), слід оцінювати перед і протягом кожного циклу терапії епірубіцином. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є переважним проявом гематологічної токсичності епірубіцину і найчастішою гострою дозообмежуючою токсичністю даного лікарського засобу. Лейкопенія і нейтропенія є особливо тяжкими при застосуванні високих доз, досягаючи більшого вираження на 10–14-й день після введення лікарського засобу; ці явища зазвичай мають транзиторний характер, у більшості випадків лейкоцитарна формула відновлюється до 21-добы. Також можливі тромбоцитопенія та анемія. Клінічними проявами тяжкої мієлосупресії є гарячка, інфекція, сепсис/септицемія, септичний шок, геморагія, тканинна гіпоксія або летальний наслідок.

#### *Вторинний лейкоз*

Вторинний лейкоз із або без прелейкозної фази був зареєстрований у деяких пацієнтів, які отримували антрацикліни, включаючи епірубіцин. Вторинний лейкоз виникав частіше тоді, коли ці лікарські засоби застосовували у комбінації з ДНК-пошкоджуючими антинеопластичними засобами, у комбінації з променевою терапією, при попередньому лікуванні високими дозами цитотоксичних лікарських засобів або при застосуванні підвищених доз антрациклінів. Подібним видам лейкозів може передувати латентний період тривалістю від 1 до 3 років.

#### *Шлунково-кишкові прояви*

Епірубіцин чинить еметогенну дію. Вже на початку застосування лікарського засобу розвивається мукозит/стоматит, які в деяких випадках за кілька днів можуть прогресувати до утворення виразок на слизовій оболонці. У більшості пацієнтів даний побічний ефект зникає на третьому тижні лікування.

#### *Функція печінки*

Гепатобіліарна система є основним шляхом виведення епірубіцину з організму. До початку і під час лікування епірубіцином слід оцінювати загальний білірубін і рівні аспаратамінотрансферази (ААТ) у сироватці крові. У пацієнтів з підвищеним рівнем білірубіну або ААТ можливе сповільнення кліренсу епірубіцину зі зростанням загальної токсичності. Таким пацієнтам рекомендується зменшення дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Пацієнтам з тяжким ураженням печінки протипоказано приймати епірубіцин (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Функція нирок*

Необхідно контролювати рівень сироваткового креатиніну до початку і під час терапії. Для пацієнтів із рівнем сироваткового креатиніну  $> 5$  мг/дл необхідна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Реакції у місці введення*

Флебосклероз може виникнути у результаті ін'єкції у судину дрібного калібру або при повторних ін'єкціях в одну і ту ж вену. Дотримання рекомендацій щодо процедур введення сприяє мінімізації ризику флебіту/тромбофлебіту у місці введення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Екстравазація*

Екстравазація епірубіцину під час внутрішньовенного введення може спричинити локальний біль, тяжкі ураження тканин (утворення пухирів, тяжкий целюліт) і некроз. При появі екстравазації під час внутрішньовенного введення епірубіцину слід негайно припинити інфузію даного лікарського засобу. Біль пацієнта можна полегшити шляхом охолодження ділянки, яке продовжують протягом 24 годин. Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнта протягом певного часу, оскільки некроз може розвиватися через декілька тижнів. При появі некрозу внаслідок екстравазації слід проконсультуватися з пластичним хірургом щодо можливого розтину ураженої ділянки.

#### *Інше*

Як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів, при застосуванні епірубіцину зареєстровано окремі випадки тромбофлебіту і тромбоемболії, в тому числі емболії легеневих артерій (у деяких випадках – летальні).

#### *Синдром лізису пухлини*

Епірубіцин може спричинити гіперурикемію як результат екстенсивного катаболізму пуринів, що супроводжує швидкий медикаментозно індукований лізис неопластичних клітин (синдром лізису пухлини). Після початку лікування слід контролювати рівні сечової кислоти, калію, фосфату кальцію і креатиніну в крові. Гідратація, алкалізація сечі та профілактика гіперурикемії алопуринолом можуть зменшити ймовірність ускладнень синдрому лізису пухлини.

