

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от « 14 » 07 2016 г.
№ N002966

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Эпирубицин-Келун-Казфарм

Торговое название

Эпирубицин-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название

Эпирубицин

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/5 мл

Состав

1 мл концентрата содержит

активное вещество - эпирубицина гидрохлорид 2.0 мг

вспомогательное вещество: натрия хлорид 9.0 мг, вода для инъекций до 1.0 мл

Описание

Прозрачный раствор красного цвета, свободный от посторонних частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые антибиотики.
Антрациклины. Эпирубицин.
ATX L01DB03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После быстрого внутривенного введения эпирубицина происходит трехфазное выведение его из плазмы крови. Для эпирубицина характерна быстрая начальная (α) фаза распределения (период полувыведения $t^{1/2} \alpha = 1,8 - 4,8$ минут), вслед за которой наступает промежуточная (β) фаза ($t^{1/2} \beta = 0,5 - 2,6$

часа), а затем более медленная (γ) фаза терминального выведения ($t^{1/2} \gamma = 15 - 45$ часов).

Эпирубицин экстенсивно распределяется в тканях. Величина объема распределения высока, и переменна (13—52 л/кг), однако подобна соответствующим данным для доксорубицина. Величины площади под кривой зависимости концентрации соединения в плазме крови от времени, рассчитанные после однократного внутривенного введения с поправкой на дозу, для доксорубицина были на 30—70% выше соответствующих величин для эпирубицина. После внутривенного применения эпирубицин быстро метаболизируется с образованием 2 глюкоронидов, эпирубицинола и 4 агликонов. Эпирубицин выводится, в основном, через гепатобилиарную систему; приблизительно от 11 до 15 % дозы выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов. У пациентов с умеренными и выраженными нарушениями функции печени клиренс эпирубицина снижается, а концентрация соединения в плазме крови повышается.

Фармакодинамика

Эпирубицин – противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда. Он обладает цитотоксичностью которой, по меньшей мере, эквивалентен цитотоксичности доксорубицина в отношении различных клеточных линий опухолей человека и животных. Механизм противоопухолевого действия выяснен недостаточно полно. Однако известно, что антрациклины образуют комплекс с ДНК, встраиваясь между цепями ДНК и ингибируя тем самым процессы репликации и транскрипции. Возможно, противоопухолевое действие антрациклинов можно объяснить, по крайней мере, частично тем, что антрациклины изменяют активность ДНК-топоизомеразы II. Восстановление антрациклинов до свободных радикалов семихинонов может вызывать повреждение ДНК, липидов клеточных мембран и митохондрий.

Показания к применению

- рак молочной железы
- рак желудка и пищевода
- рак прямой кишки
- немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого
- рак яичников
- переходно-клеточный рак мочевого пузыря
- неходжкинская лимфома
- болезнь Ходжкина
- множественная миелома
- острый лейкоз

Способ применения и дозы

Эпирубицин-Келун-Казфарм не активен при приеме внутрь, также не показано внутримышечное и интратекальное введение. Рекомендуется назначать Эпирубицин-Келун-Казфарм внутривенно, с использованием инфузионной системы с физиологическим раствором; предварительно следует

удостовериться, правильно ли игла введена в вену. Этот метод минимизирует риск экстравазации, и обеспечивает возможность промывания вены физиологическим раствором после введения препарата. Экстравазация эпирубицина во время инъекции может вызывать сильные повреждения ткани, вплоть до некроза. В случае инъекции в мелкие сосуды или при повторных инъекциях в одну и ту же вену возможно развитие флебосклероза. *Стандартные дозы:* При применении в виде монотерапии у взрослых рекомендуемая доза составляет 60—90 мг/м² поверхности тела; Эпирубицин-Келун-Казфарм вводят внутривенно в течение 3—5 минут, с 21-дневным перерывом между курсами, в зависимости от состояния костного мозга и системы кроветворения.

Высокие дозы: При назначении Эпирубицин-Келун-Казфарм в форме монотерапии для лечения рака легких рекомендуются следующие схемы:

Мелкоклеточный рак легких (ранее нелеченый): 120 мг/м², в 1 день курса лечения, с 3-недельным перерывом между курсами лечения.

