

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ФАРМОРУБІЦИН ШВИДКОРОЗЧИННИЙ**  
**(FARMORUBICIN® RAPID DISSOLUTION)**

**Склад:**

діючі речовини: епірубіцин;

1 флакон містить епірубіцину гідрохлориду 10 або 50 мг;

допоміжні речовини: метилпарагідроксibenзоат, лактоза;

розчинник: вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.** Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати.

Код АТС L01D B03.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Лікування перехідноклітинного раку сечового міхура, раку молочної залози (ранніх і пізніх стадій, метастазів), шлунка і стравоходу, голови і шиї, яєчників, підшлункової залози, прямої кишки, первинного гепатоцелюлярного раку, гострого лейкозу, дрібноклітинного і недрібноклітинного раку легенів, Ходжкінської і неходжкінської лімфоми, множинної мієломи, гормонрефрактерного раку передміхурової залози, саркоми м'яких тканин і кісток.

**Противоказання.** Гіперчутливість до епірубіцину або до будь-якого іншого компонента препарату, інших антрациклінів та антраценедіонів.

**Внутрішньовенне застосування** – персистуюча мієлосупресія, тяжкі ураження печінки, тяжка серцева недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжка аритмія, раніше проведене лікування максимальними кумулятивними дозами епірубіцину і/або іншими антрациклінами чи антраценедіонами.

**Внутрішньоміхурове застосування** – інвазивна пухлина, що проростає у м'язовий шар стінки сечового міхура, інфекції сечовивідних шляхів, цистит, гематурія.

**Спосіб застосування та дози.** Фарморубіцин швидкорозчинний найчастіше вводиться внутрішньовенно. Внутрішньоміхурове введення може бути доцільним у лікуванні поверхневого раку сечового міхура, а також для профілактики рецидиву пухлини після трансуретральної резекції. Внутрішньоартеріальний шлях введення доцільно застосовувати з метою посилення локального ефекту з одночасним зменшенням загальної токсичності.

**Внутрішньовенне застосування.**

Загальна курсова доза препарату залежить від його застосування в різних лікувальних схемах (наприклад, як монотерапія або в поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами) відповідно до показань.

Фарморубіцин швидкорозчинний слід вводити в трубку системи для внутрішньовенної інфузії з вільним потоком рідини (0,9% розчин натрію хлориду або 5% розчин глюкози). З метою зменшення ризику розвитку тромбозу або перивенозної екстравазації препарат вводять протягом 3-20 хвилин (залежно від дози і об'єму розчину). Введення шляхом внутрішньовенної ін'єкції не рекомендовано через ризик екстравазації, яка може статися навіть за умов вільного потоку крові при аспірації через голку.

**Стандартний початковий дозовий режим.** У разі монотерапії Фарморубіцином швидкорозчинним рекомендована стандартна початкова курсова доза для дорослих становить 60-120 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. У разі застосування Фарморубіцину швидкорозчинного як компонента ад'ювантної терапії у хворих на рак молочної залози з ураженими аксиллярними лімфовузлами рекомендована початкова доза препарату становить 100-120 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Загальна початкова курсова доза може бути введена разово або розділена на 2-3 послідовні доби. За умови нормального відновлення стану хворого після препарат-індукованої інтоксикації (зокрема, депресія кісткового мозку і стоматит) наступні цикли лікування слід повторювати через кожні 3-4 тижні. Якщо Фарморубіцин швидкорозчинний призначають у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами, що може спричинити потенціювання їх токсичної дії, курсову дозу Фарморубіцину швидкорозчинного слід зменшити.

**Найвища початкова доза.** Найвищі початкові дози можуть застосовуватись у лікуванні раку молочної залози або легенів. У разі монотерапії Фарморубіцином швидкорозчинним рекомендована найвища початкова доза епірубіцину на курс дорослим (до 135 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) повинна вводитися в 1-й день курсу одноразово або в 1-й, 2-й і 3-й день кожні 3-4 тижні. У разі проведення комбінованої терапії рекомендована найвища початкова доза (до 120 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) вводиться в 1-й день курсу кожні 3-4 тижні.

**Корекція дози.**

**Ниркова недостатність.** Хоча специфічні рекомендації щодо дози для хворих з порушенням функції нирок в зв'язку

з недостатнім досвідом застосування відсутні, хворим з тяжкою нирковою недостатністю (креатинін у сироватці крові більше 5 мг/дл) слід призначати нижчі початкові дози.

*Печінкова недостатність.* Слід зменшити дозу за таких показників у сироватці крові:

білірубін 1,2-3 мг/дл або активність АсАТ у 2-4 рази перевищує верхню межу норми – призначають половину рекомендованої початкової дози;

білірубін понад 3 мг/дл або активність АсАТ більше ніж у 4 рази перевищує верхню межу норми – призначають четвертину рекомендованої початкової дози.

*Інші особливі групи пацієнтів.* Нижчі початкові дози або подовження інтервалу між циклами може бути необхідним для хворих, які тяжко перенесли попередні курси лікування або у разі неопластичної інфільтрації кісткового мозку. Для лікування літніх хворих можуть застосовуватися стандартні стартові дози і режими.

*Інтравезикальне застосування.* Фарморубіцин швидко розчинний вводять у сечовий міхур за допомогою катетера, тривалість інстиляції – 1 година. Під час процедури пацієнту слід змінювати положення тіла так, щоб якомога більша тазова частина поверхні слизової міхура контактувала з розчином препарату. Щоб уникнути небажаного розведення розчину препарату сечею, пацієнта слід попередити про заборону пити будь-яку рідину протягом 12 годин перед процедурою. По завершенні інстиляції пацієнт повинен спорожнити сечовий міхур.

*Поверхневий рак сечового міхура.*

*Одноразова інстиляція.* Одноразову інстиляцію 80-100 мг препарату рекомендується здійснювати одразу після трансуретральної резекції.

