

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФАРМОРУБІЦИН ШВИДКОРОЗЧИННИЙ (FARMORUBICIN® RAPID DISSOLUTION)

Склад:

діюча речовина: епірубіцин;

1 флакон містить епірубіцину гідрохлориду 10 мг або 50 мг;

допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), лактоза безводна;

розчинник: вода для ін'єкцій (для дозування 10 мг).

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізат у вигляді пористого коржа або пористої маси червоного кольору, що міститься у флаконах з безбарвного скла;

розчинник: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Цитотоксичні антибіотики та споріднені сполуки. Код АТХ L01D B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фарморубіцин виявляє активність щодо широкого спектра експериментальних пухлин, включаючи лейкемії (LК 1210, Р 388), саркоми (SA 180, солідні та асцитичні форми), меланому (В 16), рак молочної залози, рак легенів Lewis, рак товстої кишки (38), а також відносно пухлин людини, трансплантованих безтимусним мишам (меланома, рак молочних залоз, легенів, передміхурової залози та яєчників).

Фармакокінетика.

У пацієнтів з нормальною печінковою та нирковою функцією рівні Фарморубіцину швидкорозчинного у плазмі крові після внутрішньовенного введення 60-150 мг/м² демонструють триекспоненційний характер зниження з дуже швидкою першою фазою та повільною кінцевою фазою із середнім напівперіодом життя приблизно 40 годин.

Ці дози перебувають у межах лінійності фармакокінетики як щодо плазмового кліренсу, так і щодо метаболічного профілю. Плазмові рівні основного метаболіту (похідного 13-ОН) постійно були нижчими та майже паралельними рівням незміненого препарату. Препарат виводиться, головним чином, через печінку; високий плазмовий кліренс (0,9 л/хв.) свідчить, що це повільне виведення спричинене широким розподілом у тканинах. Фарморубіцин не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

Клінічні характеристики.

Показання.

Фарморубіцин швидкорозчинний ефективний при лікуванні широкого спектра новоутворень, включаючи рак молочної залози, злоякісні лімфоми, саркоми м'яких тканин, рак шлунка, рак печінки, підшлункової залози, прямої кишки, рак шийно-лицьової ділянки, рак легенів, рак яєчників, лейкемію.

Внутрішньоміхурове введення Фарморубіцину швидкорозчинного показане при лікуванні поверхневого раку сечового міхура (перехідноклітинний рак, карцинома *in situ*) та для профілактики рецидиву після трансуретральної резекції

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини інших антрациклінів та антраценедіонів.

Період годування груддю.

Активна депресія функції кісткового мозку внаслідок раніше проведених курсів лікування із застосуванням інших протипухлинних засобів або радіотерапії.

Внутрішньовенне введення протипоказано пацієнтам з:

- кардіоміопатіями, нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, тяжкою аритмією, нестабільною стенокардією, персистою міелосупресією;
- тяжким порушенням функції печінки;
- наявною гострою генералізованою інфекцією;
- попереднім лікуванням максимальними кумулятивними дозами епірубіцину та/або іншими антрациклінами та антрацендіонами (див. розділ «Особливості застосування»).

Внутрішньоміхурове введення протипоказано пацієнтам з інфекціями сечовивідних шляхів, інвазивною пухлиною, що проростає у сечовий міхур, запаленням сечового міхура та пацієнтам з гематурією. Особлива увага потрібна у разі труднощів у проведенні катетеризації (зокрема, уретральна непрохідність, викликана значним внутрішньоміхуровим новоутворенням).

Особливі заходи безпеки.

Нижчезазначених запобіжних заходів слід дотримуватися при застосуванні всіх протипухлинних препаратів.

Персонал повинен мати належну підготовку з техніки розведення і введення.

Вагітних не слід допускати до роботи з препаратом.

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

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

Усі засоби, що використовуються при введенні препарату чи прибиранні, включаючи рукавички, слід зібрати в одноразові пакети для токсичних відходів з метою подальшої утилізації при високій температурі. У разі випадкового потрапляння препарату на шкіру або в очі слід негайно промити уражену ділянку шкіри великою кількістю води з милом, а очі промити розчином натрію бікарбонату. Уражені ділянки повинен уважно оглянути спеціаліст.