#### *Імунодепресивний вплив/підвищена чутливість до інфекцій*

Введення живих або атенуйованих живих вакцин пацієнтам, імунітет яких ослаблений хіміотерапевтичними засобами, включаючи епірубіцин, може призвести до серйозних, у т.ч.

летальних інфекцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Репродуктивна система*

Епірубіцин може спричиняти генотоксичні ефекти. Чоловікам і жінкам, які лікуються епірубіцином, слід застосовувати відповідні засоби контрацепції. Пацієнтам, які хочуть мати дітей, після завершення терапії рекомендується отримати генетичну консультацію, якщо це необхідно та можливо.

#### *Внутрішньоміхурове введення*

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

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

##### Фертильність

Епірубіцин може спричинити пошкодження хромосом сперматозоїдів людини. Чоловіки, які проходять лікування епірубіцином, повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції і, якщо це доречно і можливо, звернутися за порадою щодо консервації сперми через можливість необоротного безпліддя, спричиненого терапією. Чоловіки, які лікуються епірубіцином, під час лікування і протягом 6 місяців після припинення лікування повинні використовувати ефективні методи контрацепції.

Епірубіцин може спричинити аменорею або передчасне настання менопаузи у жінок.

##### Вагітність

Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування і протягом 6 місяців після припинення лікування та використовувати ефективні методи контрацепції.

Експериментальні дані, отримані на тваринах, дають підставу припускати, що при застосуванні вагітним можливе ураження плода. У разі 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 з участю вагітних жінок. Епірубіцин слід застосовувати у період вагітності, тільки якщо потенційна користь для жінки переважає потенційний ризик для плода.

##### Період годування груддю

Наразі невідомо, чи проникає епірубіцин у грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів, включаючи інші антрацикліни, проникають у грудне молоко, а також у зв'язку з можливістю серйозних побічних реакцій, спричинених епірубіцином, у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінкам слід припинити годування груддю до початку застосування даного лікарського засобу.

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

Вплив епірубіцину на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не оцінювався систематично. Епірубіцин може спричинити напади нудоти і блювання, які



можуть призводити до порушення здатності керувати автотранспортом або іншими механізмами.

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

Лікування слід проводити лише під наглядом компетентних лікарів, які мають досвід проведення цитотоксичної терапії в умовах стаціонару. Лікування високими дозами, зокрема, вимагає особливої уваги до пацієнта через можливі клінічні ускладнення, пов'язані з вираженою мієлосупресією. Введення необхідно проводити строго відповідно до показань. Перед початком терапії епірубіцином необхідно провести ретельну перевірку лабораторних показників та серцевої функції; протягом кожного циклу лікування слід проводити детальний та частий контроль стану пацієнта.

Тривалість застосування визначається планом лікування. Немає обмеження стосовно терміну застосування препарату.

Максимальна кумулятивна доза (900 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) може бути перевищена лише після ретельної оцінки користі та ризиків.

### ***Моноterapia***

#### ***Стандартний дозовий режим***

Терапія одноразовою дозою 75–90 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожен третій тиждень.

#### ***Посилений дозовий режим лікування прогресуючого дрібноклітинного раку легенів***

Терапія одноразовою дозою 120 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожен третій тиждень.

***Примітка:*** зниження дози до 105 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла рекомендують пацієнтам, у яких порушена функція кісткового мозку в результаті попередньої хіміотерапії або променевої терапії, або неопластичної інфільтрації кісткового мозку.

#### ***Посилений дозовий режим лікування карциноми молочної залози (не розглядається як стандартна терапія) для***

- лікування прогресуючої карциноми молочної залози:

135 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла при моноterapiї або 120 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла при комбінованій терапії кожні 3–4 тижні;

- ад'ювантної терапії початкової стадії карциноми молочної залози з ураженням регіональних лімфатичних вузлів:

100–120 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні 3–4 тижні.

Гематологічні та кардіологічні параметри, а також важливі функції органів пацієнта слід контролювати більшою мірою під час ад'ювантної терапії та терапії карциноми молочної залози з метастазами.