*4-8-тижневий курс з подальшими щомісячними інстиляціями.* Курс складається з 8 щотижневих інстиляцій по 50 мг Фарморубіцину швидко розчинного (в 25-50 мл фізіологічного розчину натрію хлориду), які починають з 2-7-го дня після виконання трансуретральної резекції. У разі виникнення проявів локальної токсичності (хімічний цистит) дозу препарату зменшують до 30 мг. Пацієнту також може бути призначено курс, що складається з 4 щотижневих інстиляцій по 50 мг препарату з подальшими інстиляціями такої ж дози щомісячно протягом 11 місяців.

*Внутрішньоартеріальне введення.* Хворим на гепатоцелюлярний рак препарат вводять у вигляді болюсних інфузій у власну артерію печінки в дозі 60-90 мг/м<sup>2</sup> з інтервалом від 3 тижнів до 3 місяців або в дозі 40-60 мг/м<sup>2</sup> з інтервалом 4 тижні.

**Побічні реакції.** Під час застосування препарату в клінічних дослідженнях відмічали нижченаведені серйозні побічні прояви.

*Інфекції та інвазії – інфекції.*

*Доброякісні і злоякісні новоутворення – гострий лімфолейкоз, гострий мієлолейкоз.*

*Порушення в системі крові і лімфи – лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія.*

*Метаболізм і обмін речовин – анорексія.*

*Розлади органа зору – кон'юнктивіт, кератит.*

*Розлади функції серця – застійна серцева недостатність.*

*Судинні розлади – припливи крові.*

*Розлади травного тракту – нудота, блювання, мукозит, стоматит, діарея.*

*Розлади шкіри і підшкірної клітковини – алопеція, локальна токсичність, висипання, свербіж, зміни шкіри.*

*Розлади репродуктивної системи і молочних залоз – аменорея.*

*Загальні розлади і зміни в місці введення – слабкість, астенія, гарячка.*

*Зміни результатів дослідження – безсимптомне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, зміни активності трансаміназ.*

У постмаркетинговий період відмічали нижченаведені прояви.

*Розлади імунної системи – анафілаксія.*

*Метаболізм і обмін речовин – дегідратація.*

*Судинні розлади – флебіт, тромбофлебіт, шок.*

*Розлади травного тракту – біль або відчуття печії, ерозія, утворення виразки, кровотеча, гіперпігментація слизової ротової порожнини.*

*Розлади шкіри і підшкірної клітковини – еритема, припливи крові, гіперпігментація шкіри і нігтів, фоточутливість, гіперчутливість до опромінювання (реакція шкіри після опромінення), кропив'янка.*

*Розлади нирок і сечовидільної системи – забарвлення сечі у червоний колір на 1-2-гу добу після введення препарату.*

*Загальні розлади і зміни в місці введення – гарячка, озноб.*

**Передозування.** Гостре передозування епірубіцину може спричинити тяжку мієлосупресію (найчастіше лейкопенію і тромбоцитопенію), токсичні прояви з боку травного тракту (найчастіше мукозит) і гострі порушення серцевої діяльності.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.**

Епірубіцин може спричинити ушкодження хромосом сперматозоїдів. Чоловіки, які отримують лікування епірубіцином, повинні використовувати засоби ефективної контрацепції.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Епірубіцин може спричинити аменорею або передчасне настання менопаузи у жінок передменопаузального віку.

Експериментальні дані дають підставу припускати, що при застосуванні у вагітних епірубіцин може спричинити ушкодження плода. Якщо епірубіцин застосовують під час вагітності або вагітність настає під час застосування препарату, слід попередити пацієнтку про можливий ризик для плода.

Дослідження застосування препарату для лікування вагітних не проводили. Епірубіцин може застосовуватися в період вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Чи виділяється епірубіцин у материнське молоко – залишається невідомим. У зв'язку з тим, що багато препаратів, у тому числі й інші антрацикліни, виділяються у материнське молоко, а також у зв'язку з можливістю серйозних побічних проявів, спричинених епірубіцином у немовлят, яких годують груддю, матерям слід припинити годування груддю до початку застосування препарату.

### **Діти.**

Ефективність і безпечність застосування препарату для лікування дітей не досліджували.

### **Особливості застосування.**

*Загальні.* Фарморубіцин швидкорозчинний слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення цитотоксичної терапії.

Слід вилікувати прояви гострої інтоксикації (такі як стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія і генералізована інфекція) попереднього курсу цитотоксичної терапії до початку застосування епірубіцину.

Лікування високими дозами Фарморубіцину швидкорозчинного (наприклад, більше 90 мг/м<sup>2</sup> кожні 3-4 тижні) спричиняє побічні прояви, загалом подібні до тих, що виникають при застосуванні стандартних доз (менше 90 мг/м<sup>2</sup> кожні 3-4 тижні), тоді як тяжкість нейтропенії і стоматиту/мукозиту може бути більшою. У зв'язку з можливістю клінічних ускладнень унаслідок глибокої мієлосупресії лікування високими дозами Фарморубіцину швидкорозчинного вимагає особливої уваги.

*Вплив на функцію серця.* Кардіотоксичність є фактором ризику при лікуванні антрациклінами і може виявлятися у вигляді ранніх (гострих) або пізніх (відстрочених) проявів.

*Рання (гостра) токсичність.* Ранні прояви кардіотоксичного впливу епірубіцину виявляються, головним чином, синусовою тахікардією і/або змінами на електрокардіограмі, такими як неспецифічні зміни хвиль і інтервалу ST-T. Також можуть виникати тахіаритмія, з передчасним скороченням шлуночків включно, вентрикулярна тахікардія і брадикардія, а також блокада атріовентрикулярна і ніжок пучка Гіса. Найчастіше ці прояви не супроводжуються виникненням відстроченої кардіотоксичності, рідко мають клінічне значення і звичайно не вимагають припинення лікування Фарморубіцином швидкорозчинним.