У разі випадкового забруднення предметів розчином препарату їх слід промити 1 % розчином натрію гіпохлориту, а потім великою кількістю води.

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

Лікування Фарморубіцином швидкорозчинним повинні проводити тільки кваліфіковані лікарі, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів.

Приготування розчину.

Фарморубіцин швидкорозчинний слід розводити у 0,9 % 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.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин слід використати негайно. При неможливості негайного застосування, розчин необхідно використати протягом 24 годин за умов зберігання при температурі 2-8°С. При зберіганні розчину для інфузій у холодильнику препарат може желатинізуватися. Відновлення консистенції відбувається через 2-4 години за умов кімнатної температури (не вище 25 °С) і похитування флакона з розчином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фарморубіцин швидкорозчинний можна також застосовувати у комбінації з іншими протипухлинними препаратами при хіміотерапії. Може розвиватися адитивна токсичність, що особливо негативно впливає на кістковий мозок, органи кровотворення і травний тракт (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування епірубіцину у комбінованій хіміотерапії одночасно з іншими потенційно кардіотоксичними препаратами, а також сумісне застосування інших кардіоактивних препаратів (наприклад блокаторів кальцієвих каналів) вимагає ретельного контролю функції серця протягом усього курсу лікування. Фарморубіцин швидкорозчинний екстенсивно метаболізується печінкою. Зміни функції печінки, спричинені супутньою терапією, можуть вплинути на метаболізм, фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність епірубіцину (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати антрацикліни, зокрема епірубіцин, у комбінації з іншими кардіотоксичними

лікарськими препаратами, якщо не проводиться ретельний контроль серцевої функції пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, які одержують антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними засобами, особливо такими, що мають тривалий період напіввиведення, наприклад трастузумаб, можуть також знаходитися у зоні підвищеного ризику розвитку кардіотоксичності. Заявлений період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28-38 днів, і препарат може знаходитися у кровообігу до 27 тижнів. Таким чином, лікарям у разі можливості слід уникати проведення терапії на основі антрациклінів протягом 27 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Якщо антрацикліни застосовували до цього, рекомендується проводити ретельний моніторинг функції серця.

Слід уникати введення живих вакцин пацієнтам, які приймають епірубіцин. Вбиті або інактивовані вакцини можна вводити, однак такі вакцини можуть бути менш ефективними.

Одночасне застосування циметидину призводить до збільшення площі під кривою (AUC) Фарморубіцину на 50 %, тому слід припинити прийом циметидину на період лікування епірубіцином.

Введення паклітакселу перед застосуванням Фарморубіцину швидкорозчинного може призвести до підвищення плазмових концентрацій незміненого епірубіцину та його метаболітів, проте останні не є ані токсичними, ані активними. Супутнє застосування паклітакселу або доцетакселу після введення Фарморубіцину швидкорозчинного не впливало на фармакокінетику Фарморубіцину. Цю комбінацію можна застосовувати при багатоступінчастому введенні двох лікарських препаратів. Інфузію епірубіцину і паклітакселу слід проводити з інтервалом як мінімум у 24 години між застосуванням цих двох засобів. Дексерапаміл може змінювати фармакокінетику Фарморубіцину та, можливо, посилювати його пригнічувальну дію на кістковий мозок.

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

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

Сумісне призначення $\alpha 2b$ -інтерферону може спричинити скорочення термінального елімінаційного періоду напіввиведення і зниження загального кліренсу епірубіцину.

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

Посилення мієлосупресії можливе у пацієнтів, які проходили комбіновану терапію антрацикліном і дексразоксаном.

Особливості застосування.

Загальні відомості

Епірубіцин слід застосовувати тільки під наглядом кваліфікованих лікарів, які мають досвід застосування цитотоксичної терапії.

До початку лікування епірубіцином пацієнти повинні відновитися після гострої токсичності (наприклад після стоматиту, нейтропенії, тромбоцитопенії та генералізованих інфекцій), що виникла у результаті попередньої терапії цитотоксичними засобами.

Лікування високими дозами епірубіцину (наприклад ≥ 90 мг/м² кожні 3-4 тижні) спричиняє у цілому такі ж побічні явища, що спостерігаються при стандартних дозах (< 90 мг/м² кожні 3-4 тижні); може збільшитися ступінь тяжкості нейтропенії і стоматиту/мукозиту. Лікування високими дозами епірубіцину вимагає особливої уваги до можливих клінічних ускладнень, пов'язаних з глибокою мієлосупресією.

