Фарморубицин быстрорастворимый



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эпирубицин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения в виде порошка или пористой массы красного цвета; приложенный растворитель - прозрачная бесцветная жидкость.

	1 фл.
эпирубицина гидрохлорид	10 мг,
что соответствует содержанию эпирубицина	9.36 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, лактоза безводная.

Растворитель: вода д/и - 5 мл.

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения в виде порошка или пористой массы красного цвета.

	1 фл.
эпирубицина гидрохлорид	50 мг,
что соответствует содержанию эпирубицина	46.8 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, лактоза безводная.

Флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат из группы синтетических антрациклиновых антибиотиков. Быстро проникает в клетки, локализуется преимущественно в ядре. На молекулярном уровне эпирубицин может образовывать комплекс с ДНК путем интеркаляции между основными нуклеотидными парами, что приводит к нарушению синтеза ДНК, РНК и белков. Интеркаляция в ДНК является пусковым механизмом расщепления ДНК под действием топоизомеразы II, приводя к серьезным нарушениям в третичной структуре ДНК. Эпирубицин (как и доксорубицин) может быть вовлечен в реакции окисления/восстановления с образованием высокоактивных и высокотоксичных свободных радикалов.

Фармакокинетика

Распределение

После в/в введения эпирубицин быстро распределяется в тканях организма; не проникает через ГЭБ в определяемых количествах.

Метаболизм

Эпирубицин интенсивно биотрансформируется, главным образом, в печени. Основными установленными метаболитами являются эпирубицинол, который обладает определенной степенью противоопухолевой активности, а также глюкурониды эпирубицина и эпирубицинола. 4'-0- глюкуронирование отличает эпирубицин от доксорубицина и может обуславливать его меньшую токсичность.

Выведение

После в/в введения препарата (в дозе 60-150 мг/м^2) пациентам с нормальной функцией печени и почек уровни эпирубицина снижаются три-экспоненциальным образом с медленной конечной фазой длительностью 30-40 ч. $T_{1/2}$ эпирубицинола соответствует таковому у эпирубицина. Эпирубицин выводится главным образом через печень: около 38% введенной дозы обнаруживается в течение 24 ч в желчи в форме эпирубицина (19%), эпирубицинола и других метаболитов. 9-12% дозы выводится с мочой (как в виде метаболитов, так и в неизмененном виде). Через 72 ч приблизительно 43% введенной дозы 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;

— рак предстательной железы;

— рак прямой кишки;

— саркома мягких тканей;

— остеосаркома.

Относится к болезням:

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

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим антрациклинам или антрацендионам;

— беременность;

— лактация (грудное вскармливание).

Для в/в введения

— выраженная миелосупрессия;

— выраженные нарушения функции печени;

— тяжелая сердечная недостаточность;

— аритмии;

— недавно перенесенный инфаркт миокарда;

— предшествующая терапия кумулятивными дозами антрациклинов или антрацендионов.

Для введения в мочевой пузырь

— инвазивные опухоли с пенетрацией в стенку мочевого пузыря;

— инфекции мочевыводящих путей;

— воспаление мочевого пузыря.

Способ применения и дозы:

Препарат применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

При в/в введении в качестве монотерапии рекомендованная стандартная доза на цикл для **взрослых** составляет 60-90 мг/м^2 каждые 3-4 недели. Общая доза препарата в расчете на цикл может вводиться как одномоментно, так и разделенной на несколько введений в течение 2-3 дней подряд.

Если препарат применяют в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, рекомендуемая доза на цикл должна быть соответственно снижена.

В отдельных случаях препарат может использоваться в более 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 гематологической и со стороны ЖКТ).

Пациентам с нарушениями функции почек и уровнем креатинина в сыворотке крови более 5 мг/дл следует назначать препарат в сниженных дозах.

У **пациентов с нарушениями функции печени,** если концентрация билирубина в сыворотке составляет 1.2-3 мг/дл или значение АСТ в 2-4 раза превышает верхний предел нормы, вводимая доза препарата должна быть снижена на 50% от рекомендованной. Если концентрация билирубина в сыворотке более 3 мг/дл или значение АСТ превышает ВГН более, чем в 4 раза, доза должна быть снижена на 75% от рекомендованной.

Пациентам, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию, а также с опухолевой инфильтрацией костного мозга, рекомендуют назначать препарат в более низких дозах или увеличивать интервал между циклами.