*Пізня (відстрочена) кардіотоксичність.* Відстрочена кардіотоксичність звичайно виникає в пізній період застосування епірубіцину або через 2-3 місяці після завершення лікування. Також повідомлялося про розвиток пізніх проявів у період кілька місяців – рік після завершення лікування. Відстрочена кардіоміопатія виявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка та/або симптомами хронічної серцевої недостатності, такими як диспное, набряк легенів, ортостатичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, гідроторакс і ритм галопу. Найважчою і небезпечною для життя формою антрациклін-індукованої кардіоміопатії є хронічна серцева недостатність, яка є кумулятивним дозообмежуючим виявом токсичності препарату.

Ризик розвитку хронічної серцевої недостатності швидко зростає разом із зростанням загальної кумулятивної дози епірубіцину при перевищенні рівня 900 мг/м<sup>2</sup>. Цю кумулятивну дозу можна перевищувати лише у виняткових випадках.

Функцію серця слід оцінювати до початку застосування епірубіцину і контролювати її протягом курсу лікування з метою зменшення ризику невиліковних тяжких уражень серця. Ризик може зменшитися при регулярному моніторингу фракції викиду лівого шлуночка протягом курсу лікування з припиненням застосування препарату при перших ознаках погіршення функції серця. Для регулярної оцінки функції серця (величини фракції викиду лівого шлуночка) слід застосовувати такі методи кількісної оцінки, як багатоканальна радіоізотопна ангіографія або ехокардіографія. До початку лікування у хворих, зокрема у пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку кардіотоксичності, слід оцінити функцію серця за допомогою ЕКГ і багатоканальної радіоізотопної ангіографії або ехокардіографії. Регулярне визначення фракції викиду лівого шлуночка за допомогою багатоканальної радіоізотопної ангіографії або ехокардіографії особливо важливо при застосуванні високих загальних доз антрациклінів і за наявності факторів ризику розвитку кардіотоксичності.

Оскільки існує ризик кардіоміопатії, загальна доза 900 мг/м<sup>2</sup> може бути перевищена лише за максимальної обережності.

Фактори ризику розвитку кардіотоксичності включають серцево-судинні захворювання в активній фазі або в період ремісії, раніше проведено або супутню променевою терапією середостіння чи перикардіальної зони, раніше проведено терапію іншими антрациклінами або антраценедіонами, одночасне застосування препаратів, що мають здатність пригнічувати скоротливу функцію серця або кардіотоксичних препаратів (наприклад, трастузумаб). Антрацикліни, включаючи епірубіцин, не слід призначати в комбінації з іншими кардіотоксичними препаратами до того часу, поки не буде можливим проведення частого контролю функції серця. Пацієнти, які отримують антрацикліни після припинення

лікування іншими кардіотоксичними препаратами, особливо з довгим періодом напіввиведення (наприклад, трастузумаб), також можуть бути в групі ризику розвитку кардіотоксичності. Період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28,5 дня і може продовжувати циркулювати в крові до 24 тижнів. Тому слід уникати лікування антрациклінами протягом 24 тижнів після припинення лікування трастузумабом, якщо можливо. Якщо антрацикліни призначають раніше цього терміну, слід уважно контролювати функцію серця.

Функцію серця слід контролювати у пацієнтів, які отримують високі загальні дози, а також які входять до групи ризику. Слід пам'ятати, що епірубіцин може спричинити виникнення проявів кардіотоксичності і при застосуванні низьких кумулятивних доз за наявності чи навіть відсутності зазначених факторів ризику.

Існує ймовірність того, що токсичний вплив епірубіцину та інших антрациклінів або антраценедіонів може додаватися.

*Гематологічна токсичність.* Як і решта цитотоксичних препаратів, епірубіцин може спричинити мієлосупресію. Гематологічний профіль, включаючи лейкоцитарну формулу, слід оцінювати перед кожним циклом терапії епірубіцином. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є основними проявами гематологічного токсичного впливу епірубіцину і найчастішою гострою дозообмежуючою токсичністю препарату. Лейкопенія і нейтропенія є особливо тяжкими у випадках застосування схем лікування з високими дозами і досягають найбільшого вираження на 10-14-й день після введення препарату. Ці явища звичайно мають транзиторний характер з відновленням лейкоцитарної формули до 21-ї доби в більшості випадків. Також може виникати тромбоцитопенія і анемія. Клінічними проявами тяжкої мієлосупресії є гарячка, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, геморагія, тканинна гіпоксія або смерть.

*Вторинний лейкоз.* Вторинний лейкоз з або без прелейкемічної фази спостерігався у деяких хворих, які отримували антрацикліни, у тому числі епірубіцин. Вторинний лейкоз виникав частіше тоді, коли епірубіцин застосовувався в комбінації з ДНК-ушкоджуючими антинеопластичними засобами, коли пацієнти раніше пройшли лікування високими дозами цитотоксичних препаратів або при застосуванні антрациклінів у високих дозах. Вторинний лейкоз може мати 1-3-річний латентний період.

*Вплив на травний тракт.* Епірубіцин чинить еметогенну дію. Вже на початку застосування препарату може розвинути мукозит або стоматит, які в деяких випадках за кілька днів можуть прогресувати до утворення виразок. У більшості хворих цей побічний ефект зникає на третьому тижні лікування.

*Вплив на функцію печінки.* Основним шляхом виведення епірубіцину є гепатобілярна система. Тому до початку і під час застосування епірубіцину слід контролювати загальний білірубін і активність АсАТ в сироватці крові. У хворих з підвищеним рівнем білірубину та збільшеною активністю АсАТ спостерігається сповільнення кліренсу препарату з подальшим зростанням загальної токсичності. У таких випадках рекомендовано зменшення дози препарату. Хворим з тяжкою печінковою недостатністю епірубіцин призначати не слід.

*Вплив на функцію нирок.* До початку і під час застосування епірубіцину слід контролювати рівень сироваткового креатиніну. Для хворих із рівнем сироваткового креатиніну більше 5 мг/дл слід зменшити дозу препарату.

*Зміни у місці введення.* Введення препарату в судину дрібного калібру або повторні введення в одну й ту ж вену можуть спричинити флебосклероз. У разі дотримання рекомендацій щодо процедури введення ризик флебіту/тромбофлебіту в місці введення значно зменшується.