Серцева функція. Лікування антрациклінами призводить до ризику виникнення кардіотоксичності, що може проявлятися як ранні (тобто гострі) або пізні (тобто уповільнені) порушення.

Ранні (тобто гострі) порушення. Ранні прояви кардіотоксичності епірубіцину полягають в основному у розвитку синусової тахікардії та/або змінах кривої електрокардіограми (ЕКГ), таких як неспецифічні зміни S-T сегмента T-хвилі. Також зареєстровано повідомлення про випадки тахіаритмії, включаючи передчасне скорочення шлуночка, шлуночкову тахікардію і брадикардію, а також передсердно-шлуночкову і міжшлуночкову блокаду. Такі ефекти зазвичай не є передумовою для подальшого розвитку уповільненої кардіотоксичності, вони рідко є клінічно значущими і зазвичай їх не слід розглядати як показання для припинення лікування епірубіцином.

Пізні (тобто уповільнені) порушення. Уповільнена кардіотоксичність зазвичай розвивається на

завершальному етапі курсу лікування епірубіцином або через 2-3 місяці після завершення терапії, але також зареєстровані повідомлення про її пізніші прояви (через декілька місяців або років після завершення лікування). Уповільнена кардіоміопатія проявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (LVEF) та/або симптомами застійної серцевої недостатності (ЗСН), такими як задишка, набряк легенів, ортостатичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцити, плевральний випіт і ритм галопу. Застійна серцева недостатність (ЗСН) із загрозою для життя є найтяжчою формою кардіоміопатії, спричиненої антрациклінами, і відображає токсичність лікарського засобу, що обмежує кумулятивну дозу. Ризик розвитку ЗСН швидко зростає зі збільшенням загальних кумулятивних доз епірубіцину, що перевищують 900 мг/м²; перевищувати подібну кумулятивну дозу слід тільки з особливою обережністю (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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

Ризик можна зменшити за допомогою регулярного моніторингу фракції викиду лівого шлуночка (LVEF) під час проведення курсу лікування зі швидким припиненням введення епірубіцину при перших ознаках порушення функції. Належним кількісним методом повторної оцінки функції серця (оцінка LVEF) є багатоступінчаста радіоізотопна ангіографія (MUGA) або ехокардіографія (ЕхоКГ). Рекомендують проведення базової оцінки функції серця за допомогою ЕКГ і сканування MUGA або ЕхоКГ, особливо для пацієнтів із факторами ризику, що збільшують імовірність кардіотоксичності. Слід проводити повторне визначення LVEF за допомогою MUGA або ЕхоКГ, особливо при застосуванні більш високих кумулятивних доз антрацикліну. Відповідну техніку використовують для оцінки при подальшому спостереженні.

Враховуючи можливий ризик розвитку кардіоміопатії, перевищувати кумулятивну дозу епірубіцину 900 мг /м² слід з особливою обережністю.

Фактори ризику кардіотоксичності можуть спостерігатися у пацієнтів з активним або прихованим серцево-судинним захворюванням, у пацієнтів, які одержували попередньо або одночасно з епірубіцином променевою терапією ділянки середостіння/ділянки перикарду, у пацієнтів, які раніше одержували лікування іншими антрациклінами або антрацендіонами, а також при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, що можуть пригнічувати скорочувальну здатність серця, чи кардіотоксичних лікарських засобів (наприклад трастузумабу) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); у підвищеній зоні ризику знаходяться пацієнти літнього віку.

Серцева недостатність (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація [NYHA], клас II-IV) спостерігалася у пацієнтів, які проходять монотерапію трастузумабом або комбіновану терапію з антрациклінами, такими як епірубіцин. Вона може варіювати від помірної до тяжкої, та її асоціювали з виникненням летальних наслідків.

Трастузумаб і антрацикліни, наприклад епірубіцин, не слід застосовувати у комбінації, якщо не проводиться ретельний контроль серцевої функції пацієнта під час добре контрольованих клінічних випробувань.

