

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

**РУБИМЕДА**  
**(RUBIMEDA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* епірубіцин;

1 мл розчину містить 2 мг епірубіцину гідрохлориду;

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

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий розчин червоного кольору.

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

Код АТХ L01D B03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Епірубіцин є протипухлинним антибіотиком групи антрациклінів. Дія епірубіцину пояснюється зв'язуванням з ДНК. Дослідження на клітинних культурах показали, що епірубіцин швидко проникає у клітини, локалізується в ядрах та інгібує синтез нуклеїнових кислот і мітоз. Було продемонстровано, що епірубіцин є активним щодо широкого спектра експериментальних пухлин, зокрема лейкозів L1210 і P388, сарком SA180 (солідної та асцитної форм), меланоми B16, карциноми молочної залози, карциноми легенів Льюїс і карциноми товстої кишки 38. Також була показана активність епірубіцину щодо пухлин людини, трансплантованих безтимусним голим мишам (меланоми, карцином молочної залози, легенів, передміхурової залози і яєчника).

*Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного введення препарату в дозах 60-150 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла процес зниження концентрації епірубіцину в плазмі крові пацієнтів з нормальною функцією печінки та нирок має трифазний експоненціальний характер. Перша фаза дуже коротка, а період напіввиведення у термінальній фазі становить близько 40 годин. Зазначені дози знаходяться у діапазоні фармакокінетичної лінійності як у плані показників плазмового кліренсу, так і метаболізму (верхня межа лінійної ділянки – доза 150 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла).

Головними ідентифікованими метаболітами епірубіцину є епірубіцинол (13-ОН епірубіцин) і глюкуроніди епірубіцину та епірубіцинолу.

Дослідження фармакокінетики епірубіцину у пацієнтів з карциномою *in situ* сечового міхура показали, що після внутрішньоміхурового введення рівень епірубіцину в плазмі крові зазвичай низький (< 10 нг/мл), тобто значної системної резорбції не відбувається. У пацієнтів з ушкодженнями слизової оболонки сечового міхура (наприклад, унаслідок розвитку пухлини, циститу або хірургічного втручання) ступінь резорбції епірубіцину вищий.

4'-О-глюкуронізація відрізняє епірубіцин від доксорубіцину і пояснює його швидше виведення та меншу токсичність. Концентрація головного метаболіту (епірубіцинолу) в плазмі крові нижча, ніж епірубіцину, і знижується приблизно пропорційно до концентрації вихідної сполуки.

Епірубіцин виводиться переважно печінкою. Високі показники плазмового кліренсу (0,9 л/хв)

свідчать про те, що повільне виведення препарату пояснюється широким розподілом у тканинах. З жовчю за 72 години екскретується приблизно 40 % дози, це основний шлях виведення. Із сечею за 48 годин екскретується приблизно 9-10 % дози.

Епірубіцин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Рак молочної залози.
- Рак яєчників.
- Рак шлунка, рак печінки, рак підшлункової залози, рак прямої кишки.
- Рак легенів.
- Саркоми м'яких тканин.
- Рак шийно-лицьової ділянки.
- Злоякісні лімфоми.
- Лейкози.

При внутрішньоміхуровому застосуванні:

- Для лікування поверхневого раку сечового міхура (перехідноклітинний рак, карцинома *in situ*) та для профілактики рецидиву після трансуретральної резекції.

#### **Противоказання.**

- Підвищена чутливість до епірубіцину, інших антрациклінів та антрацендіонів або до допоміжних речовин препарату.
- Персистуюча мієлосупресія унаслідок попередньої хіміо- або променевої терапії.
- Активна депресія функції кісткового мозку внаслідок раніше проведених курсів лікування із застосуванням інших протипухлинних засобів або радіотерапії.
- Отримання раніше максимальної кумулятивної дози інших антрациклінів (наприклад доксорубіцину або даунорубіцину).
- Кардіологічні захворювання, у тому числі в анамнезі (зокрема міокардіальна недостатність IV ступеня, гострий інфаркт міокарда або інфаркт міокарда в анамнезі, що спричинив міокардіальну недостатність III або IV ступеня, гострі запальні захворювання серця, аритмії з серйозними гемодинамічними порушеннями).
- Міокардіопатія.
- Нестабільна стенокардія.
- Гострі системні (генералізовані) інфекції.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Вагітність.
- Період годування груддю.

Противоказання для внутрішньоміхурового застосування:

- Інфекції сечового тракту.
- Інвазивні пухлини, що проникли через стінку сечового міхура.
- Запалення сечового міхура.
- Гематурія.
- Проблеми катетеризації (а саме: уретральна непрохідність, викликана значним внутрішньоміхуровим новоутворенням).