*Екстравазація.* Екстравазація епірубіцину під час внутрішньовенного введення може спричинити локальний біль, тяжке ураження тканин (утворення пухирів, тяжкий целюліт) і некроз. У разі появи найменших ознак екстравазації слід негайно припинити внутрішньовенне введення препарату.

*Інше.* Як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів, при застосуванні епірубіцину інколи можуть спостерігатися тромбофлебіт і тромбоемболія, в тому числі інколи фатальна тромбоемболія легеневих артерій.

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

*Імуносупресорний вплив/підвищення схильності до інфекцій.* Призначення живої або живої ослабленої вакцини пацієнтам зі зниженим імунітетом внаслідок прийому хімотерапевтичних препаратів, включаючи епірубіцин, може призводити до тяжких або фатальних інфекцій. Слід уникати вакцинації пацієнтів, які отримують епірубіцин, живою вакциною. Може бути призначена нейтралізована або інактивована вакцина, але відповідь на таку вакцинацію може бути слабка.

*Внутрішньоміхурове введення.* 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) і спазм сечового міхура. Особливу увагу слід звернути на проблеми катетеризації (наприклад, обструкція уретри при масивних інтравезикальних пухлинах).

*Внутрішньоартеріальне введення.* 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 склерозуючого холангіту. Цей шлях введення може призвести до великих некрозів перфузованих тканин.



**Приготування розчину.**

Фарморубіцин швидкорозчинний слід розводити у фізіологічному розчині натрію хлориду або стерильній воді для ін'єкцій. Вміст флакона знаходиться під від'ємним тиском. З метою запобігання утворенню аерозолу під час розчинення слід дотримуватися обережності після введення голки у флакон. Слід запобігати вдиханню аерозолу препарату під час приготування розчину.

Препарат слід використати протягом 24 годин після першого проколювання пробки флакона. Невикористаний розчин слід знищити.

При зберіганні розчину для ін'єкцій у холодильнику препарат може желатинізуватися. Відновлення консистенції відбувається через 2-4 години за умов кімнатної температури і похитування флакона з розчином (15-25 °C).

**Запобіжні заходи.** З огляду на токсичну природу препарату слід дотримуватися певних запобіжних заходів:

Персонал повинен мати хорошу підготовку з техніки розведення і введення.

Вагітних не слід допускати до роботи з препаратом.

Персонал, який працює з епірубцином, повинен використовувати захисний одяг: захисні окуляри, захисний халат, одноразові рукавички і маску.

Робоча поверхня повинна бути пристосована для розчинення препарату (бажано під системою з ламінарним потоком повітря); робоча поверхня повинна бути захищена одноразовим абсорбуючим папером на пластиковій основі.

Усі засоби, що використовуються при приготуванні розчину, введенні препарату чи прибиранні, включаючи рукавички, слід зібрати в одноразові пакети для токсичних відходів з метою подальшої утилізації високою температурою.

Розлитий або розбриканий розчин слід прибирати з використанням розчину натрію гіпохлориду (1% активного хлору) шляхом промокування і змивання водою.

Усі матеріали, використані для прибирання, знищують, як вказано вище.

У разі контакту шкіри слід промити уражену ділянку водою з милом або розчином натрію бікарбонату. Однак не слід при цьому використовувати щітку.

У разі контакту з оком (очима) утримуйте повіку ураженого ока (очей) і промивайте очі великою кількістю води протягом щонайменше 15 хвилин. Потім зверніться до лікаря.

Завжди мийте руки після зняття рукавичок.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Вплив епірубцину на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами детально не досліджували.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фарморубіцин швидкорозчинний можна застосовувати з іншими протипухлинними засобами. Адитивна токсичність особливо негативно впливає на кістковий мозок, інші органи кровотворення і травний тракт. Застосування епірубцину в комбінованій хімотерапії одночасно з іншими кардіотоксичними препаратами, а також сумісне застосування кардіоактивних препаратів (наприклад, блокаторів кальцієвих каналів) вимагає ретельного контролю функції серця протягом усього курсу лікування.

Епірубіцин екстенсивно метаболізується печінкою. Зміни функції печінки внаслідок супутньої терапії можуть вплинути на метаболізм, фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність епірубцину.

Циметидин збільшує площу під кривою співвідношення «концентрація/час» для епірубцину на 50% і тому його застосування слід припинити при лікуванні епірубцином.

Якщо паклітаксель застосовували до початку лікування епірубцином, у подальшому відмічали збільшення концентрації епірубцину та його метаболітів у плазмі без токсичних проявів. Одночасне застосування паклітакселю чи доцетакселю не змінює фармакокінетику епірубцину, якщо його застосовували до застосування таксану.

**Фармакологічні властивості.**

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

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

Епірубіцин діє цитотоксично *in vitro* на різні клітинні лінії мишей і людей і первинні культури пухлин людини. Він також активний *in vivo* проти різних пухлин у мишей і пухлин людини (включно з пухлинами молочної залози), трансплантованих атимічним (після видалення тимуса) мишам.

**Клінічні дослідження.**

*Ад'ювантна терапія у пацієнтів з раком молочної залози у ранній стадії.*

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

У двох рандомізованих відкритих мультицентрових дослідженнях оцінювалось застосування епірубіцину в дозах 100 і 120 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з циклофосфамідом і фторурацилом для ад'ювантного лікування пацієнтів з раком молочної залози з ураженими аксиллярними лімфовузлами та без віддалених метастазів (стадія II або III). У дослідженні MA-5 епірубіцин призначали в дозі 120 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з циклофосфамідом і фторурацилом (режим CEF-120). У цьому дослідженні рандомізовано призначали епірубіцин-режим CEF-120 або CMF-режим жінкам передклімактеричного та периклімактеричного віку з одним або більше підтвердженими метастазами в лімфатичні вузли. У дослідженні GFEA-05 оцінювали прийом епірубіцину в дозі 100 мг/м<sup>2</sup> на курс у комбінації з фторурацилом і циклофосфамідом (FEC-100). Рандомізовано призначали FEC-100-режим або режим з нижчими дозами FEC-50 жінкам передклімактеричного та периклімактеричного віку. Умовою участі в дослідженні GFEA-05 були наявність чотирьох або більше метастазів пухлини або, якщо підтверджених метастазів від 1 до 3, то повинні бути негативні естроген- і прогестерон-рецептори і друга або третя гістологічна стадія пухлини. Загалом, у цих дослідженнях брали участь 1 281 жінок. Пацієнти з T4 - пухлинами не могли брати участь у жодному з досліджень.