Пацієнти, які раніше одержували антрацикліни, також знаходяться у зоні підвищеного ризику розвитку кардіотоксичності при застосуванні трастузумабу, хоча ризик є меншим, ніж при одночасному застосуванні трастузумабу і антрациклінів.

Оскільки зазначений період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 4-5 тижнів (28-38 днів), трастузумаб може знаходитися у кровообігу до 20-27 тижнів після припинення його застосування.

Пацієнти, які отримують антрацикліни, наприклад епірубіцин, після припинення лікування трастузумабом, можуть знаходитися у підвищеній зоні ризику розвитку кардіотоксичності. Таким чином, лікарям, при можливості, слід уникати проведення терапії на основі антрацикліну протягом 27 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Якщо застосовуються антрацикліни, наприклад епірубіцин, рекомендується проводити ретельний моніторинг функції серця пацієнта.

Якщо з'являються симптоми серцевої недостатності при застосуванні трастузумабу після лікування епірубіцином, необхідно застосовувати стандартні препарати.

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

Імовірно, що токсичність епірубіцину та інших антрациклінів або антрацендіонів є адитивною.

Гематологічна токсичність. Як і інші цитотоксичні засоби, епірубіцин може спричиняти мієлосупресію. Гематологічний профіль слід оцінювати до початку і у ході кожного циклу лікування епірубіцином, включаючи диференціальний підрахунок лейкоцитів. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є переважним проявом гематологічної токсичності епірубіцину і найпоширенішим проявом гострої токсичності даного лікарського засобу, що обмежує дозу.

Зазвичай лейкопенія і нейтропенія виявляються у більш тяжкій формі при застосуванні високих доз, досягаючи у більшості випадків найнижчого рівня між 10-м і 14-м днями після введення цього лікарського препарату; вони зазвичай мають тимчасовий характер, причому рівень лейкоцитів і нейтрофілів у більшості випадків повертається до норми на 21-й день.

Також можуть спостерігатися тромбоцитопенія та анемія. Клінічні наслідки тяжкої мієлосупресії включають гарячку, інфекцію, сепсис/септицемію, септичний шок, крововилив, гіпоксію тканин або летальний наслідок.

Вторинний лейкоз. Повідомлялося про випадки виникнення вторинного лейкозу, із передлейкемічною фазою або без неї, у пацієнтів, які одержували антрацикліни, зокрема епірубіцин. Вторинний лейкоз спостерігається частіше, якщо подібні лікарські препарати застосовують у комбінації з антинеопластичними засобами, що руйнують ДНК, у комбінації з променевою терапією, якщо проводилося інтенсивне попереднє лікування пацієнтів цитотоксичними препаратами або при підвищених дозах антрациклінів. Подібним видам лейкозу може передувати латентний період тривалістю від 1 до 3 років (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Епірубіцин є еметогенним. Зазвичай одразу після введення цього лікарського препарату розвивається мукозит/стоматит, у тяжкій формі він може прогресувати протягом кількох днів і призводити до утворення виразок на слизовій оболонці. За 3 тижні лікування у більшості пацієнтів цей побічний ефект зникає.

Функція печінки. Гепатобіліарна система є основним шляхом виведення епірубіцину з організму. До початку терапії епірубіцином і у ході лікування слід оцінювати загальні рівні білірубину і аспартатамінотрансферази у сироватці крові. У пацієнтів з підвищеним рівнем білірубину або аспартатамінотрансферази може спостерігатися зменшення кліренсу препарату зі збільшенням загальної токсичності. Для таких пацієнтів рекомендують зменшення дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»). Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід застосовувати епірубіцин (див. розділ «Протипоказання»).

Функція нирок. Слід регулярно перевіряти рівні креатиніну сироватки крові до початку і під час лікування. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки крові > 5 мг/дл необхідна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції у місці введення. Флебосклероз може виникнути у результаті ін'єкції у судини невеликого розміру або повторних ін'єкцій у одну і ту ж саму вену. Дотримання рекомендованих методик введення сприяє мінімізації ризику розвитку флебіту/тромбофлебіту у місці ін'єкції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Екстравазація. Екстравазація епірубіцину у процесі внутрішньовенного введення може спричинити місцеві больові відчуття, тяжкі пошкодження тканин (утворення пухирів, тяжке запалення підшкірно-жирової клітковини) і некроз тканини. При появі ознак екстравазації у ході внутрішньовенного введення епірубіцину слід негайно припинити інфузію цього лікарського засобу. Побічний ефект екстравазації антрациклінами можна попередити або зменшити за допомогою негайного застосування спеціальної терапії, наприклад, дексразоксаном (див. відповідні інструкції до застосування). Біль пацієнта можна полегшити шляхом охолодження місця ін'єкції з підтриманням охолодженого стану із застосуванням гіалуронової кислоти і ДМСО. За станом пацієнта слід вести особливо ретельне спостереження у подальшому, оскільки некроз тканин може розвинути через кілька тижнів. Якщо відбувається екстравазація, слід проконсультуватися з пластичним хірургом щодо можливої резекції ураженої ділянки.

Інше. Як і у разі застосування інших цитотоксичних препаратів, при застосуванні епірубіцину були зареєстровані окремі випадки розвитку тромбофлебіту і тромбоемболії, включаючи легеневу емболію (у деяких випадках летальну).

Синдром лізису пухлини. Епірубіцин може спричиняти гіперурикемію в результаті екстенсивного катаболізму пуринів, що супроводжує швидкий лізис неопластичних клітин під впливом цього лікарського препарату (синдром лізису пухлини). Отже, у ході лікування слід контролювати рівні сечової кислоти, калію, кальцію фосфату і креатиніну в крові. Гідратація, підлужування сечі та профілактика алопуринолом для попередження гіперурикемії можуть мінімізувати потенційні ускладнення синдрому лізису пухлини.

Пригнічення імунітету/підвищена схильність до інфекцій. Введення живих або атенуйованих живих вакцин пацієнтам, у яких імунна система ослаблена хіміотерапевтичними засобами, включаючи епірубіцин, може призвести до тяжких або летальних інфекцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати введення живих вакцин пацієнтам, які приймають епірубіцин. Вбиті або інактивовані вакцини можуть бути призначені, однак такі вакцини можуть бути менш ефективними.

Вплив на репродуктивну функцію. Епірубіцин може спричиняти генотоксичний вплив. Чоловікам і жінкам, які приймають епірубіцин, слід застосовувати відповідні засоби контрацепції. Пацієнтам, які бажають мати дітей, після завершення лікування цим лікарським засобом слід порекомендувати, за можливості, розглянути питання про отримання генетичної консультації.

Додаткові попередження і запобіжні заходи при інших способах введення

Внутрішньоміхурове введення. Введення епірубіцину може призводити до появи симптомів хімічного циститу (наприклад дизурії, поліурії, ніктурії, странгурії, гематурії, розладу сечовипускання, некрозу стінки сечового міхура) і зморщування сечового міхура. Особливу увагу слід приділяти проблемам, пов'язаним із катетеризацією (таким як непрохідність уретри через внутрішньоміхурові пухлини великого розміру).

Допоміжні речовини

Препарат містить метилпарагідроксibenзоат, що може викликати алергічні реакції (можливо, із затримкою), а у виняткових випадках – бронхоспазм.

До складу препарату Фарморубіцин швидкокорозчинний входить лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Під час лікування жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати виникнення вагітності та користуватися ефективними засобами контрацепції.

Експериментальні дані, отримані на тваринах, дають підставу припускати, що при застосуванні вагітним епірубіцин може спричиняти ушкодження плода.

У випадку застосування Фарморубіцину у період вагітності або якщо пацієнтка вагітна під час застосування цього препарату, її слід проінформувати про потенційну небезпеку для плода.

Немає жодних досліджень за участю вагітних жінок. Фарморубіцин слід застосовувати у період вагітності, тільки якщо потенційна користь для жінки переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає епірубіцин у грудне молоко. У зв'язку з тим, що багато препаратів, у тому числі й антрацикліни, проникають у грудне молоко, а також у зв'язку з можливістю серйозних побічних проявів, спричинених препаратом Фарморубіцин у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінкам слід припинити годування груддю до початку застосування препарату.

Фертильність

Фарморубіцин може викликати пошкодження хромосом сперматозоїдів людини. Чоловіки, які отримують лікування Фарморубіцином, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції і, якщо це доречно і можливо, звернутися за порадою щодо збереження сперми у зв'язку з можливістю необоротного безпліддя, викликаного терапією.

Фарморубіцин може викликати аменорею і передчасне настання менопаузи у жінок.

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

Фарморубіцин не впливає на здатність керувати транспортними засобами чи працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенне введення.

Схема застосування при стандартному дозуванні.

При монотерапії Фарморубіцином швидкорозчинним як антибластомним препаратом рекомендована доза для дорослих становить 60-90 мг/м² площі поверхні тіла, що 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 легень.

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

- дрібноклітинний рак легенів у пацієнтів, які раніше не отримували лікування: 120 мг/м² у 1-й день кожні 3 тижні;
- недрібноклітинний рак легенів (епідермоїдний, сквамозний та аденокарцинома) у пацієнтів, які раніше не отримували лікування: 135 мг/м² у 1-й день або 45 мг/м² у 1-й, 2-й, 3-й дні кожні 3 тижні.

Рак молочної залози.

Дози до 135 мг/м² (при монотерапії Фарморубіцином швидкорозчинним) та до 120 мг/м² (при комбінованій терапії), що вводили 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/м² до 120 мг/м² кожні 3-4 тижні.

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

Рекомендовано застосування нижчих доз (60-75 мг/м² або 105-120 мг/м² 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 пацієнтам з пухлинною інфільтрацією кісткового мозку. Загальну дозу на цикл можна розділити для прийому протягом 2-3 послідовних днів.

При застосуванні у комбінованій терапії з іншими протипухлинними препаратами дози Фарморубіцину швидкорозчинного слід відповідним чином зменшувати.

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

Загалом, якщо рівень білірубіну перебуває у діапазоні 1,4-3 мг/100 мл, а рівень затримки бромсульфоталеїну (БСФ) становить 9-15 %, рекомендовано призначення половини звичайної дози. Якщо ж рівні 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 Фарморубіцину швидкорозчинного нирками.

Внутрішньоміхурове введення.

При лікуванні пацієнтів з перехідноклітинною папілярною карциномою 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, які слід повторювати протягом 4 тижнів, після чого інстиляція тієї ж дози 1 раз на місяць триває до повного року.

Спосіб застосування.

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

Внутрішньовенне застосування.

Внутрішньовенне введення повинно тривати протягом 5-10 хвилин через систему для внутрішньовенних інфузій з уже встановленим флаконом із фізіологічним розчином, попередньо переконавшись, що голка правильно введена у вену. Ця техніка знижує ризик екстравазації препарату та забезпечує можливість

промивання вени 0,9 % розчином натрію хлориду наприкінці введення препарату. Витікання Фарморубіцину швидкорозчинного з вени протягом введення може призвести до ураження тканин і навіть до некрозу. Венозний склероз може виникати у результаті ін'єкції у тонкі кровоносні судини або при повторних ін'єкціях у одну і ту саму вену.

Внутрішньоміхурове застосування.

Розчин Фарморубіцину швидкорозчинного, що вводиться через катетер, слід лишати у сечовому міхурі протягом 1 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.

Для внутрішньовенного застосування

Фарморубіцин повністю розчиняється у воді або 0,9 % розчині натрію хлориду.

Слід віддавати перевагу останньому, оскільки таким чином утворюється ізотонічний розчин, що переноситься краще пацієнтами.

Таблиця 1.

Флакони з ліофілізованим порошком	Кількість розчинника, що додається	Кінцева концентрація
10 мг	5 мл	2 мг/мл
50 мг	25 мл	2 мг/мл

Для внутрішньоміхурового застосування встановлену дозу Фарморубіцину швидкорозчинного слід завжди розчиняти у 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильній дистильованій воді. Після додавання розчинника флакон струшують до повного розчинення препарату.

Діти.

Ефективність і безпеку застосування препарату для лікування дітей не досліджували.

Передозування.

Гостре передозування епірубіцином спричиняє тяжку мієлосупресію (в основному лейкопенію і тромбоцитопенію), токсичну дію на травний тракт (в основному мукозит) і гострі серцеві ускладнення. Повідомлялося про випадки латентної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням антрациклінів, у період від кількох місяців до кількох років після завершення лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтів слід ретельно обстежувати. У разі появи симптомів серцевої недостатності, пацієнтів слід лікувати традиційними способами.

Лікування симптоматичне. Епірубіцин не виводиться шляхом діалізу.

Побічні реакції.

У ході лікування Фарморубіцином спостерігалися нижчезазначені побічні реакції такими значеннями частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідомо неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

У більше ніж 10 % пацієнтів можуть виникати побічні реакції. Найпоширеніші побічні явища включають мієлосупресію, побічну дію на травний тракт, анорексію, алопецію, інфекції.

Таблиця 2.

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції
	Невідомо	Септичний шок, сепсис, пневмонія
Доброякісні, злоякісні новоутворення і утворення невідомої етіології (включаючи кісту і поліпи)	Рідко	Гострий лімфолейкоз, гостра мієлопоетична лейкемія

Розлади з боку системи кровообігу та лімфатичної системи	Дуже часто	Мієлосупресія (лейкоцитопенія, гранулоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, анемія)
	Нечасто	Тромбоцитопенія
	Невідомо	Кровотеча і тканинна гіпоксія у результаті мієлосупресії
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Анафілаксія
Розлади метаболізму та харчування	Часто	Анорексія, дегідратація
	Рідко	Гіперурикемія (див. розділ «Особливості застосування»).
Неврологічні розлади	Рідко	Запаморочення
Розлади з боку органів зору	Невідомо	Кон'юнктивіт, кератит
Порушення з боку серця	Рідко	Застійна серцева недостатність (задишка, набряк, гіпертрофія печінки, асцити, набряк легенів, плевральний випіт, ритм галопу), кардіотоксичність (зміни на ЕКГ, аритмії, кардіоміопатія), шлуночкова тахікардія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, міжшлуночкова блокада
Судинні розлади	Часто	Припливи крові
	Нечасто	Флебіт, тромбофлебіт
	Невідомо	Шок, тромбоемболічні явища, включаючи емболію легенів
Шлунково-кишкові розлади	Часто	Мукозит, езофагіт, стоматит, блювання, діарея, нудота
	Невідомо	Ерозія слизової оболонки порожнини рота, виразковий стоматит, біль у роті, печіння слизової оболонки, кровотеча з рота та пігментація шкір
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Алопеція
	Рідко	Кропив'янка
	Невідомо	Місцева токсичність, висипання, свербіж, зміни на шкірі, еритема, припливи, гіперпигментація шкіри і нігтів, фоточутливість, гіперчутливість опроміненої шкіри (ремісія побічних ефектів променевої терапії)
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи	Дуже часто	Червоне забарвлення сечі протягом одного або двох днів після введення
Порушення з боку репродуктивної системи молочних залоз	Рідко	Аменорея, азооспермія
Загальні розлади та порушення у місці введення	Часто	Еритема у місці інфузії
	Рідко	Нездужання, астения, гарячка, озноб
	Невідомо	Флебосклероз, місцевий біль, тяжкий целюліт, некроз тканини після випадкового перивенозного введення

Дослідження	Рідко Невідомо	Зміни рівня трансаміназ Безсимптомні перепади фракції викиду лівого шлуночка
Ускладнення, пов'язані з пошкодженнями, отруєнням порушеннями у проведенні процедур	Часто	Спостерігається хімічний цистит, іноді геморагічний, відчуття печіння, полакіурія після внутрішньоміхурового введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Внутрішньоміхурове введення

Оскільки після внутрішньоміхурового введення реабсорбується тільки невелика кількість активної речовини, тяжкі системні побічні реакції, а також алергічні реакції на даний лікарський засіб зустрічаються рідко. Зазвичай спостерігаються місцеві реакції, такі як відчуття печіння і прискорене сечовипускання (полакіурія).

Іноді спостерігається бактеріальний або хімічний цистит (див. розділ «Особливості застосування»). Дані побічні реакції є в основному оборотними.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Фарморубіцин швидкорозчинний не слід змішувати з гепарином через їх хімічну несумісність, що може призвести до преципітації.

Упаковка. По 1 флакону з ліофілізатом (10 мг) у комплекті з 1 ампулою розчинника по 5 мл (вода для ін'єкцій) у картонній коробці; по 1 флакону з ліофілізатом (50 мг) у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Actavis Italy S.p.A./Актавіс Італія С.п.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Via Pasteur, 10 - 20014 Nerviano (MI), Italy/Віа Пастер, 10 - 20014 Нервіано (Мілан), Італія.