Необхідний ретельний гематологічний моніторинг під час лікування з інтенсифікацією доз, оскільки часто спостерігається депресія кісткового мозку. Тяжка нейтропенія (рівень нейтрофілів нижче 500/мкл протягом не більше 7 днів) спостерігається, як правило, лише протягом 10–14 днів від початку лікування і є тимчасовою. Загалом, кістковий мозок відновлюється на 21 день. За такий короткий період, як правило, лише декілька пацієнтів потребують госпіталізації або спеціальних заходів для лікування тяжких інфекцій.

Тромбоцитопенія (рівень тромбоцитів нижче 100000/мкл) спостерігається лише у декількох пацієнтів і рідко має тяжку форму.

### ***Поліхіміотерапія***

Якщо епірубіцин застосовують у комбінації з іншими цитостатичними агентами, дозу слід відповідно зменшити через токсичність інших цитотоксичних лікарських засобів.

Зниження дози (60–75 мг/м<sup>2</sup> або 105–120 мг/м<sup>2</sup> у разі лікування високими дозами) або збільшення інтервалів між циклами лікування може бути необхідним пацієнтам літнього віку, пацієнтам з неопластичною інфільтрацією кісткового мозку, а також пацієнтам, у яких функція кісткового мозку ослаблена внаслідок попередньої хіміотерапії або променевої терапії.

При паліативному лікуванні для зниження ризику виникнення побічних реакцій або у разі неможливості вводити епірубіцину гідрохлорид у зазначеному вище дозуванні через медичні причини рекомендується застосовувати:

- 20-30 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на тиждень.

Профілактика рецидиву (ад'ювантна терапія) поверхневої карциноми сечового міхура

Инстиляційну терапію слід починати через 7–10 днів після трансуретральної резекції (TUR).

Доза – 50 мг епірубіцину гідрохлориду (що відповідає 25 мл розчину препарату). Після введення катетер промивають 5 мл фізіологічного розчину. За необхідності додаткового розбавлення концентрація епірубіцину в середовищі введення повинна бути не нижче 1,0 мг/мл.

Нижчезазначена схема введення є найбільш ефективною:

12 введень з такими інтервалами:

- 3 введення з інтервалом один тиждень;
- 6 введень з інтервалом два тижні;
- 3 введення з інтервалом чотири тижні.

Загальна тривалість терапії становить 28 тижнів.

Печінкова недостатність

Виведення епірубіцину здійснюється, в основному, з жовчю та через печінку. При печінковій недостатності або порушеннях виділення жовчі час виведення лікарського засобу може бути подовжений з подальшим підвищенням загальної токсичності. Необхідно оцінювати функцію печінки (рівень білірубіну, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази) перед лікуванням епірубіцином та зменшувати дозу для пацієнтів з печінковою недостатністю.

При печінковій недостатності дозу слід зменшувати залежно від рівня білірубіну в плазмі:

Рівень білірубіну	Зменшення дози на
1,2–3,0 мг/100 мл	50 %
3,1–5,0 мг/100 мл	75 %

Ниркова недостатність

Через відсутність даних клінічних досліджень не можна надати рекомендації щодо дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю.

У разі тяжкої ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв або рівень креатиніну у сироватці > 5 мг/дл) може бути потрібне зниження дози до 75 % в окремих випадках.

Внутрішньовенне введення

Епірубіцин призначений для внутрішньовенного введення. Випадкове внутрішньоартеріальне або паравенозне введення препарату виключається під час системного введення. Лікарський засіб не можна вводити перорально, підшкірно, внутрішньом'язово або інтратекально!

Паравазальна ін'єкція епірубіцину може призвести до серйозного ураження тканин і навіть некрозу, тому рекомендується вводити лікарський засіб через катетер шляхом струминної внутрішньовенної інфузії із 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Для того щоб переконатись, що інфузійна голка введена правильно, заздалегідь вводять декілька мілілітрів інфузійного розчину (наприклад, 0,9 % розчину хлориду натрію або 5 % розчину глюкози).