У таблиці 1 відображено режими лікування, що отримували пацієнти. Кінцевою точкою оцінки ефективності терапії в цих дослідженнях був безрецидивний перебіг захворювання, наприклад, час появи рецидивів місцевих, регіональних або віддалених метастазів, або смерть, пов'язана із захворюванням. Пацієнти з контралатеральним раком молочної залози, другою первинною малігнізацією або якщо смерть наступила не з причини раку молочної залози, були виключені з результатів дослідження (з моменту останнього візиту перед встановленням вищевказаних випадків).

Таблиця 1. Режими лікування пацієнтів з раком молочної залози у ранніх стадіях, Фаза 3.

Групи	Препарати	Режими
MA-5 <sup>1</sup> N=716	Циклофосфамід Епірубіцин Фторурацил Циклофосфамід Метотрексат Фторурацил	75 мг/м <sup>2</sup> перорально, з 1-го по 14-й день 28-денного курсу. 60 мг/м <sup>2</sup> в/в, у 1-й і 8-й дні 28-денного курсу. 500 мг/м <sup>2</sup> в/в, у 1-й і 8-й дні 28-денного курсу. 100 мг/м <sup>2</sup> перорально, з 1-го по 14-й день 28-денного курсу. 40 мг/м <sup>2</sup> в/в, в 1-й і 8-й дні 28-денного курсу. 600 мг/м <sup>2</sup> в/в, в 1-й і 8-й дні 28-денного курсу.
GFEA-05 <sup>3</sup> N=565	Фторурацил Епірубіцин Циклофосфамід Фторурацил Епірубіцин Циклофосфамід	500 мг/м <sup>2</sup> в/в, у 1-й день 21-денного курсу 100 мг/м <sup>2</sup> в/в, у 1-й день 21-денного курсу 500 мг/м <sup>2</sup> в/в, у 1-й день 21-денного курсу 500 мг/м <sup>2</sup> в/в, у 1-й день 21-денного курсу 50 мг/м <sup>2</sup> в/в, у 1-й день 21-денного курсу 500 мг/м <sup>2</sup> в/в, у 1-й день 21-денного курсу
	Тамоксифен 30 мг щоденно протягом 3-х років, жінки постменопаузального віку, з будь-яким рецепторним статусом.	

<sup>1</sup> Жінки, яким проводили лампектомію, опромінення молочної залози призначали після завершення курсу хіміотерапії.

<sup>2</sup> Пацієнти також отримували профілактичну антибіотикотерапію триметопримом-сульфаметоксазолом або фторхінолоном протягом курсу хіміотерапії.

<sup>3</sup> Всі жінки, які отримували опромінення молочної залози після завершення курсу хіміотерапії.

У дослідженні MA-5 середній вік учасників становив 45 років. Приблизно 60% пацієнтів мали від 1 до 3 метастазів і близько 40% – 4 або більше метастазів пухлини. У дослідженні GFEA-05 середній вік учасників становив 51 рік і близько половини пацієнтів – постменопаузального віку. Приблизно 17% пацієнтів мали від 1 до 3 метастазів і близько 80% – 4 або більше метастазів пухлини в лімфатичні вузли.

Кінцеві точки ефективності лікування – безрецидивний перебіг захворювання і загальна тривалість життя оцінювалися методом Каплана-Мейера в групах пацієнтів в залежності від призначеного лікування в кожному із досліджень. Результати кінцевих точок проаналізовані через 5 років після проведення лікування і викладені далі і в таблиці 2. Результати через 10 років після проведення лікування викладені в таблиці 2. У дослідженні MA-5 комбінована терапія із застосуванням епірубіцину (CEF-120) свідчила про значно довший безрецидивний період, ніж за режиму CMF (5-річна оцінка становила 62% проти 53%, статистичне log-значення для загального безрецидивного періоду p=0,013). Встановлене зниження ризику виникнення рецидиву становило 24% за 5 років. Загальна тривалість життя також була довшою при режимі CEF-120, ніж при режимі CMF (5-річна оцінка 77% проти 70%; нестатистичне log-значення p=0,13). Встановлене зниження ризику смерті становило 29% за 5 років.

У дослідженні GFEA-05 пацієнти, які отримували найвищі дози епірубіцину (FEC-100), мали статистично довші безрецидивний період протягом 5 років (65% проти 52%, log-значення для загального безрецидивного періоду p=0,007) і загальну тривалість життя (76% проти 65%, log-значення для загальної виживаності p=0,007), ніж пацієнти, які

отримували нижчі дози (FEC-50). Встановлене зниження ризику розвитку рецидиву становило 32% за 5 років. Встановлене зниження ризику смерті становило 31 % за 5 років.

Результати за 10 років після проведення лікування (в середньому, 8,8 і 8,3 року для досліджень MA-5 і GFEA-05, відповідно) представлені в таблиці 2.

Хоча у дослідженнях не проводилось розподілу по підгрупах, у дослідженні MA-5 спостерігалась більш позитивна динаміка в CEF-120 групі, ніж у групі CMF, стосовно показників безрецидивного періоду і тривалості життя у пацієнтів як із одним-трьма підтвердженими метастазами, так і у пацієнтів з 4 та більше підтвердженими метастазами пухлини. У дослідженні GFEA-05 покращення показників безрецидивного періоду і тривалості життя спостерігалось як у пацієток пре-, так і постменопаузального періоду групи FEC-100 порівняно із групою FEC-50.

Таблиця 2. Результати ефективності лікування у пацієнтів з раком молочної залози у ранній стадії, фаза 3.

