Эписиндан



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения в виде пористой массы красно-оранжевого цвета.

	1 фл.
эпирубицина гидрохлорид	10 мг
— " —	50 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, лактоза безводная.

Флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, полусинтетический антрациклиновый антибиотик. Известно, что антрациклины нарушают различные биохимические процессы и биологические функции клеток эукариотов, но точные механизмы цитотоксического и/или антипролиферативного действия эпирубицина полностью не установлены.

Эпирубицин образует комплекс с ДНК посредством интеркаляции колец между парами нуклеотидных оснований и ингибирует синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и белков. Интеркаляция инициирует расщепление ДНК под действием топоизомеразы II, что определяет цитотоксический эффект. Эпирубицин также ингибирует активность ДНК-хеликазы и благодаря этому предупреждает ферментативное расщепление двуспиральной ДНК и нарушает репликацию и транскрипцию. Эпирубицин также принимает участие в реакциях окисления/восстановления, вызывая образование цитотоксических свободных радикалов. Полагают, что антипролиферативное и цитотксическое действие эпирубицина является результатом этих и других возможных механизмов.

Фармакокинетика

Распределение

После в/в введения эпирубицин быстро распределяется в тканях, на что указывает очень короткий $T_{1/2}$. При этом эпирубицин не проникает через ГЭБ в определяемых количествах.

Метаболизм

Эпирубицин подвергается интенсивному метаболизму, главным образом в печени. Основными идентифицированными метаболитами являются эпирубицинол (13-ОН эпирубицин), который обладает определенной степенью противоопухолевой активности, и глюкурониды эпирубицина и эпирубицинола. 4'-о-глюкуронирование отличает эпирубицин от доксорубицина и может обуславливать его меньшую токсичность.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией печени и почек концентрация эпирубицина в плазме после в/в введения (60-150 мг/м^2) снижается три-экспоненциальным образом с медленной конечной фазой длительностью 30-40 ч.

Конечный $T_{1/2}$ эпирубицинола такой же как у эпирубицина. Эпирубицин выводится главным образом через печень: около 38% введенной дозы обнаруживается в течение 24 ч в желчи в форме эпирубицина (около 19%), эпирубицинола и других метаболитов. Только 9-12% дозы выводится с мочой, также в виде неизмененного препарата и метаболитов. Через 72 ч приблизительно 43% препарата определяется в желчи и приблизительно 16% - в моче.

Показания к применению:

— переходно-клеточный рак мочевого пузыря;

— рак молочной железы;

— рак желудка и пищевода;

— рак головы и шеи;

— первичный гепатоцеллюлярный рак;

— острый лейкоз;

— немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого;

— неходжкинская лимфома;

— болезнь Ходжкина;

— множественная миелома;

— рак яичников;

— рак поджелудочной железы;

— гормонорезистентный рак предстательной железы;

— рак прямой кишки;

— саркома мягких тканей и костей.

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатоз
- Кома
- Лейкоз
- Лимфома
- Миелома
- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак прямой кишки
- Рак яичников

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— повышенная чувствительность к эпирубицину или другим компонентам препарата, а также

— к другим антрациклинам и антрацендионам.

Для в/в введения:

— стойкая миелосупрессия;

— тяжелые нарушения функции печени;

— тяжелая сердечная недостаточность;

— тяжелые аритмии;

— недавно перенесенный инфаркт миокарда;

— предшествующая терапия эпирубицином и/или другими антрациклинами и антрацендионами в максимальных суммарных дозах.

Для введения в мочевой пузырь:

— инфекции мочевыводящих путей;

— воспаление мочевого пузыря;

— гематурия;

— инвазивные опухоли с пенетрацией в стенку мочевого пузыря.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с факторами риска развития кардиотоксичности; пациентам, ранее получавшим интенсивную химиотерапию, пациентам с опухолевой инфильтрацией костного мозга, а также пациентам с нарушением функции печени и почек (может потребоваться снижение стартовых доз или увеличение интервалов между дозами; применение в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой или другой противоопухолевой терапией).