Немелкоклеточный рак легких (плоскоклеточный, крупноклеточный и аденокарцинома, ранее нелеченые): 135 мг/м²; в 1, 2, 3 дни курса лечения, с 3-недельным перерывом между курсами лечения. Препарат следует вводить внутривенно, в форме болюсной инъекции продолжительностью 3—5 минут, или в виде инфузий продолжительностью до 30 минут. Более низкие дозы (60—75 мг/м² при стандартной терапии и 105—120 мг/м² при лечении высокими дозами) рекомендуются пациентам в том случае, если у них уже имеются явные признаки угнетения функции костного мозга вследствие проводившейся ранее химиотерапии или лучевой терапии; вследствие возрастных изменений или неопластической инфильтрации в костный мозг. Суммарная доза, рассчитанная на курс лечения, может быть разделена на 2—3 последовательных дня.

При применении в составе комбинированной химиотерапии с другими противоопухолевыми препаратами, дозу Эпирубицин-Келун-Казфарм следует надлежащим образом снизить. Поскольку Эпирубицин-Келун-Казфарм выводится в основном через гепатобилиарную систему, при лечении больных с нарушением функции печени дозу Эпирубицин-Келун-Казфарм следует снизить, чтобы избежать общетоксического воздействия.

При умеренном нарушении функции печени (при содержании билирубина 1,4—3 мг/100 мл) дозу следует снизить на 50%, в то же время при выраженном нарушении функции печени (при содержании билирубина >3 мг/100 мл) доза Эпирубицин-Келун-Казфарм должна быть снижена на 75%. Пациентам с умеренным нарушением функции почек понижение дозировки не требуется, так как через почки выводится лишь ограниченное количество препарата.

Эпирубицин-Келун-Казфарм может назначаться интравезикально при лечении папиллярных опухолей мочевого пузыря, карциномы *in situ*. Данный препарат не следует использовать для лечения инвазионных опухолей, проникающих в стенку мочевого пузыря. В этих случаях более целесообразна системная терапия или хирургия.

Эпирубицин-Келун-Казфарм успешно применяется *внутрипузырно* для профилактики рецидивов после трансуретральной резекции при поверхностных опухолях. Могут быть использованы различные схемы лечения. Некоторые из них предлагаются ниже в качестве общего руководства. В терапевтических целях: инстилляцией Эпирубицин-Келун-Казфарм через мочевого катетор в дозе 50 мг/50мл (после разбавления физиологическим раствором или стерильной дистиллированной водой) 1 раз в неделю в течение 8 недель. В случае местной токсичности (при развитии химического цистита) рекомендуется уменьшить дозу до 30 мг/50 мл.

При раке in situ: в зависимости от индивидуальной переносимости пациента доза может быть увеличена до 80 мг/50 мл.

В профилактических целях: обычно назначают инстилляцией Эпирубицин-Келун-Казфарм в дозе 50 мг/50 мл 1 раз в неделю в течение 4 недель, с последующим назначением этой же дозы 1 раз в месяц в течение 11 месяцев. Раствор должен удерживаться в мочевом пузыре в течение 1 часа. Чтобы избежать чрезмерного разбавления препарата мочой пациента следует предупредить о том, что он не должен принимать никакой жидкости в течение 12 часов до процедуры. При проведении процедуры пациент должен время от времени поворачиваться; пациента следует предупредить о том, что опорожнить мочевого пузырь можно только после завершения процедуры.

Для приготовления инфузионных растворов рекомендуется использовать 0,9% (М/В) раствор хлористого натрия для внутривенных инфузий; 5% (М/В) раствор глюкозы для внутривенных инфузий; либо смесь растворов хлорида натрия и глюкозы для внутривенных инфузий.

С учетом токсичности данного вещества разработаны следующие рекомендации:

- персонал должен быть обучен правильной технике обращения с препаратом;
- беременные сотрудники к работе с препаратом не допускаются;
- при работах с эпирубицином представители персонала должны быть одеты в защитную спецодежду: химические очки, рабочие халаты, одноразовые маски и перчатки;
- все предметы, использованные при назначении препарата или проведения уборки, должны быть помещены в мешки для хранения опасных отходов и подлежат сжиганию при высокой температуре;

В случае случайного попадания препарата на кожу или в глаза, следует немедленно смыть загрязнение большим количеством воды, либо мыльной водой, либо раствором бикарбоната натрия и обратиться к врачу;

Разлитый материал следует обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (содержащим 1% доступного хлорита), а затем смыть его водой.