	Дослідження MA-5		Дослідження GFEA-05	
	CEF-120 (N=356)	CMF (N=360)	FEC-100 (N=276)	FEC-50 (N=289)
рецидивний період за 5 років (%)	62	53	65	52
коefficient ризику <sup>†</sup>	0,76		0,68	
2-сторонній 95% CI	(0,60, 0,96)		(0,52, 0,89)	
стратифікований тест log-рангів**	(p = 0,013)		(p = 0,007)	
тривалість життя, за 5 років (%)	77	70	76	65
коefficient ризику <sup>†</sup>	0,71		0,69	
2-сторонній 95% CI	(0,52, 0,98)		(0,51, 0,92)	
стратифікований тест log-рангів**	(p = 0,043) (нестратифіковане p=0,13)		(p = 0,007)	

рецидивний період за 10 років (%)	51	44	49	43
коefficient ризику <sup>†</sup>	0,78		0,78	
2-сторонній 95% CI	(0,63, 0,95)		(0,62, 0,99)	
стратифікований тест log-рангів**	(p = 0,017) (нестратифіковане p=0,023)		(p = 0,040) (нестратифіковане p=0,09)	
тривалість життя за 10 років (%)	61	57	56	50
коefficient ризику <sup>†</sup>	0,82		0,75	
2-сторонній 95% CI	(0,65, 1,04)		(0,58, 0,96)	
стратифікований тест log-рангів**	(p = 0,100) (нестратифіковане p=0,18)		(p = 0,023) (нестратифіковане p=0,039)	

\*метод Каплана-Мейера

\*\*пацієнти дослідження MA-5 стратифіковані за наявністю метастазів (1-3, 4-10 і >10 підтверджених метастазів), типом проведеної хірургії (видалення пухлини молочної залози - порівняно з мастектомією) і за станом рецепторів гормонів (ER- або PR-позитивні ( $\geq 10$  фемтомоль), ER- або PR-негативні (<10 фемтомоль) або невідомо). Пацієнти дослідження GFEA-05 стратифіковані за наявністю метастазів (1-3, 4-10 і >10 підтверджених метастазів).

<sup>†</sup>Коефіцієнт ризику: CMF:CEF-120 у MA-5, FEC-50:FEC-100 у GFEA-05.

Крива Каплан-Мейера безрецидивного періоду і тривалості життя для дослідження MA-5 зображена на малюнках 1 і 2, і для дослідження GFEA-05 – на малюнках 3 і 4.

Рис 1. Безрецидивний період, дослідження MA-5.

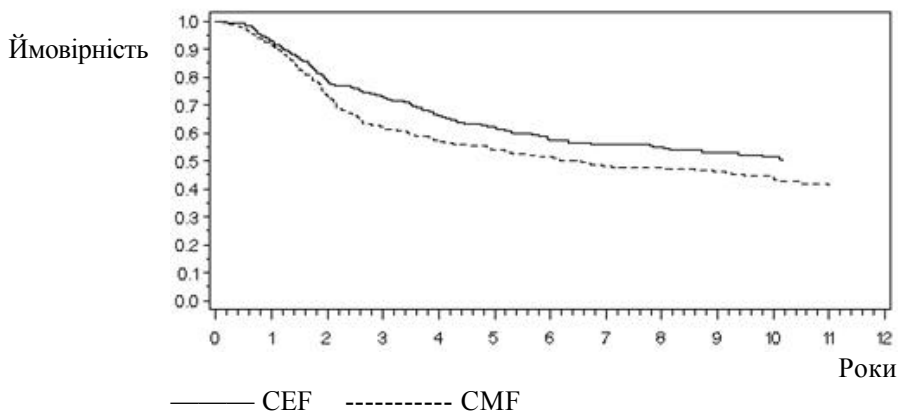


Рис 2. Тривалість життя, дослідження МА-5.

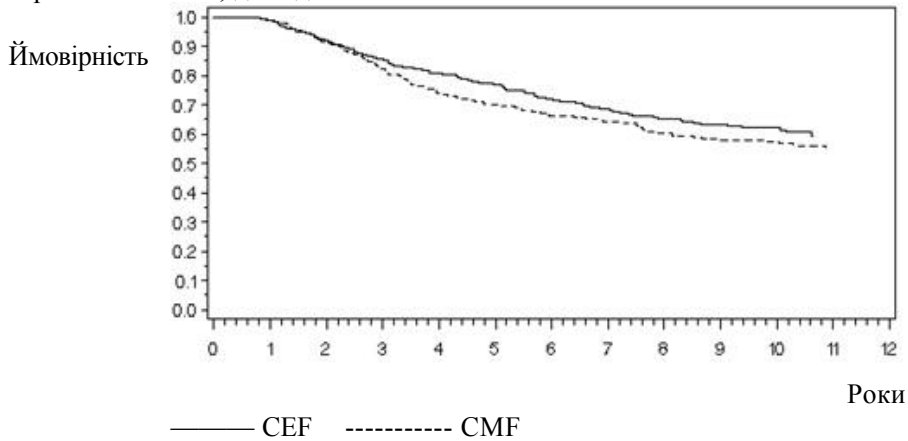


Рис 3. Безрецидивний період, дослідження GFEA-05.

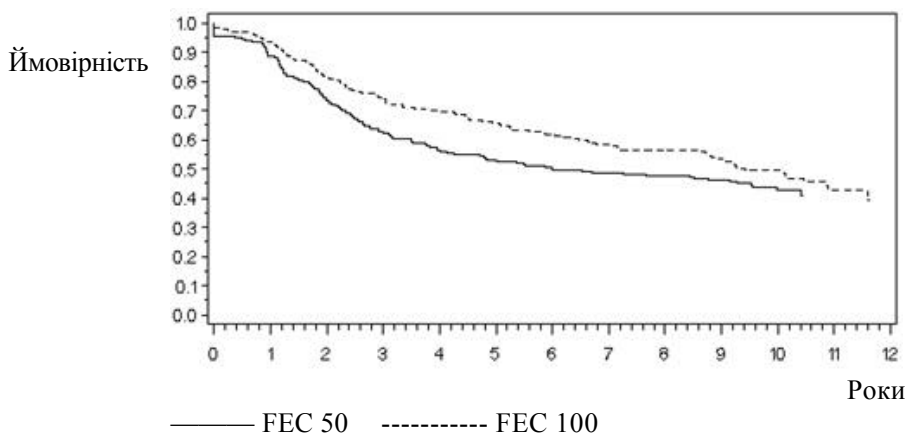


Рис 4. Тривалість життя, дослідження GFEA-05.