Способ применения и дозы:

Препарат вводят в/в, внутрипузырно или внутриартериально.

Эписиндан применяют в качестве монотерапии и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, поэтому при выборе доз и режима введения препарата следует руководствоваться данными специальной литературы.

В/в введение

В качестве **монотерапии** рекомендованная стандартная доза на цикл для **взрослых** составляет 60-90 мг/м^2 каждые 3-4 недели. Общую дозу препарата в расчете на цикл можно вводить как одномоментно, так и разделить на несколько введений, в течение 2-3 дней подряд.

Если эпирубицин применяется **в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами** рекомендованная доза на цикл должна быть соответственно снижена.

В отдельных случаях можно применять эиирубицин в высоких дозах - 90-120 мг/м^2 однократно с интервалом в 3-4 недели.

Повторные введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (особенно желудочно-кишечной и гематологической).

У **пациентов с выраженным нарушением функции почек (содержание сывороточного креатинина > 5 мг/дл)** Эписиндан следует применять в более низких дозах.

При **нарушениях функции печени** если уровень билирубина в сыворотке крови составляет 1.2-3 мг/дл или значение АСТ в 2-4 раза превышает ВГН, то дозу Эписиндана следует уменьшить на 50% от рекомендованной. Если уровень билирубина в сыворотке крови превышает 3 мг/дл или значение АСТ более, чем в 4 раза превышает ВГН, то дозу Эписиндана следует уменьшить на 75% от рекомендованной.

Рекомендуется назначение препарата в более низких дозах или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию, а также у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга.

У пациентов пожилого возраста при проведении начальной терапии можно применять стандартные дозы и режимы.

Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации Эписиндан рекомендуется вводить через трубку инфузионной системы, во время инфузии 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 20 мин, в зависимости от дозы препарата и объема инфузионного раствора.

Введение в мочевой пузырь

Для *профилактики рецидива после трансуретральной резекции поверхностных опухолей мочевого пузыря* рекомендуется однократная инстилляция 80-100 мг сразу после трансуретральной резекции или проведение 8 еженедельных инсталляций по 50 мг Эписиндана (в 25-50 мл 0.9% раствора натрия хлорида), начиная через 2-7 дней после трансуретральной резекции. В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу следует уменьшить до 30 мг. Возможно проведение 4 еженедельных инстилляций по 50 мг и затем 11 ежемесячных инстилляций в той же дозе.

Инстилляцию Эписиндана проводят с помощью катетера, при этом препарат должен оставаться в мочевом пузыре в течение 1 ч. Для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря пациенту во время инсталляции следует поворачиваться с боку на бок. Во избежание чрезмерного разбавления препарата мочой, пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует воздержаться от приема жидкости в течение 12 часов до инсталляции. В конце инсталляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Внутриартериальное введение

При *гепатоцеллюлярном раке* препарат можно вводить в виде инфузии в главную печеночную артерию в дозе 60-90 мг/м^2 с интервалом от 3 недель до 3 месяцев или в дозе 40-60 мг/м^2 с интервалом 4 недели

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможна ранняя (острая) кардиотоксичность - в основном синусовая тахикардия и/или нарушения ЭКГ (неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т), тахиаритмии (включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию), брадикардия, AV-блокада и блокада ножек пучка Гиса (эти эффекты не всегда определяют прогноз развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, редко бывают клинически значимыми, и обычно не требуют отмены препарата); поздняя (отсроченная) кардиотоксичность - снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и/или симптомы застойной сердечной недостаточности (одышка, отек легких, ортостатический отек, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа); возможны подострые симптомы, такие как перикардит/миокардит.

Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии является опасная для жизни застойная сердечная недостаточность, которая ограничивает кумулятивную дозу препарата.