У **пациентов пожилого возраста** при проведении начальной терапии возможно применение стандартных доз и режимов.

Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации Фарморубицин быстрорастворимый рекомендуют вводить через трубку системы для в/в инфузии во время капельного введения 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 20 мин, в зависимости от дозы препарата и объема инфузионного раствора.

Для *лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря* рекомендуют проводить 8 еженедельных инстилляций препарата в мочевой пузырь в дозе 50 мг (растворенных в 25-50 мл физиологического раствора). При появлении симптомов местного токсического действия (химический цистит, проявляющийся дизурией, полиурией, никтурией,

болезненным мочеиспусканием, гематурией, дискомфортом в области мочевого пузыря, некрозом стенки мочевого пузыря) дозу следует снизить до 30 мг.

При *лечении рака мочевого пузыря in situ* в зависимости от индивидуальной переносимости доза препарата может быть увеличена до 80 мг.

Для *профилактики рецидива после трансуретральной резекции поверхностных опухолей* рекомендуют выполнять 4 еженедельные инстилляции по 50 мг с последующим проведением 11 ежемесячных инстилляций в той же дозе.

Фарморубицин быстрорастворимый следует инстиллировать через катетер и оставлять внутри пузыря на 1 ч. Во время инстилляции пациент должен переворачиваться, чтобы обеспечить равномерное воздействие раствора на слизистую оболочку мочевого пузыря. Чтобы не допустить чрезмерного разбавления препарата мочой, пациента следует предупредить о необходимости воздерживаться от питья в течение 12 ч перед инстилляцией. По окончании процедуры инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Особое внимание следует уделить проблемам, связанным с катетеризацией (в т.ч. при обструкции мочеиспускательного канала, обусловленной массивными внутрипузырными опухолями).

При *гепатоцеллюлярном раке* для обеспечения интенсивного местного воздействия и одновременного уменьшения общего токсического действия Фарморубицин быстрорастворимый может быть введен внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 60-90 мг/м^2 с интервалом от 3 недель до 3 месяцев или в дозах 40-60 мг/м^2 с интервалом в 4 недели.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения (обычно носит транзиторный характер, достигая самого низкого уровня через 10-14 дней после введения препарата; восстановление картины крови обычно наблюдается к 21 дню), тромбоцитопения, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: проявления ранней (острой) кардиотоксичности - синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т), возможно - тахиаритмии, включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию, а также брадикардия, AV-блокада, блокада ножек пучка Гиса (эти явления не всегда являются прогностическим фактором последующего развития отсроченной кардиотоксичности, редко бывают клинически значимыми и обычно не требуют отмены терапии препаратом). К проявлениям поздней (отсроченной) кардиотоксичности относятся снижение фракции выброса левого желудочка и/или развитие симптомов застойной сердечной недостаточности, таких как одышка, отек легких, ортостатический отек, кардиомегалия и гепатомегалия, олигоурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа. Возможны перикардит, миокардит. Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии является опасная для жизни застойная сердечная недостаточность, которая ограничивает кумулятивную дозу препарата. Возможны тромбоэмболические осложнения, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).

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

Со стороны мочевыделительной системы: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения препарата; возможно появление гиперурикемии.

Со стороны органа зрения: конъюнктивит, кератит.

Со стороны эндокринной системы: аменорея (обычно по окончании лечения овуляция восстанавливается, но возможно развитие преждевременной менопаузы); олигоспермия, азооспермия (в ряде случаев количество сперматозоидов восстанавливается до нормального уровня, это может произойти через несколько лет после окончания лечения); приливы жара к лицу.

Дерматологические реакции: алопеция, сыпь, зуд, внезапные покраснения кожи, гиперпигментация кожи и ногтей, фотосенсибилизация, гиперчувствительность ранее подвергшейся облучению кожи.

Прочие: недомогание, астения, лихорадка, озноб, анафилактические реакции, острый лимфолейкоз, миелолейкоз.

Местные реакции: эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую проводилась инфузия; затем может возникнуть местный флебит или тромбофлебит; флебосклероз, особенно при повторном введении в небольшую вену. В случае попадания препарата в окружающие ткани могут возникать местная болезненность, тяжелый целлюлит, некроз тканей.

Побочные явления, возможные при внутриартериальном введении: в дополнение к системной токсичности - язва желудка и двенадцатиперстной кишки (вероятно, за счет рефлюкса в желудочную артерию); сужение желчных протоков вследствие вызванного препаратом склерозирующего холангита.

Передозировка:

Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические проявления со стороны ЖКТ (мукозит), острые осложнения со стороны сердца.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Антидот к эпирубицину неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При совместном применении Фарморубицин быстрорастворимый может усилить токсическое действие других противоопухолевых лекарственных средств, особенно миелотоксический эффект и действие на ЖКТ.

При одновременном применении Фарморубицина быстрорастворимого с другими потенциально кардиотоксическими или кардиоактивными препаратами (блокаторами кальциевых каналов) необходимо мониторировать состояние сердечной деятельности в течение всего периода лечения.

При совместном применении циметидин увеличивает период полувыведения эпирубицина (такая комбинация не рекомендуется).

Фармацевтическое взаимодействие

Фарморубицин не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Не допускается контакт Фарморубицина с растворами, имеющими щелочную реакцию, т.к. это может привести к гидролизу эпирубицина.

Фарморубицин быстрорастворимый не следует смешивать с гепарином из-за их химической несовместимости, вследствие которой образуется осадок.

Особые указания и меры предосторожности:

Фарморубицин быстрорастворимый следует вводить только под наблюдением квалифицированных врачей, имеющих опыт проведения противоопухолевой терапии.

Для снижения риска токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии Фарморубицином быстрорастворимым проводить регулярный мониторинг его функции, включая оценку фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ или многоканальной радиоизотопной ангиографии (МКРА), а также ЭКГ-мониторирование. При обнаружении признаков хронической кардиотоксичности применение препарата немедленно прекращают.

Острая кардиотоксичность в большинстве случаев носит обратимый характер и обычно не является показанием к отмене препарата. Поздняя (отсроченная) токсичность (кардиомиопатия) зависит от суммарной дозы, в связи с чем кумулятивную дозу Фарморубицина быстрорастворимого (900-1000 мг/м^2) можно превышать только в исключительных случаях. К факторам риска кардиотоксичности относятся: заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. скрытые формы), курс лучевой терапии области средостения (проводимое в настоящий момент или предшествующее), терапия антрациклинами или антраценедионами в анамнезе, одновременное назначение других лекарственных средств с отрицательным инотропным действием. Кардиотоксические проявления, как правило, развиваются на фоне терапии или в течение 2 месяцев после ее окончания, однако в некоторых случаях могут возникать отсроченные побочные эффекты (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии).

До и во время проведения каждого цикла терапии (особенно при применении препарата в высоких дозах) необходимо проводить оценку гематологических показателей (число лейкоцитов, тромбоцитов и других форменных элементов крови, содержание гемоглобина) и печеночных функциональных тестов.

При появлении первых признаков экстравазации (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить, а затем возобновить введение препарата в другую вену. При необходимости проводят местную симптоматическую терапию (в т.ч. пакеты со льдом).

Фарморубицин быстрорастворимый может вызвать гиперурикемию в результате быстрого лизиса опухолевых клеток, в связи с чем пациентам во время терапии необходимо определять уровень мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина. Для снижения риска развития осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли, и предотвращения гиперурикемии следует обеспечить адекватную гидратацию пациента, коррекцию кислотно-щелочного равновесия

(ощелачивание) и профилактическое назначение аллопуринола.

Мужчины и женщины, получающие Фарморубицин быстрорастворимый, должны применять надежные методы контрацепции.

При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуют обрабатывать разбавленным раствором гипохлорита натрия (с содержанием хлора 1%). При случайном попадании порошка или раствора на кожу требуется немедленное промывание водой с мылом или раствором бикарбоната натрия, при попадании в глаза необходимо промыть глаз большим количеством воды в течение 15 мин.

При нарушениях функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек и уровнем креатинина в сыворотке крови более 5 мг/дл следует назначать препарат в сниженных дозах.

При нарушениях функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени дозу препарата устанавливают индивидуально. Если концентрация билирубина в сыворотке составляет 1.2-3 мг/дл или значение АСТ в 2-4 раза превышает ВГН, вводимая доза препарата должна быть снижена на 50%. Если концентрация билирубина в сыворотке более 3 мг/дл или значение АСТ превышает ВГН более, чем в 4 раза, дозу снижают на 75% от рекомендованной.

Противопоказание: выраженные нарушения функции печени

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** при проведении начальной терапии возможно применение стандартных доз и режимов.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при комнатной температуре (от 15° до 25°С).

Срок годности:

4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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