Внутрішньовенне введення препарату має тривати протягом 10–15 хвилин. Ін'єкції у судини дрібного калібру або декілька ін'єкцій в одну і ту ж саму вену можуть спричинити склероз вени. Після введення вени промивають інфузійним розчином, що залишився.

#### Внутрішньоміхурове введення

Розчин повинен залишатися у сечовому міхурі 1–2 години, але не менше ніж 30 хвилин. Для запобігання надмірному розбавленню з сечею пацієнта необхідно проінформувати про вживання якомога меншої кількості рідини за декілька годин до введення препарату.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування епірубіцину дітям не встановлені.

#### **Передозування.**

Гостре передозування епірубіцином може спричинити тяжку мієлосупресію (найчастіше – лейкопенію і тромбоцитопенію) протягом 10–14 днів, токсичні прояви з боку шлунково-кишкового тракту (найчастіше мукозит) і гострі порушення серцевої діяльності (протягом 24 годин). Спостерігається латентна серцева недостатність, пов'язана із застосуванням антрациклінів, через кілька місяців або років після завершення лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів. Якщо з'являються ознаки серцевої недостатності, лікування необхідно проводити згідно зі стандартними рекомендаціями.

#### Лікування передозування

Симптоматичне. Епірубіцин не можна видалити за допомогою діалізу.

#### **Побічні реакції.**

У ході лікування епірубіцином повідомлялося про такі побічні реакції із значеннями частоти: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

У більш ніж 10 % пацієнтів, які лікувалися епірубіцином, виникали побічні реакції. Найчастіше виникають такі побічні реакції, як мієлосупресія, розлади травного тракту, анорексія, алопеція, інфекції.

Група систем/органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекція
	Невідомо	Септичний шок, сепсис, пневмонія
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Рідко	Гострий лімфолейкоз, гострий мієлогенний лейкоз
З боку кровотворної та	Дуже часто	Мієлосупресія (лейкоцитопенія,

лімфатичної системи		гранулоцитопенія і нейтропенія, анемія і фебрильна нейтропенія)
	Нечасто	Тромбоцитопенія
	Невідомо	Геморагія і тканинна гіпоксія внаслідок міелосупресії
З боку імунної системи	Рідко	Анафілаксія (анафілактичні/анафілактоїдні реакції з чи без шоку)
З боку обміну речовин і харчування	Часто	Анорексія, дегідратація
	Рідко	Гіперурикемія (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку нервової системи	Рідко	Запаморочення
З боку органів зору	Невідомо	Кон'юнктивіт, кератит
З боку серцевої системи	Рідко	Застійна серцева недостатність (диспное, набряк, гепатомегалія, асцит, набряк легенів, плевральний випіт і ритм галопу), кардіотоксичність (патологічні зміни на ЕКГ, аритмія, кардіоміопатія), вертрикулярна тахікардія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, блокада ніжок пучка Гіса
З боку судинної системи	Часто	Припливи
	Нечасто	Флебіт, тромбофлебіт
	Невідомо	Шок, тромбоемболія, у тому числі емболія легеневих артерій
З боку травного тракту	Часто	Мукозит, езофагіт, стоматит, що характеризуються болем, відчуття печії, ерозії, виразки, кровотечі, блювання, діарея, нудота
	Невідомо	Ерозія слизової оболонки ротової порожнини, виразки у роті, біль у ротовій порожнині, відчуття печії слизової оболонки, кровотеча з ротової порожнини та пігментація шкік
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Алопеція
	Рідко	Кропив'янка
	Невідомо	Локальна токсичність, висипання, свербіж, зміни в шкірі, еритема, припливи, гіперпігментація шкіри і нігтів, чутливість до світла, підвищена чутливість до опроміненої шкіри (ретроспективна реакція на опромінення)
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Дуже часто	Забарвлення сечі у червоний колір на 1-2 доби після введення
З боку репродуктивної	Рідко	Аменорея, азооспермія

системи та молочних залоз		
Загальні порушення та місцеві реакції	Часто	Еритема у місці інфузії
	Рідко	Нездужання, астения, гарячка, озноб
	Невідомо	Флебосклероз, місцевий біль, целюліт тяжкого ступеня, некроз тканин після випадкового паравенозного введення
Дослідження	Рідко	Зміни рівнів трансаміназ
	Невідомо	Безсимптомне зменшення фракції викиду лівого шлуночка

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)

Вторинний гострий мієлоїдний лейкоз з чи без прелейкозної фази спостерігається у пацієнтів, які лікувалися епірубцином у комбінації з ДНК-пошкоджуючими антинеопластичними засобами.

Такі лейкози мають короткий період латентності (1–3 роки).

З боку кровотворної та лімфатичної системи

Високі дози епірубцину безпечно вводили великій кількості пацієнтів, які не приймали лікарські засоби і мали різні за щільністю пухлини; введення спричиняло виникнення побічних реакцій, які не відрізнялися від побічних реакцій при застосуванні традиційних доз, за винятком оборотної тяжкої нейтропенії (< 500 нейтрофілів/мм<sup>3</sup> протягом < 7 днів), яка спостерігалася у більшості пацієнтів. Тільки декілька пацієнтів потребували госпіталізації і підтримувальної терапії внаслідок тяжких інфекцій при застосуванні високих доз.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Алопеція, зазвичай оборотна, проявляється у 60–90 % пацієнтів, що лікувалися; вона супроводжується відсутністю росту бороди у чоловіків.

Загальні порушення та місцеві реакції

Через 5–10 днів після початку лікування може розвинути мукозит, який зазвичай супроводжується стоматитом з ділянками болісних ерозій, виразок і кровотеч, в основному уздовж язика і сублінгвальної слизової оболонки.

Можливі локальний біль і некроз (після випадкової паравенозної ін'єкції).

Побічні реакції після внутрішньоміхурового введення

Оскільки після внутрішньоміхурового введення реабсорбується лише невелика кількість активного інгредієнта, тяжкі системні побічні реакції можливі дуже рідко. Системні побічні ефекти можуть виникати в одиничних випадках при початковому введенні (протягом 24 годин після TUR), великих інвазивних пухлинах сечового міхура або запальних процесах у сечовому міхурі. Місцевих побічних реакцій можна уникнути шляхом зниження концентрації при введенні (до 1 мг/мл) в зазначених дозах або як альтернатива шляхом збільшення інтервалу між введеннями.

Місцеві побічні реакції після внутрішньоміхурового введення

Часто: Хімічний цистит (прибл. 20 %) разом з дизурією, болем і нечасто гематурією. Бактеріальний цистит (прибл. 17 %) може виникати через застосування, наприклад, нестерильних катетерів.

Рідко: алергічні реакції.

Звіти про побічні реакції

Звіти про небажані лікарські реакції після реєстрації лікарського засобу є дуже важливими. Вони дають змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. У разі виникнення будь-яких лікарських реакцій слід повідомити працівників охорони здоров'я.

***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в холодильнику (2–8 °С) в оригінальній упаковці для захисту від світла у недоступному для дітей місці.

Після розчинення препарат слід вводити одразу.

***Несумісність.***

Епірубіцину гідрохлорид не слід змішувати з гепарином через їх хімічну несумісність. Якщо препарат застосовується у комбінації з іншими цитостатичними лікарськими засобами, їх не можна змішувати. Слід уникати контакту лікарського засобу з лужними розчинами (оскільки в цьому випадку можливий гідроліз).

**Упаковка.**

По 5 мл, 10 мл, 25 мл або 100 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

селл фарм ГмбХ/cell pharm GmbH.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина/Feodor-Lynen-Strasse 35, 30625 Hannover, Germany.

**Заявник.**

Амакса Фарма ЛТД/Амаха Pharma LTD.

**Місцезнаходження заявника.**

72 Хаммерсміт Роад, Лондон, W14 8TH, Велика Британія/72 Hammersmith Road, London, W14 8TH, United Kingdom.

**Дата останнього перегляду.**