Кроме того, возможны тромбоэмболические осложнения, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом), приливы жара к лицу.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, гиперпигментация слизистой оболочки ротовой полости, эзофагит, боли или ощущение жжения в области живота, эрозии желудка, кровотечения из ЖКТ, диарея, колит; повышение уровней общего билирубина и трансаминаз в сыворотке крови.

Со стороны мочевыделительной системы: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения эпирубицина; возможна гиперурикемия вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток.

Со стороны органа зрения: конъюнктивит, кератит.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция, сыпь, зуд, внезапные покраснения кожи, гиперпигментация кожи и ногтей, фоточувствительность, гиперчувствительность раздраженной кожи (при указаниях в анамнезе на облучение)

Со стороны эндокринной системы: аменорея (по окончании терапии происходит восстановление овуляции, однако может наступить преждевременная менопауза); олигоспермия, азооспермия (в ряде случаев количество сперматозоидов восстанавливается до нормального уровня; это может произойти через несколько лет после окончания терапии).

Местные реакции: возможна выявляется эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую производилась инфузия, затем может возникнуть местный флебит или тромбофлебит. Также может развиться флебосклероз, особенно, при повторном введении в небольшую вену. В случае попадания препарата в окружающие ткани могут возникать местная болезненность, тяжелое воспаление подкожной клетчатки и некроз тканей.

При внутриартериальном введении: в дополнение к системной токсичности могут наблюдаться изъязвления желудка и двенадцатиперстной кишки (возможно за счет рефлюкса препарата в желудочную артерию) и сужение желчевыводящих путей вследствие вызванного препаратом склерозирующего холангита, а также распространенный некроз перфузируемой ткани.

Внутрипузырное применение эпирубицина может привести к появлению симптомов химического цистита (дизурия, полиурия, никтурия, болезненное мочеиспускание, гематурия, дискомфорт в области мочевого пузыря, некроз стенки мочевого пузыря) и констрикции мочевого пузыря.

Аллергические реакции: крапивница, анафилаксия.

Прочие: недомогание, астения, лихорадка, озноб, присоединение вторичных инфекций, дегидратация, развитие

острого лимфолейкоза или миелолейкоза.

Передозировка:

Симптомы: возможна тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические эффекты со стороны ЖКТ (в основном мукозит), острые нарушения сердечной деятельности.

Лечение: рекомендуется проведение симптоматической терапии. Антидот к эпирубицину не известен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины и мужчины, получающие терапию Эписинданом, должны использовать надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Эпирубицин, в основном, применяют в комбинации с другими цитотоксическими средствами. В связи с этим возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении системы кроветворения и пищеварительной системы.

При применении эпирубицина в комбинации с другими потенциально кардиотоксическими химиотерапевтическими средствами, а также с сердечно-сосудистыми препаратами (например, блокаторами кальциевых каналов) необходимо контролировать функцию сердца.

Эпирубицин активно метаболизируется в печени. Изменения функции печени, вызванные сопутствующей терапией, могут отразиться на метаболизме, фармакокинетике, терапевтической эффективности и/или токсичности эпирубицина.

Циметидин вызывает увеличение AUC эпирубицина на 50%, поэтому его следует отменить до начала лечения эпирубицином.

Фармацевтическое взаимодействие

Эпирубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу эпирубицина. Из-за химической несовместимости эпирубицин нельзя смешивать с гепарином (при смешивании образуется осадок)

Особые указания и меры предосторожности:

Эписиндан следует применять только под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.

До начала лечения необходимо, чтобы исчезли проявления токсичности предыдущей цитотоксической терапии (стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и системные инфекции).

При применении эпирубицина в высоких дозах (>90 мг/м^2 каждые 3-4 недели) нежелательные эффекты в целом были сходны с таковыми при применении препарата в стандартных дозах (<90 мг/м^2 каждые 3-4 недели), однако степень выраженности нейтропении и стоматита/мукозита может быть повышена. Из-за возможных клинических осложнений в результате миелосупрессии, больные, получающие эпирубицин в высоких дозах, должны находиться под тщательным наблюдением.