#### **Особливі заходи безпеки.**

Працювати з препаратом має лише підготовлений персонал.

Готувати розчини для інфузій слід в асептичних умовах у спеціально відведеному приміщенні.

Необхідно користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами і шапочками або комбінезонами).

Слід вживати усіх заходів для запобігання попаданню розчинів епірубіцину в очі. Якщо це все ж таки сталося, очі слід негайно промити великою кількістю води та/або 0,9 % розчину натрію хлориду і звернутися до лікаря-офтальмолога.

При попаданні розчинів епірубіцину на шкіру уражену ділянку промивають водою або розчином натрію бікарбонату з милом. Проте не слід терти шкіру щіткою, щоб не пошкодити її. Після зняття рукавичок завжди слід мити руки.

При розбризкуванні або розливанні розчину епірубіцину забруднене місце необхідно обробити (залити) розведеним розчином натрію гіпохлориту (з концентрацією активного хлору 1 %), бажано на довгий час (на ніч), а потім промити водою.

Вагітним медичним співробітникам не можна працювати з препаратом.

При застосуванні всіх протипухлинних препаратів слід дотримуватися таких запобіжних заходів: робоча зона повинна бути пристосована для розчинення препарату (бажано з системою з ламінарним потоком повітря); робоча поверхня повинна бути захищена одноразовим абсорбувальним папером на пластиковій основі. Усі матеріали, використані для прибирання, знищують.

Рубімеда не містить консервантів, тому невикористаний препарат необхідно негайно утилізувати. Невикористані залишки препарату, а також усі інструменти та матеріали, що контактували з епірубіцином при приготуванні та введенні розчинів для інфузій і прибиранні, необхідно знищувати згідно із затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин.

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

Рубімеду можна застосовувати у комбінації з іншими протипухлинними засобами.

Було виявлено взаємодію епірубіцину з циметидином, дексверапамілом, дексразоксаном, доцетакселом, інтерфероном- $\alpha 2b$ , паклітакселом і хініном.

Дексверапаміл може змінювати фармакокінетику епірубіцину і, можливо, посилювати пригнічення функції кісткового мозку.

При інфузії епірубіцину після введення дексразоксану у високих дозах (900 мг/м<sup>2</sup> і 1200 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) було відзначено підвищення системного кліренсу епірубіцину і зниження площі під фармакокінетичною кривою (ПФК).

Спостерігалось збільшення концентрації метаболітів епірубіцину в плазмі крові при введенні доцетакселу одразу ж після епірубіцину.

При комбінованому застосуванні з інтерфероном- $\alpha 2b$  може зменшуватися період напіввиведення у термінальній фазі і загальний кліренс епірубіцину.

Паклітаксел може змінювати фармакокінетику епірубіцину і його метаболіту епірубіцинолу. При введенні паклітакселу до епірубіцину гематологічна токсичність більш виражена, ніж при введенні паклітакселу після епірубіцину. Епірубіцин може знижувати кліренс паклітакселу.

Якщо паклітаксел застосовують перед епірубіцином, він може спричиняти підвищення плазматичних концентрацій епірубіцину і його метаболіту, проте останній не є ані токсичним, ані активним. Коли епірубіцин вводили перед таксаном, одночасне застосування паклітакселу або доцетакселу не впливало на фармакокінетику епірубіцину.

Таку комбінацію можна застосовувати при постійному введенні малих доз обох агентів. Інфузії епірубіцину і паклітакселу слід проводити з інтервалом принаймні 24 години.

Хінін може прискорювати початковий розподіл епірубіцину з крові у тканини, а також впливати на розподіл епірубіцину в еритроцитах.

При введенні епірубіцину в дозі 100 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла після терапії циметидином у дозі 400 мг 2 рази на добу було відзначено 50 % збільшення ПФК для епірубіцину і 41 % збільшення ПФК для епірубіцинолу. Оскільки не було виявлено змін ПФК для 7-дезоксидоксорубіцинолу аглікону і зниження печінкового кровотоку, зазначене явище не пояснюється зниженням активності ферментів системи цитохрому P450.

При комбінованому застосуванні епірубіцину та інших цитотоксичних препаратів пригнічення функції кісткового мозку може посилюватися.

При призначенні епірубіцину необхідно враховувати можливість вираженого порушення кровотворення після попередньої терапії препаратами, які пригнічують функцію кісткового мозку (цитостатики, сульфонамід, хлорамфенікол, дифенілгдантоїн, похідні амідопіріну, антиретровірусні засоби тощо).