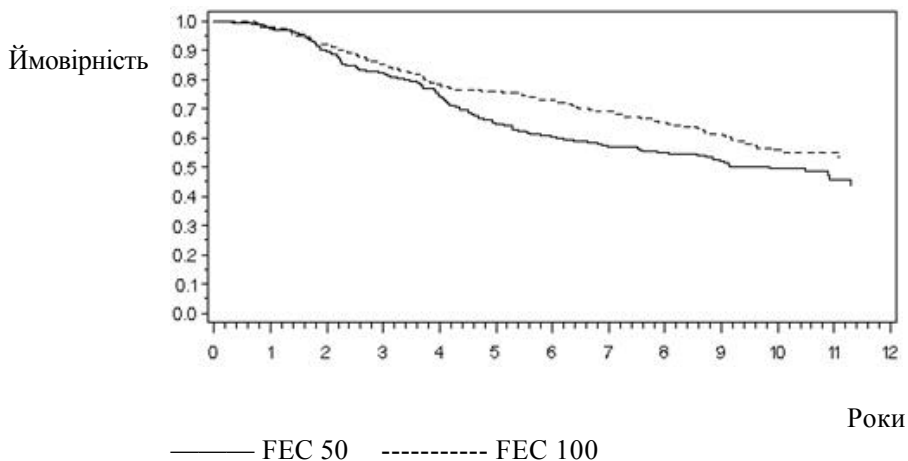
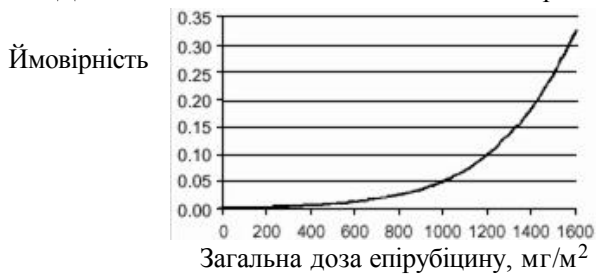


Рис 5. Ризик розвитку застійної серцевої недостатності у 9 144 пацієнтів, які приймали епірубін.

*Вплив на функцію серця*

У ретроспективному вивченні даних, що включають дані 9 144 пацієнтів, більшість яких з солідними пухлинами термінальної стадії, ймовірність розвитку застійної серцевої недостатності підвищується при підвищенні загальних доз епірубіну (Рис.5). Встановлений ризик розвитку клінічно підтвердженої застійної серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували епірубін, становив 0,9% при прийомі загальної дози 550 мг/м<sup>2</sup>, 1,6% при 700 мг/м<sup>2</sup> і 3,3% при 900 мг/м<sup>2</sup>. При ад'ювантному лікуванні раку молочної залози в клінічних дослідженнях максимальні загальні дози становили 720 мг/м<sup>2</sup>. Ризик розвитку застійної серцевої недостатності за відсутності інших факторів ризику з боку функції серця різко підвищувався після загальної дози епірубіну 900 мг/м<sup>2</sup>.





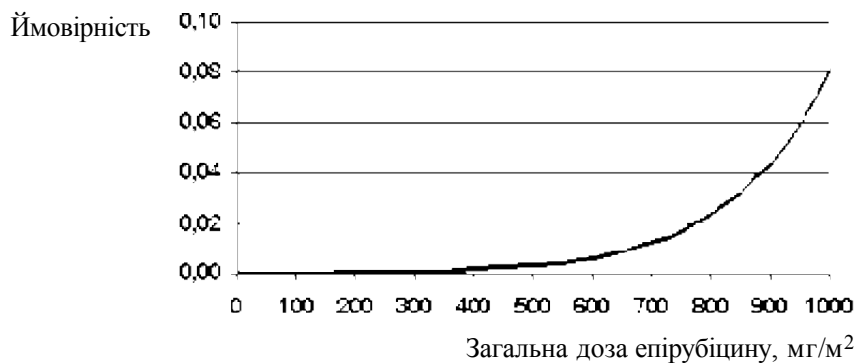
В іншому ретроспективному вивченні даних 469 пацієнтів з раком молочної залози з метастазами/ранніх стадій, які отримували епірубіцин, ризик розвитку застійної серцевої недостатності був подібний до того, що спостерігався у великому дослідженні за участю більше 9 000 пацієнтів.

#### Вторинна лейкемія

Аналіз даних 7110 пацієнтів, які отримували ад'ювантну терапію епірубіцином (як компонент поліхіміотерапії раку молочної залози в ранній стадії) в контрольованому клінічному дослідженні, показав загальний ризик виникнення вторинної мієлогенної лейкемії або мієлодиспластичного синдрому, що становив близько 0,27% (приблизно 95% CI, 0,14-0,40) за 3 роки, 0,46% (приблизно 95% CI, 0,28-0,65) за 5 років і 0,55% (приблизно 95% CI, 0,33-0,78) за 8 років.

Ризик розвитку вторинної мієлогенної лейкемії або мієлодиспластичного синдрому підвищувався при підвищенні загальної дози епірубіцину, що показано на рис. 6.

Рис. 6. Ризик розвитку вторинної мієлогенної лейкемії або мієлодиспластичного синдрому у 7110 пацієнтів, які отримували епірубіцин.



Частота розвитку вторинної мієлогенної лейкемії або мієлодиспластичного синдрому підвищується залежно від дози епірубіцину на цикл і загальної дози. Наприклад, у дослідженні MA-5 у пацієнтів, які отримували інтенсивні дози епірубіцину (120 мг/м<sup>2</sup>), частота розвитку вторинної мієлогенної лейкемії або мієлодиспластичного синдрому становила 1,1% за 5 років з відсутністю виникнення таких випадків протягом наступних 5-ти років (роки 6–10) після проведення терапії.