При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности - ранней (т.е. острой) или поздней (отсроченной). Отсроченная кардиотоксичность обычно развивается на поздних стадиях курса терапии или в течение 2-3 месяцев после ее прекращения, однако возможно развитие более отсроченных побочных эффектов (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии).

До начала и во время терапии препаратом необходимо контролировать функцию сердца, чтобы свести к минимуму риск его тяжелого поражения. Для этого следует регулярно определять фракцию выброса левого желудочка и немедленно прекратить лечение при появлении первых признаков ухудшения функции сердца. К адекватным методам количественного анализа функции сердца (измерения фракции выброса) относятся радиоизотопная ангиография (MUGA) и эхокардиография.

До начала лечения рекомендуется оценить функцию сердца с помощью ЭКГ, радиоизотопного исследования или эхокардиографии, особенно у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (явное или скрытое заболевание сердечно-сосудистой системы, предшествующую или сопутствующую лучевую терапию в области

средостения/перикарда, предшествующую терапию с применением других антрациклинов или антрацендионов и сопутствующую терапию препаратами, снижающими сократительную способность сердца). Фракцию выброса левого желудочка следует измерять в динамике, особенно при увеличении кумулятивных доз антрациклина. При этом целесообразно постоянно использовать один и тот же метод.

Риск развития застойной сердечной недостаточности быстро возрастает при увеличении суммарной кумулятивной дозы эпирубинина более 900 мг/м^2; в таких дозах препарат следует применять крайне осторожно. Однако следует учитывать, что кардиотокскчность может развиться и при применении более низких кумулятивных доз эпирубицина независимо от наличия факторов риска.

В процессе лечения Эписинданом, особенно при применении в высоких дозах, необходимо проводить оценку гематологических показателей до и во время каждого цикла терапии, включая определение содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови, печеночных функциональных тестов (в частности уровень билирубина и АСТ) и сывороточного уровня креатинина (больным с уровнем креатинина более 5 мг/дл необходимо снизить дозу эпирубицина).

У больных, получавших антрациклины, включая эпирубицин, описаны случаи развития вторичного лейкоза с прелейкемической фазой или без нее. Вторичный лейкоз чаще встречается при применении этих препаратов в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, вызывающими повреждение ДНК, лучевой терапией, а также у пациентов, получавших ранее интенсивную цитотоксическую терапию или антрациклины в высоких дозах. Вторичные лейкозы могут иметь латентный период длительностью 1-3 года.

При появлении первых признаков экстравазации эпирубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить, а затем возобновить инфузию в другую вену до введения полной дозы. Местно провести мероприятия по устранению последствий экстравазации. Целесообразно использовать пакеты со льдом. При применении эпирубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина. Такие мероприятия как гидратация, ощелачивание и профилактика с помощью аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.

При введении эпирубицина в мочевой пузырь особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленной массивными опухолями мочевого пузыря).

При работе с Эписинданом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (содержащим 1% хлора). При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором бикарбоната натрия; если попал в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 мин.

При нарушениях функции почек

У пациентов с **выраженным нарушением функции почек (содержание креатинина в сыворотке > 5 мг/дл)** Эписиндан следует применять в более низких дозах.

При нарушениях функции печени

При нарушениях функции печени если уровень билирубина в сыворотке крови составляет 1.2-3 мг/дл или значение АСТ в 2-4 раза превышает ВГН, то дозу Эписиндана следует уменьшить на 50% от рекомендованной. Если уровень билирубина в сыворотке крови превышает 3 мг/дл или значение АСТ более, чем в 4 раза превышает ВГН, то дозу Эписиндана следует уменьшить на 75% от рекомендованной

Препарат противопоказан для в/в введения при тяжелых нарушениях функции печени.

Применение в пожилом возрасте

У пациентов пожилого возраста при проведении начальной терапии можно применять стандартные дозы и режимы.

Условия хранения:

Список А. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Episindan