Потенційний ризик розвитку кардіотоксичних уражень вищий у пацієнтів, які отримують супутню терапію кардіотоксичними препаратами (наприклад 5-фторурацилом, циклофосфамідом, цисплатином, таксанами) або променевою терапією (супутню чи в анамнезі) на ділянку середостіння. При комбінованому застосуванні епірубіцину та інших препаратів, які можуть спричиняти серцеву недостатність (наприклад блокаторів кальцієвих каналів), необхідно регулярно контролювати функцію серця. Антрацикліни, зокрема епірубіцин, можна призначати у комбінації з іншими кардіотоксичними препаратами лише за умови проведення частого контролю функції серця. Ризик розвитку кардіотоксичності вищий у пацієнтів, які отримують антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними препаратами, особливо з довгим періодом напіввиведення (зокрема трастузумабом). Період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28,5 доби, і він може циркулювати у крові до 24 тижнів. Тому у разі можливості слід уникати призначення антрациклінів протягом 24 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Якщо антрацикліни призначають раніше цього терміну, необхідно дуже уважно контролювати функцію серця.

Слід уникати вакцинації живими вакцинами пацієнтів, які отримують епірубіцин. Можна призначати інактивовані вакцини, але відповідь на таку вакцинацію може бути слабка.

Епірубіцин метаболізується переважно у печінці, тому супутня терапія препаратами, що впливають на функцію печінки, може змінювати метаболізм або фармакокінетику епірубіцину (а отже, впливати на його ефективність і токсичність).

У пацієнтів, які отримують комбіноване лікування антрациклінами і декразоксаном, можливе посилення мієлосупресії.

### ***Особливості застосування.***

Лікування епірубіцином слід проводити під контролем кваліфікованого лікаря-онколога. Має бути наявним діагностичне устаткування та умови для лікування можливих ускладнень унаслідок мієлосупресії, особливо при високодозовій терапії.

Оскільки епірубіцин може чинити генотоксичну дію, пацієнтам (і жінкам, і чоловікам) репродуктивного віку необхідно використовувати надійні методи контрацепції під час лікування препаратом і протягом 6 місяців після закінчення терапії епірубіцином.

Зважаючи на можливість розвитку необоротного безпліддя унаслідок лікування епірубіцином, пацієнтам-чоловікам, які бажають стати батьками у майбутньому, рекомендується вдатися до кріоконсервації сперми до початку терапії. Жінкам не можна вагітніти у період лікування епірубіцином.

*Реакції у місці ін'єкції.* В результаті ін'єкції у малу судину чи внаслідок повторних ін'єкцій у одну вену може розвинутися флебосклероз. Дотримання рекомендованих процедур застосування зводить до мінімуму ризик флебіту/тромбофлебіту у місці ін'єкції.

*Екстравазація.* Екстравазація епірубіцину під час внутрішньовенної ін'єкції може викликати місцевий біль, тяжкі ураження тканин (утворення пухирів, тяжкий целюліт) і некроз. Якщо під час внутрішньовенного введення епірубіцину проявляються ознаки екстравазації, інфузію препарату слід негайно припинити. Побічні реакції внаслідок екстравазації антрациклінів можна попередити або зменшити, якщо негайно застосувати специфічне лікування, наприклад декразоксан (перед застосуванням необхідно ознайомитися з відповідною інструкцією для медичного застосування цього лікарського засобу). Біль у пацієнта можна полегшити, якщо охолодити відповідну зону і тримати її охолодженою, застосовуючи гіалуронову кислоту та диметилсульфоксид. Надалі за станом пацієнта слід уважно спостерігати, оскільки некроз може з'явитися через кілька тижнів після екстравазації. Потрібно проконсультуватися із пластичним хірургом щодо його видалення.

Як і щодо інших цитотоксичних агентів, при застосуванні епірубіцину відмічали тромбофлебіт і тромбоемболічні феномени, включаючи емболію легень (у деяких випадках із летальним наслідком).

Перед початком лікування епірубіцином необхідно провести ретельне обстеження пацієнта з визначенням головних гематологічних показників і функції серця.

Перед початком і в ході кожного курсу терапії необхідно визначати кількість еритроцитів, лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. Лейкопенія і нейтропенія при лікуванні епірубіцином зазвичай транзиторні і більш виражені при лікуванні високими дозами. Мінімальна кількість

лейкоцитів і нейтрофілів спостерігається через 10-14 днів після введення препарату. Показники зазвичай нормалізуються до 21-го дня. Тромбоцитопенія ( $< 100000/\text{мм}^3$ ) відзначається у невеликій кількості пацієнтів, навіть при високодозовій терапії.

Тяжкий стоматит або запалення слизових оболонок необхідно пролікувати до початку терапії епірубцином.

При визначенні максимально допустимої кумулятивної дози епірубцину необхідно брати до уваги супутню терапію іншими потенційно кардіотоксичними препаратами. Кумулятивну дозу понад  $900\text{-}1000 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла слід призначати з великою обережністю (при лікуванні як звичайними, так і високими дозами), оскільки при перевищенні цього рівня різко зростає ризик розвитку необоротної застійної серцевої недостатності.

Серцева функція. Кардіотоксичність є ризиком при лікуванні антрациклінами, вона може виявлятися ранніми (тобто гострими) або пізніми (відстроченими) подіями.

*Ранні (тобто гострі) події.* Рання кардіотоксичність при лікуванні епірубцином виявляється в основному синусною тахікардією та/або аномаліями електрокардіограми (ЕКГ), такими як неспецифічні зміни хвилі ST-T. Також повідомляли про тахіаритмії, що включали передчасні шлуночкові скорочення, шлуночкові тахікардію і брадикардію, а також атріовентрикулярну блокаду і блокаду ніжки пучка Гіса. Ці ефекти зазвичай не передують подальшому розвитку відстроченої кардіотоксичності, рідко мають клінічну значимість і не є умовою передчасного припинення лікування епірубцином.

*Пізні (тобто відстрочені) події* (через кілька місяців або років після припинення лікування) також відмічалися. Відстрочена кардіотоксичність звичайно розвивається пізніше при лікуванні епірубцином або через 2-3 місяці після припинення лікування. Проте повідомляли і про більш пізні події (через кілька місяців або рік після завершення лікування). Відстрочена кардіоміопатія проявляється зниженням функції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та/або симптомами застійної серцевої недостатності (ЗСН), такими як диспное, набряк легень, застійний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, плевральний випіт і ритм галопу. Найбільш тяжкою формою кардіоміопатії, викликаній антрациклінами, є застійна серцева недостатність, що загрожує життю. Вона є ознакою токсичності лікарського засобу, що обмежує кумулятивну дозу.

Ризик розвитку ЗСН швидко збільшується зі збільшенням загальних кумулятивних доз епірубцину, які перевищують  $900 \text{ мг}/\text{м}^2$ ; перевищувати таку кумулятивну дозу слід тільки з особливою обережністю.

Фактори ризику серцевої токсичності включають активну або латентну серцево-судинну хворобу, попередню або одночасну променеву терапію на ділянку середостіння або перикарда, попереднє лікування іншими антрациклінами або антрацендіонами, одночасний прийом інших препаратів, які можуть пригнічувати скорочувальну здатність серцевого м'яза, або кардіотоксичних препаратів (наприклад трастузумабу). Пацієнти літнього віку мають більший ризик.

Перед початком і після закінчення кожного курсу терапії рекомендується проводити дослідження ЕКГ. Такі зміни ЕКГ, як сплющення або інверсія зубця Т, депресія сегменту ST або аритмії (зазвичай транзиторні та оборотні), не є підставою для припинення терапії препаратом. При кумулятивних дозах  $< 900 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла кардіотоксичні ефекти відзначаються рідко. Проте у процесі лікування епірубцином слід ретельно контролювати функцію серця, аби мінімізувати ризик розвитку серцевої недостатності того типу, який відзначається при лікуванні іншими антрациклінами. У разі розвитку серцевої недостатності епірубцину слід відмінити.

Кардіоміопатія, спричинена антрациклінами, асоціюється зі стійким зниженням амплітуди комплексу QRS, подовженням (з виходом за межі норми) систолічного інтервалу і зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Дуже важливо регулярно контролювати (бажано неінвазивними методами) функцію серця пацієнтів, які отримують епірубцину. Зміни ЕКГ можуть бути показовими у разі кардіоміопатії, спричиненої антрациклінами, проте ЕКГ-дослідження не є досить чутливим і специфічним для відстеження кардіотоксичних уражень, спричинених антрациклінами. Для зниження ризику розвитку серйозних кардіологічних порушень у процесі лікування рекомендується регулярно контролювати ФВЛШ і негайно відмінити епірубцину при появі перших ознак порушення функції серця. Оптимальним способом контролю функції серця є періодичний вимір ФВЛШ за допомогою багатоканальної радіонуклідної ангіографії або ЕхоКГ. Перше обстеження проводять до початку терапії епірубцином, а потім регулярно надалі, зокрема

при наближенні до граничної кумулятивної дози антрациклінів. Особливо важливо ретельно контролювати функцію серця у пацієнтів з факторами ризику розвитку кардіотоксичності (зокрема у тих, хто раніше отримував антрацикліни або антрацендіони). Слід застосовувати один і той самий метод визначення ФВЛШ упродовж усього періоду спостережень.

Серцева недостатність може розвинутися як у процесі лікування епірубіцином, так і через кілька тижнів після закінчення терапії та може бути резистентною до лікування.

Серцеву недостатність (клас II-IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]) відмічали у пацієнтів, які отримували монотерапію трастузумабом або лікування трастузумабом у поєднанні з іншими антрациклінами, такими як епірубіцин. Такі порушення можуть бути від середньої тяжкості до тяжких, а також можуть мати летальний наслідок. На сьогодні заборонено застосовувати комбінацію трастузумабу і антрациклінів, таких як епірубіцин, окрім як в умовах добре контрольованого клінічного дослідження із моніторингом серцевої функції. Пацієнти, які раніше отримували антрацикліни, також мають ризик при лікуванні трастузумабом, хоча цей ризик нижчий, аніж при одночасному лікуванні трастузумабом та антрациклінами.

Оскільки період напіввиведення трастузумабу становить 4-5 тижнів, після припинення лікування трастузумаб може бути присутнім у крові до 20-25 тижнів. Пацієнти, що отримують антрацикліни, такі як епірубіцин, після припинення лікування трастузумабом мають підвищений ризик кардіотоксичності. Якщо можливо, лікарі повинні призначати лікування антрациклінами через 25 тижнів після припинення терапії трастузумабом. При прийомі антрациклінів, таких як епірубіцин, серцеву функцію пацієнта слід контролювати.

Якщо після лікування епірубіцином під час лікування трастузумабом розвивається симптоматична серцева недостатність, її слід лікувати стандартними препаратами.

Особливий контроль серцевої функції необхідний для пацієнтів, які отримують високі сукупні дози або мають фактори ризику. Проте кардіотоксичність на фоні прийому епірубіцину може мати місце і при нижчих сукупних дозах незалежно від наявності факторів ризику.

Існує припущення, що токсичність епірубіцину та інших антрациклінів або антрацендіонів є кумулятивною.

#### *Гематологічна токсичність.*

Як і інші цитотоксичні агенти, епірубіцин може викликати мієлосупресію. Перед і під час кожного циклу лікування епірубіцином слід оцінювати гематологічний профіль, включаючи диференційовану лейкоцитарну формулу. Основним проявом гематологічної токсичності епірубіцину і найбільш поширеною дозолімітуючою токсичністю є дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія). Лейкопенія і нейтропенія звичайно більш тяжкі при режимах високих доз і у більшості випадків досягають максимуму на 10-14 день застосування препарату. Ці явища були оборотними, і лейкоцитарна формула/нейтрофіли поверталися до нормальних значень на 21-й день. Також можливі тромбоцитопенія та анемія. Клінічні наслідки тяжкої мієлосупресії включають гарячку, інфекції, сепсис/септицемію, септичний шок, кровотечі, тканинну гіпоксію, у т.ч. з летальним наслідком.

До початку і в процесі терапії епірубіцином рекомендується проводити функціональні печінкові тести (визначати рівні АЛТ, АСТ, лужної фосфатази і білірубину).

При лікуванні цитотоксичними препаратами, зокрема епірубіцином, може розвинутися гіперурикемія унаслідок швидкого лізису клітин пухлини. Тому необхідно регулярно контролювати рівень сечової кислоти у сироватці крові для своєчасного виявлення і лікування цього явища. Для запобігання розвитку гіперурикемії і мінімізації можливих ускладнень синдрому лізису пухлини рекомендується проведення гідратації, підлужування сечі і профілактичне застосування алопуринолу.

Описані випадки розвитку вторинного лейкозу (з передлейкозною фазою або без неї) у деяких пацієнтів, які отримували антрацикліни, зокрема епірубіцин. Вторинний лейкоз частіше розвивається при застосуванні цих препаратів у комбінації з іншими протипухлинними засобами, які спричиняють пошкодження ДНК, у пацієнтів, які раніше отримували інтенсивну цитотоксичну терапію або антрацикліни у високих дозах. Латентний період у таких випадках короткий (1-3 роки).

*Синдром лізису пухлини.* Епірубіцин може викликати гіперурикемію внаслідок екстенсивного катаболізму пурину, який супроводжує швидкий індукований препаратом лізис пухлинних клітин (синдром лізису пухлини). Після початку лікування слід перевіряти рівні у крові сечової кислоти, калію, кальцію фосфату і креатиніну. Поповнення втрати рідини, підлужування сечі і призначення алопуринолу для попередження гіперурикемії можуть звести до мінімуму потенційні ускладнення синдрому лізису пухлини.

Введення живих або живих атенуєваних вакцин пацієнтам зі зниженим імунітетом унаслідок хіміотерапії, зокрема епірубіцином, може спричинити розвиток тяжких або летальних інфекцій. Внутрішньоміхурове введення епірубіцину може спричинити появу симптомів хімічного циститу (таких як дизурія, поліурія, ноктурія, утруднення сечовипускання, гематурія, дискомфорт у ділянці сечового міхура, некроз стінки сечового міхура), а також спазм сечового міхура. Особливу увагу слід звертати на проблеми катетеризації (наприклад у разі обструкції уретри при масивних інтравезикальних пухлинах).

Внутрішньоартеріальне введення епірубіцину (транскатетерна емболізація артерій з метою лікування локальної чи регіонарної первинної гепатоцелюлярної карциноми чи метастазів у печінку) може спричинити (окрім загальнотоксичних проявів, якісно подібних до тих, що виникають після внутрішньовенного застосування препарату) локальні або регіонарні прояви у вигляді гастродуоденальних виразок (ймовірно, пов'язаних з рефлюксом препарату в артерії шлунка) і стриктури жовчних протоків у результаті медикаментозно індукованого склерозивного холангіту. Цей шлях введення може призвести до великих некрозів перфузованих тканин.

Як і більшість інших протипухлинних препаратів та імуносупресантів, препарат має мутагенні та канцерогенні властивості.

Епірубіцин може забарвлювати сечу в червоний колір протягом 1-2 днів після введення.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Як і більшість інших протипухлинних препаратів, епірубіцин є мутагенним і канцерогенним. Пацієнтів (і жінок, і чоловіків) слід застерігати щодо ризику негативної дії епірубіцину на репродуктивну функцію. Епірубіцин може викликати пошкодження хромосом у сперматозоїдах людини. Чоловіки, які проходять лікування епірубіцином, повинні застосовувати ефективні методи контрацепції і, якщо це необхідно і доступно, – робити спроби консервації сперми через можливе необоротне безпліддя.

Пацієнток репродуктивного віку необхідно детально інформувати про потенційну шкоду для плода, а також доцільність проведення генетичної консультації у разі настання вагітності під час лікування епірубіцином. Епірубіцин може спричинити аменорею або передчасне настання менопаузи у жінок.

Епірубіцин не слід призначати вагітним. Пацієнткам репродуктивного віку необхідно користуватися ефективними контрацептивними засобами під час лікування препаратом і протягом 6 місяців після закінчення терапії епірубіцином.

Чи виділяється епірубіцин у грудне молоко, залишається невідомим. Тому годування груддю необхідно припинити до початку терапії епірубіцином.

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

При лікуванні епірубіцином не було відмічено специфічних побічних ефектів, що впливають на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Епірубіцин може спричинити нудоту і блювання, унаслідок чого може тимчасово порушуватися здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

*Внутрішньовенне введення.*

*Схема застосування при стандартному дозуванні.*

При монотерапії Рубімедою як антибластомним препаратом рекомендована доза для дорослих становить 60-90 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла, яка вводиться шляхом внутрішньовенної ін'єкції протягом 5-10 хвилин з інтервалами у 21 день відповідно до стану крові/кісткового мозку.

## Схема застосування при призначенні високих доз.

### *Рак легенів.*

При монотерапії у високих дозах для лікування раку легенів Рубімеда слід вводити відповідно до нижчезазначених схем:

- дрібноклітинний рак легенів у пацієнтів, які раніше не отримували лікування: 120 мг/м<sup>2</sup> в 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> в 1 день або 45 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3 дні кожні 3 тижні.

### *Рак молочної залози.*

Дози до 135 мг/м<sup>2</sup> (при монотерапії Рубімедою) та до 120 мг/м<sup>2</sup> (при комбінованій терапії), які вводилися кожні 3-4 тижні, були ефективними та добре переносилися пацієнтками з раком молочної залози.

При ад'ювантній терапії раку молочної залози на початкових стадіях рекомендовані дози варіюють від 100 мг/м<sup>2</sup> до 120 мг/м<sup>2</sup> кожні 3-4 тижні.

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

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

При застосуванні в комбінованій терапії з іншими протипухлинними препаратами дози Рубімеда слід відповідним чином зменшувати.

Оскільки основним шляхом елімінації препарату є гепатобіліарна система, пацієнтам з порушеною функцією печінки дозу Рубімеда слід знижувати, щоб уникнути посилення загальної токсичності.