Загальна можливість розвитку вторинної мієлогенної лейкемії або мієлодиспластичного синдрому розглядається як дуже висока у пацієнтів, які отримують дози, вищі за рекомендовані максимальні загальні дози епірубіцину (720 мг/м<sup>2</sup>) або циклофосфаміду (6 300 мг/м<sup>2</sup>), що показано в Таблиці 3.

Таблиця 3. Загальна можливість розвитку вторинної мієлогенної лейкемії або мієлодиспластичного синдрому, що залежить від загальних доз епірубіцину і циклофосфаміду.

Роки від початку терапії	Загальна можливість розвитку вторинної мієлогенної лейкемії або мієлодиспластичного синдрому, % (95% CI)			
	Загальна доза циклофосфаміду $\leq 6\ 300\ \text{мг/м}^2$		Загальна доза циклофосфаміду $> 6\ 300\ \text{мг/м}^2$	
	Загальна доза епірубіцину $\leq 720\ \text{мг/м}^2$ N=4760	Загальна доза епірубіцину $> 720\ \text{мг/м}^2$ N=111	Загальна доза епірубіцину $\leq 720\ \text{мг/м}^2$ N=890	Загальна доза епірубіцину $> 720\ \text{мг/м}^2$ N=261
3	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)	0,12 (0,00-0,37)	4,37 (1,69-7,05)
5	0,25 (0,08-0,42)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)
8	0,37 (0,13-0,61)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)

**Фармакокінетика.** Фармакокінетика епірубіцину в діапазоні доз 60-150 мг/м<sup>2</sup> є лінійною. Плазмовий кліренс не залежить від тривалості інфузії чи способу введення.

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

**Метаболізм.** Епірубіцин екстенсивно і швидко метаболізується в печінці та в інших органах і клітинах, включаючи еритроцити. Встановлено чотири основні шляхи метаболізму:

1. Відновлення C-13 кето-групи з утворенням 13(S)-дигідропохідного, епірубіцинолу.
2. Кон'югація як незміненого препарату, так і епірубіцинолу з глюкуроною кислотою.
3. Втрата аміноцукрової групи шляхом гідролізу з утворенням доксорубіцину і доксорубіцинолу аглікону.
4. Втрата аміноцукрової групи шляхом процесу відновлення з утворенням 7-деокси-доксорубіцину аглікону і 7-деокси-доксорубіцинолу аглікону.

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

**Виділення.** Епірубіцин і його основні метаболіти виділяються шляхом біліарної екскреції і меншою мірою – з сечею. Дослідження мас-балансу в одного пацієнта виявили приблизно 60% загальної радіоактивної дози в калі (34%) і в сечі (27%). Ці дані були підтверджені у трьох хворих з позапечінковою обструкцією і черезшкірним дренажем жовчних шляхів, у яких приблизно 35% і 20% введеної дози через 4 дні було знайдено в жовчі і сечі у вигляді епірубіцину і його основних метаболітів.

**Печінкова недостатність.** Епірубіцин виділяється шляхом метаболізму в печінці і біліарної секреції, кліренс його зменшується при порушенні функції печінки. В дослідженні щодо впливу порушеної функції печінки пацієнти з солідними пухлинами були розділені на три групи. Пацієнти Групи 1 (n=22) мали вищі за верхню межу норми рівні АсАТ в сироватці крові (в середньому, 93 МО/л), нормальні рівні білірубину в сироватці крові (в середньому, 0,5 мг/дл) і приймали епірубіцин в дозах 12,5–90 мг/м<sup>2</sup>. Пацієнти Групи 2 (n=8) мали зміни рівнів в сироватці крові АлТ (в середньому, 175 МО/л), білірубину (в середньому, 2,7 мг/дл) і приймали епірубіцин в дозі 25 мг/м<sup>2</sup>. Фармакокінетика в цих групах була подібною до фармакокінетики у пацієнтів з нормальними рівнями АсАТ і білірубину, які отримували епірубіцин у дозах 12,5–120 мг/м<sup>2</sup>. Середній плазмовий кліренс епірубіцину знижувався (в порівняно з показниками у пацієнтів з нормальною функцією печінки) на 30% у пацієнтів Групи 1 і на 50% - у пацієнтів групи 2. Дослідження у пацієнтів з більш тяжкими порушеннями функції печінки не проводилися.

**Ниркова недостатність.** У пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці крові менше 5 мг/дл фармакокінетика епірубіцину і його основного метаболіту епірубіцинолу суттєво не змінюється. У 4 пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці крові понад 5 мг/дл відмічено зменшення плазматичного кліренсу на 50%. Фармакокінетику у пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз, не досліджували.

## Фармацевтичні характеристики.

### Основні фізико-хімічні властивості:

червоний пористий ліофілізований порошок у вигляді маси або коржа;  
розчинник - прозорий, безбарвний розчин.

**Несумісність.** Фарморубіцин швидкорозчинний не слід змішувати з іншими препаратами. Слід уникати контакту з будь-якими лужними розчинами, оскільки це може спричинити гідроліз препарату. Фарморубіцин швидкорозчинний не слід змішувати з гепарином через їх хімічну несумісність, що може призвести до преципітації.

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище + 25 °С.

У розчиненому вигляді Фарморубіцин швидкорозчинний можна зберігати у захищеному від світла місці протягом 24 годин при температурі 15 – 25 °С або протягом 48 годин при температурі 2 – 8 °С.

**Упаковка.** По 10 мг ліофілізованого порошку у флаконах разом з 5 мл води для ін'єкцій в ампулах у картонній упаковці;

по 50 мг ліофілізованого порошку у флаконах, по 1 флакону у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Актавіс Італія С.п.А., Італія

**Місцезнаходження.** Viale Pasteur 10, 20014 Nerviano (MI), Italy.