Все материалы, использованные при очистке, подлежат утилизации, как было указано выше.

Побочные действия

Частота побочных действий определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$), очень редко ($\leq 1/10\ 000$), неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

- лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия (пик лейкопении достигается через 10-14 дней после введения препарата, картина крови восстанавливается на 21-й день после введения дозы)
- острые предсердные и желудочковые аритмии (во время введения препарата и в течение первых часов после введения)
- токсический миокардит, тахикардия, сердечная недостаточность, перикардит, бессимптомное падение фракции выброса левого желудочка
- застойная сердечная недостаточность (наблюдается в течение нескольких недель или месяцев после введения и состоит из кумулятивного эффекта, зависящего от дозы препарата и повреждения клеток миокарда)
- обратимая полная алопеция (восстановление роста волос обычно начинается через 2-3 месяца после прекращения введения препарата)
- тошнота и рвота, стоматит, эзофагит, анорексия, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз
- флебосклероз (при введении препарата в мелкие вены или при использовании одной и той же вены для повторного введения)
- тяжелый целлюлит, пузыри и некроз тканей (при попадании эпирубицина в окружающие ткани во время инфузии)
- конъюнктивит, кератит
- мукозит
- гипертермия
- аменорея
- инфекции
- анафилаксия
- обезвоживание
- флебит, тромбфлебит, шок
- гиперпигментация слизистой оболочки полости рта, боль или изжога, эрозия, образование язвы, кровотечение
- эритема, покраснение кожи, гиперпигментация кожи и ногтей, светочувствительность, гиперчувствительность к излучению, попадаемому на кожу (воспалительная реакция), аллергическая сыпь
- красный цвет мочи в течение 1 или 2 дней после введения
- жар, озноб, чувство дискомфорта, общая слабость

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эпирубицину или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам или антрацендионам
- тяжелая сердечная недостаточность
- тяжелые аритмии, недавно перенесенный инфаркт миокарда
- печеночная недостаточность

- миелосупрессия
- ранее проведенная терапия максимальными дозами доксорубицина и даунорубицина
- введение в мочевой пузырь противопоказано при: инвазивных опухолях с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, инфекции мочевых путей, воспалении мочевого пузыря, гематурии
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Эпирубицин-Келун-Казфарм может усиливать токсичность других противоопухолевых средств, особенно миелотоксичность и токсическое воздействие на желудочно-кишечный тракт. При использовании Эпирубицин-Келун-Казфарм в составе комбинированной терапии с другими потенциально кардиотоксичными препаратами, а так же при его одновременном использовании с другими кардиоактивными препаратами (например, блокаторами кальциевых каналов), необходимо осуществлять мониторинг сердечной деятельности в течение всего периода проведения лечения. Циметидин увеличивает время полувыведения эпирубицина, в связи, с чем во время проведения терапии эпирубицином его следует отменить.

Во избежание гидролиза эпирубицина, препарат не следует смешивать с щелочными растворами. Эпирубицин не следует смешивать с растворами гепарина из-за их химической несовместимости, которая может вызвать осаждение в случае смешивания лекарственных препаратов в определенном соотношении.

Особые указания

Эпирубицин-Келун-Казфарм следует применять только под контролем опытного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой и цитотоксической терапии. При лечении Эпирубицином-Келун-Казфарм, в особенности, при назначении высоких доз, врач должен иметь в наличии аппаратуру для оказания неотложной помощи пациентам в случае возникновения возможных клинических осложнений, обусловленных миелосупрессией. Перед началом лечения необходимо провести тщательное обследование пациента, включающее исследование функции сердца и оценку различных лабораторных показателей. Во время проведения каждого курса лечения Эпирубицином-Келун-Казфарм, необходимо вести пристальный контроль над состоянием пациентов. Перед началом и во время каждого курса лечения необходимо определять содержание эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов. Лейкопения и нейтропения обычно носит, временный характер и возникают, как при назначении высоких, так и стандартных доз. Наиболее глубокая лейкопения и нейтропения наблюдается через 10—14 дней после начала лечения, восстановление количества лейкоцитов и нейтрофилов обычно происходит к 21 дню после начала лечения. Наиболее тяжелая лейкопения и нейтропения возникают при назначении