В цілому, якщо рівень білірубіну перебуває в діапазоні 1,4-3 мг/100 мл, а рівень затримки бромсульфоталеїну (БСФ) становить 9-15 %, рекомендовано призначення половини звичайної дози.

Якщо ж рівні білірубіну та рівень затримки БСФ перевищують вищезгадані, рекомендовано призначення чверті звичайної дози.

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

### *Внутрішньоміхурове введення.*

При лікуванні перехідноклітинної папілярної карциноми рекомендовано проведення щотижневих інстиляцій по 50 мг, які повторюються протягом 8 тижнів. У разі розвитку місцевої токсичності (хімічного циститу) доцільно знизити дозу до 30 мг. При лікуванні карциноми *in situ* дозу можна підвищити до 80 мг згідно з індивідуальною переносимістю пацієнта.

Для профілактики рецидиву після трансуретральної резекції поверхневих пухлин рекомендовано проведення щотижневих інстиляцій по 50 мг протягом 4 тижнів, після чого інстиляція тієї ж дози один раз на місяць триває до повного року.

### *Спосіб застосування.*

Епірубіцин неефективний при пероральному прийомі і не повинен вводитися внутрішньом'язово або інтратекально.

### *Внутрішньовенне застосування.*

Внутрішньовенне введення через систему для внутрішньовенних інфузій повинно тривати протягом 5-10 хвилин. При цьому необхідно переконатися, що голка правильно введена у вену, причому флакон із фізіологічним розчином повинен вже бути встановлений. Ця техніка знижує ризик екстравазації препарату та забезпечує можливість промивання вени фізіологічним розчином наприкінці введення препарату. Витікання Рубімеда з вени протягом введення може призвести до ураження тканин і навіть до некрозу. Венозний склероз можливий в результаті ін'єкції в тонкі судини або при повторних ін'єкціях в одну і ту саму вену.

### *Внутрішньоміхурове застосування.*

Розчин Рубімеда, який вводиться через катетер, повинен лишатися в сечовому міхурі протягом однієї години, після чого пацієнт повинен випорожнити сечовий міхур. Під час інстиляції пацієнт

повинен повертатися з боку на бік для забезпечення більш рівномірного впливу розчину препарату на стінки сечового міхура.

#### *Приготування розчину.*

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

Коли розчин для інфузій зберігають у холодильнику, препарат може желатинізуватися. Відновлення консистенції відбувається через 2-4 години при кімнатній температурі 15-25 °С і за умов похитування флакона з розчином. Розчин для інфузій слід використати протягом 24 годин після виймання з холодильника.

<b>Приготування розчинів для внутрішньоміхурових інстиляцій</b>			
Доза епірубіцину	Об'єм препарату (Рубімеда, 2 мг/мл)	Об'єм розчинника (стерильна дистильована вода або 0,9 % розчин натрію хлориду)	Загальний об'єм розчину для інстиляцій
30 мг	15 мл	35 мл	50 мл
50 мг	25 мл	25 мл	50 мл
80 мг	40 мл	10 мл	50 мл

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування епірубіцину дітям не встановлені.

#### *Передозування.*

Одноразове введення епірубіцину в дуже високих дозах може спричинити протягом 24 годин гостру дегенерацію міокарда, а через 10-14 днів – тяжке пригнічення функції кісткового мозку. У таких випадках призначають підтримуюче лікування, яке включає переливання крові та ізоляцію хворих у стерильних лікарняних боксах.

Гостре передозування епірубіцином призводить до тяжкої мієлосупресії (в основному лейкопенії і тромбоцитопенії), шлунково-кишкових токсичних ефектів (в основному мукозиту) та гострих серцевих ускладнень. Серцева недостатність може розвинутися протягом 6 місяців після передозування. Такі пацієнти мають перебувати під пильним наглядом і при появі перших ознак розвитку серцевої недостатності їм призначають відповідне лікування.

Лікування передозування повинно бути симптоматичним.

Епірубіцин не виводиться при гемодіалізі.

#### *Побічні реакції.*

При лікуванні епірубіцином найбільш серйозними є побічні ефекти з боку системи крові та шлунково-кишкового тракту.

##### Лабораторні показники

Відмічено випадки підвищення рівнів печінкових трансаміназ, безсимптомне зменшення фракції викиду лівого шлуночка.

##### З боку серцевої системи

Кардіотоксичні ефекти (зміни ЕКГ, тахікардія, аритмія, кардіоміопатія), застійна серцева недостатність (з такими проявами, як утруднене дихання, задишка, набряки, гепатомегалія, асцит, набряк легенів, плевральний випіт, ритм галопу), шлуночкова тахікардія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса.

##### З боку системи крові і лімфатичної системи

Мієлосупресія (лейкопенія, гранулоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія). Повідомлялося про випадки анемії, тромбоцитопенії, кровотечі.

У пацієнтів з різними солідними пухлинами при терапії епірубіцином у високих дозах відзначалися ті ж самі побічні ефекти, що і при терапії звичайними дозами препарату, і, крім того, у більшості хворих розвинулась оборотна тяжка нейтропенія (< 500 нейтрофілів/мм<sup>3</sup> протягом < 7

діб). Проте лише невелика кількість пацієнтів потребувала госпіталізації і підтримуючого лікування через тяжкі інфекційні ускладнення.

#### З боку шлунково-кишкового тракту

Запалення слизових оболонок (зазвичай воно розвивається через 5-10 днів після початку лікування і проявляється у вигляді стоматиту з болючими ерозіями, виразками та кровотечами, здебільшого у бокових ділянках язика та під язиком), шлунково-кишкова кровотеча.

Зафіксовані випадки нудоти, блювання, діареї (яка може спричинити дегідратацію), анорексії, болю у ділянці живота, езофагіту, гіперпігментації слизової оболонки ротової порожнини.

#### З боку шкіри і підшкірних тканин

Алопеція, зазвичай оборотна (у переважної більшості пацієнтів), припинення росту бороди у чоловіків, припливи крові до обличчя. Були повідомлення про випадки підвищеної чутливості шкіри до світла, зміни пігментації шкіри та нігтів, кропив'янки, еритеми, місцевих токсичних ефектів.

#### З боку нирок та сечовидільної системи

Забарвлення сечі у червоний колір протягом 1-2 діб після введення.

#### З боку метаболізму

Гіперурикемія (внаслідок швидкого лізису клітин пухлини), дегідратація.

#### Інфекції та інвазії

Ускладнення, пов'язані з пригніченням функції кісткового мозку, пропасниця, інфекції, пневмонія, сепсис, септичний шок, кровотечі, гіпоксія тканин, у поодиноких випадках – з летальним наслідком.

#### Травми, отруєння і ускладнення процедур

Хімічний цистит, інколи геморагічний, відчуття печіння, полакіурія (після внутрішньоміхурового застосування).

#### Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кісти і поліпи)

Гострий лімфолейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз.

#### З боку органів зору

Кон'юнктивіт, кератит.

#### З боку судинної системи

Тромбофлебіт. У період лікування епірубіцином у деяких пацієнтів відзначалися тромбоемболічні події, зокрема емболія легеневої артерії (у поодиноких випадках – з летальним наслідком).

#### Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Почервоніння уздовж вени, в яку проводилася інфузія; місцевий флебіт, флебосклероз; місцевий біль і некроз тканин (при екстравазації), головний біль, пропасниця, озноб, запаморочення, нездужання, слабкість, астенія.

#### З боку імунної системи

Алергічні реакції (після внутрішньоміхурового застосування). Відмічено випадки підвищеної чутливості до світла і променевої терапії (повернення симптомів радіаційного ураження).

Були окремі повідомлення про анафілаксію (анафілактичні/анафілактоїдні реакції з шоком або без нього, висипання, свербіж, пропасниця, озноб).

#### З боку репродуктивної системи і молочних залоз

Аменорея, азооспермія.

#### Побічні реакції при внутрішньоміхуровому введенні

Оскільки при внутрішньоміхуровому введенні поглинається лише незначна кількість діючої речовини, тяжких системних побічних реакцій та алергічні реакції на препарат не очікується. В основному повідомляють про місцеві реакції, такі як відчуття печіння і часте випорожнення сечового міхура (полакіурія). В окремих випадках відмічали бактеріальний або хімічний цистит. Ці побічні реакції загалом є оборотними.

#### **Термін придатності.**

2 роки.

Розчини для інфузій, приготовані у контрольованих, повністю асептичних умовах шляхом розведення препарату 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду, є фізично та

хімічно стабільними протягом 48 годин у разі зберігання при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій слід вводити одразу ж після приготування. Якщо розчин не використали негайно, за тривалістю і умовами його зберігання має стежити медичний персонал. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі 2-8 °С.

**Несумісність.**

Рубімеду та розчини для інфузій не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами в одному шприці або інфузійному флаконі.

**Упаковка.**

По 5 мл, 10 мл, 25 мл, 50 мл або 100 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

АкВіда ГмбХ.

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

Кайзер Вільгельм штрасе 89, 20355 Гамбург, Німеччина.

**Заявник.**

Альмеда Фармасьютікалс АГ.

**Місцезнаходження заявника.**

Даммштрассе, 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія.

**Дата останнього перегляду.**