высоких доз. Тромбоцитопения (< 100000 тромбоцитов/ мм^3) отмечается лишь у весьма незначительной части пациентов, даже среди получавших высокие дозы Эпирубина-Келун-Казфарм. Перед началом лечения и по возможности во время лечения следует оценивать функции печени (уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина в сыворотке крови). Как при лечении высокими, так и стандартными дозами, суммарная доза, составляющая 900—1000 мг/ м^2 , может быть превышена лишь с соблюдением исключительной осторожности, так как выше этого уровня риск развития необратимой застойной сердечной недостаточности многократно возрастает. Объективные данные свидетельствуют о том, что ниже указанного уровня, кардиотоксичность отмечается редко. Тем не менее, при проведении лечения следует тщательно контролировать сердечную функцию, чтобы минимизировать риск развития сердечной недостаточности, характерной для антрациклинов. Сердечная недостаточность может развиваться через несколько недель после завершения лечения Эпирубин-Келун-Казфарм, причем попытки лечения такой недостаточности могут остаться безуспешными. Потенциальный риск кардиотоксичности может быть повышен для пациентов, которым одновременно с лечением Эпирубин-Келун-Казфарм, ранее проводилась лучевая терапия медиастинальной области. При определении суммарной дозы Эпирубина-Келун-Казфарм, назначаемой отдельным пациентам, следует также принимать в расчет любую сопутствующую терапию другими средствами, обладающими потенциальным кардиотоксическим эффектом. Перед началом и во время курса лечения рекомендуется провести ЭКГ-обследование. Временные изменения ЭКГ, например, такие как уплощение или инверсия зубца Т, понижение сегмента S-T или появление аритмии не являются показаниями к временному прекращению лечения Эпирубином-Келун-Казфарм. Кардиомиопатия, вызванная антрациклинами, проявляется стойким снижением вольтажа QRS, удлинением систолического интервала (период, предшествующего изгнанию крови/период изгнания крови из левого желудочка) и снижением фракции выброса, что может быть признаком кардиотоксического воздействия препарата. Кардиомониторинг у пациентов, получающих Эпирубин-Келун-Казфарм, имеет большое значение, т.к. дает возможность контролировать функции сердца неинвазивными методами - ЭКГ, ЭхоКГ и в случае необходимости, посредством измерения фракции выброса при помощи радионуклидной ангиокардиографии.

Подобно другим цитотоксическим средствам, эпирубин может вызывать гиперурикемию, возникающую в результате быстрого лизиса опухолевых клеток. Необходимо пристально следить за уровнем мочевой кислоты в крови, в случае возникновения гиперурикемии устранить это состояние с помощью медикаментозной терапии. В течение 1—2 дней после применения Эпирубин-Келун-Казфарм моча может быть окрашенной в красный цвет.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Применение Эпирубин-Келун-Казфарм не влияет на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами, однако

учитывая особенность патологии и тяжесть побочных эффектов, подразумевается применение препарата в условиях стационара строго под наблюдением медицинского персонала.

Передозировка

Симптомы: усиление токсических эффектов, таких как воспаление слизистых оболочек, лейкопения, тромбоцитопения.

Лечение: больных с явным угнетением функции костного мозга госпитализируют, проводят терапию антибиотиками и переливание гранулоцитарной массы, а также симптоматическое лечение воспаления слизистых оболочек.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл (для дозировки 10 мг/5 мл) концентрата во флакон из бесцветного стекла типа I, с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съёмной крышкой синего цвета.

По 1 флакону (для дозировки 10 мг/5 мл) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Не замораживать!

При хранении лекарственный препарат может приобретать гелеобразную консистенцию. В этом случае перед применением препарат необходимо выдержать при температуре 15-25 °С в течение 2-4 часов до исчезновения гелеобразной консистенции!

Срок хранения

2 года

Препарат не следует применять по истечению срока годности указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/упаковщик

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек.

Владелец регистрационного удостоверения:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru

Организация, ответственная за пострегистрационное наблюдение на территории Республики Казахстан за безопасностью лекарственного средства :

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru