

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “14” _____ 07 _____
№ N002966 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Эпирубицин-Келун-Казфарм

Саудалық атауы

Эпирубицин-Келун-Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы

Эпирубицин

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 10 мг/5 мл концентрат

Құрамы

1 мл концентрат құрамында

белсенді зат - эпирубицин гидрохлориді 2.0 мг

қосымша заттар: натрий хлориді 9.0 мг, инъекцияға арналған су 1.0 мл-ге дейін

Сипаттамасы

Бөгде бөлшектерден бос қызыл түсті, мөлдір ерітінді

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы антибиотиктер. Антрациклиндер.
Эпирубицин.

АТХ коды L01DB03

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Эпирубицинді вена ішіне жедел енгізгеннен кейін оның қан плазмасынан үш фазалы шығарылуы жүреді. Эпирубицин үшін тез бастапқы (α) таралу фазасы тән (жартылай шығарылу кезеңі $t^{1/2} \alpha = 1,8 - 4,8$ минут), мұның

соңынан аралық (β) фаза ($t^{1/2} \beta = 0,5 - 2,6$ сағат), содан соң барынша баяу терминальді шығарылу (γ) фазасы жүреді ($t^{1/2} \gamma = 15 - 45$ сағат).

Эпирубицин тіндерде экстенсивті таралады. Таралу көлемінің шамасы жоғары және ауытқып отырады (13—52 л/кг), алайда доксорубицин үшін тиісті деректерге ұқсас. Дозаны түзетумен вена ішіне бір рет енгізгеннен кейін есептелген уақыттан қан плазмасындағы қосылыс концентрациясына тәуелді қисық астындағы аудан шамасы доксорубицин үшін эпирубициннің тиісті шамаларынан 30—70% жоғары болды. Вена ішіне енгізгеннен кейін эпирубицин 2 глюкоронид, эпирубицинол және 4 агликон түзе отырып тез метаболизденеді. Эпирубицин негізінен гепатобилиарлық жүйе арқылы шығарылады; дозаның шамамен 11-ден 15%-ға дейіні несеппен өзгермеген күйде және метаболиттер түрінде шығарылады. Бауыр функциясының орташа және айқын бұзылулары бар пациенттерде эпирубицин клиренсі төмендейді, ал қан плазмасында қосылу концентрациясы артады.

Фармакодинамикасы

Эпирубицин – антрациклин қатарының ісікке қарсы антибиотигі. Ол адам мен жануарлардағы ісіктердің түрлі жасушалық желілеріне қатысты кемінде доксорубициннің цитоуыттылығына баламалы цитоуыттылыққа иеленген. Ісікке қарсы механизмі толық анықталмаған. Алайда, антрациклиндердің ДНҚ тізбектері арасында орналасып және репликация және транскрипция үдерістерін тежей отырып ДНҚ-мен кешен түзетіні белгілі. Антрациклиндердің ісікке қарсы әсерін антрациклиндердің ДНҚ-топоизомераза II белсенділігін өзгертетінімен ішінара түсіндіруге болады. Антрациклиндердің семихинондардың бос радикалдарына дейін қалпына келтірілуі ДНҚ, жасуша жарғақшаларының липидтерін және митохондрийлердің зақымдалуын туғызуы мүмкін.

Қолданылуы

- сүт безінің обырында
- асқазан және өңештің обырында
- тік ішектің обырында
- ұсақ жасушалы емес және ұсақ жасушалы өкпе обырында
- аналық без обырында
- қуықтың өтпелі-жасушалы обырында
- ходжкиндік емес лимфомада
- Ходжкин ауруында
- көптеген миеломада
- жедел лейкозда

Қолдану тәсілі және дозалары

Эпирубицин-Келун-Казфарм препараты ішке қабылдағанда белсенді емес, сондай-ақ бұлшықет ішіне және интратекальді енгізу де көрсетілмеген. Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратын физиологиялық ерітіндімен инфузиялық жүйені пайдалана отырып, вена ішіне енгізу ұсынылады;

иненің венаға дұрыс енгізілгеніне алдын ала көз жеткізіп алу керек. Бұл әдіс экстравазация қаупін төмендетеді және препаратты енгізгеннен кейін физиологиялық ерітіндімен венаны шаю мүмкіндігін қамтамасыз етеді. Инъекциялау кезінде эпирубициннің экстравазациясы некрозға дейін тіннің күшті зақымдалуын туғызуы мүмкін. Ұсақ қантамырларға инъекция жасағанда немесе бір венаға қайта инъекциялағанда флебосклероз дамуы мүмкін.

Стандартты дозалар: Ересектерде монотерапия түрінде қолданғанда ұсынылатын доза дене беткейінің $60—90 \text{ мг/м}^2$ құрайды;

Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратын сүйек кемігі мен қан түзу жүйесінің жай-күйіне байланысты курстар арасында 21 күндік үзіліспен вена ішіне 3-5 минут бойы енгізеді.

Жоғары дозалар: Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратын өкпе обырын емдеу үшін монотерапия түрінде тағайындағанда төмендегі сызба ұсынылады:

Ұсақ жасушалы өкпе обыры (бұрын емделмеген): емдеу курстары арасында 3 апталық үзіліспен емдеу курсының 1-күні 120 мг/м^2 .

Ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (тегіс жасушалы, ірі жасушалы және аденокарцинома, бұрын емделмеген): 135 мг/м^2 ; емдеу курстары арасында 3 апталық үзіліспен емдеу курсының 1, 2, 3 күндері. Препаратты 3-5 минут ұзақтықпен болюстік инъекциялау түрінде немесе 30 минутқа дейінгі ұзақтықпен инфузия түрінде вена ішіне енгізу керек. Егер бұрын жүргізілген химиотерапия немесе сәулемен емдеу салдарынан сүйек кемігі функциясы бәсеңдеуінің айқын белгілері бар болса; жас шамасының өзгерістері немесе сүйек кемігіне неопластикалық инфильтрация салдарынан пациенттерге барынша төмен дозалар (стандартты емдеу кезінде $60—75 \text{ мг/м}^2$ және жоғары дозалармен емдеген кезде $105—120 \text{ мг/м}^2$) ұсынылады. Емдеу курсына есептелген жиынтық доза кейінгі 2-3 күнге бөлінуі мүмкін.

Басқа ісікке қарсы препараттармен біріктірілген химиотерапия құрамында қолданғанда Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратының дозасын тиісті түрде төмендету керек. Эпирубицин-Келун-Казфарм негізінен гепатобилиарлық жүйе арқылы шығарылатындықтан, бауыр функциясы бұзылған науқастарды емдеген кезде жалпы уытты әсер етуді болдырмау үшін Эпирубицин-Келун-Казфарм дозасын төмендету керек.

Бауыр функциясының орташа бұзылуында (билирубин мөлшері $1,4—3 \text{ мг/100 мл}$ болғанда) дозаны 50%-ға төмендету керек, ал бауыр функциясының айқын бұзылуында (билирубин мөлшері $>3 \text{ мг/100 мл}$ болғанда) Эпирубицин-Келун-Казфарм дозасы 75%-ға төмендетілуі тиіс.

Бүйрек функциясының орташа бұзылуы бар пациенттерге дозаны төмендету қажет емес, себебі бүйрек арқылы препараттың тек шектеулі мөлшері шығарылады.

Эпирубицин-Келун-Казфарм қуықтың папиллярлық ісіктерін, *in situ* карциномасын емдеген кезде интравезикальді тағайындалуы мүмкін. Бұл препаратты қуықтың жақтауына өтетін инвазиялық ісіктерді емдеу үшін

пайдалануға болмайды. Бұл жағдайларда жүйелік емдеу немесе хирургия дұрыс.

Эпирубицин-Келун-Казфарм беткей ісіктерінде трансуретралық резекциялаудан кейін қайталану профилактикасы үшін қуық ішіне сәтті қолданылады. Түрлі емдеу сызбалары пайдаланылуы мүмкін. Олардың кейбірі жалпы нұсқаулық ретінде төменде ұсынылады. *Емдік мақсатта:* 50 мг/50мл дозада (физиологиялық ерітіндімен немесе стерильді дистилляцияланған сумен сұйылтылғаннан кейін) аптасына 1 рет 8 сағат бойы несеп катеторы арқылы Эпирубицин-Келун-Казфарм инстилляциясы. Жергілікті уыттану жағдайында (химиялық цистит дамығанда) дозаны 30 мг/50 мл дейін азайту ұсынылады.

In situ обырында: пациенттің жекелей көтерімділігіне байланысты доза 80 мг/50 мл дейін арттырылуы мүмкін.

Профилактикалық мақсатта: әдетте Эпирубицин-Келун-Казфарм инстилляцияларын 4 апта бойы аптасына 1 рет 50 мг/50 мл дозада, кейін осы дозаны айына 1 рет 11 ай бойы тағайындайды. Ерітінді қуықта 1 сағат бойы ұсталуы тиіс. Препараттың пациенттің несепімен шамадан тыс сұйылтылуын болдырмау үшін оған емшараға дейін 12 сағат бойы ешқандай сұйықтық қабылдамауы тиістігін ескертіп қою керек. Емшара жүргізген кезде пациент ауық-ауық бұрылуы тиіс; пациентке емшара аяқталғаннан кейін ғана қуықты босатуға болатынын ескертіп қою керек.

Инфузиялық ерітінділерді дайындау үшін венаішілік инфузияларға арналған 0,9% (M/V) натрий хлорлы ерітіндісін; венаішілік инфузияларға арналған 5% (M/V) глюкоза ерітіндісін; немесе венаішілік инфузияларға арналған натрий хлориді мен глюкоза ерітінділерінің қоспасын пайдалану ұсынылады.

Осы заттың уыттылығын ескере отырып, мына ұсынымдар әзірленді:

- қызметкерлер препаратты дұрыс қолдану техникасын меңгеруге оқытылуы тиіс;

- жүкті қызметкерлер препаратпен жұмыс істеуге жіберілмейді;

- эпирубицинмен жұмыс істеген кезде қызметкерлер өкілі қорғағыш арнайы киім: химиялық көзілдірік, жұмыс халаттары, бір реттік бетперделер мен қолғаптар киюі тиіс;

- препаратты қолданғанда немесе жинастырғанда пайдаланылған барлық заттар қауіпті қалдықтарды сақтауға арналған қапшыққа салынуы тиіс және жоғары температурада өртелуі тиіс;

Препарат теріге немесе көзге кездейсоқ түсіп кеткен жағдайда ластануды мол сумен немесе сабындап сумен не болмаса бикарбонат натрий ерітіндісімен дереу шаю және дәрігерге қаралу керек;

Төгілген материалды натрий гипохлоридінің сұйылтылған ерітіндісімен (құрамында 1% қолжетімді хлорид бар) өңдеу керек, содан соң сумен шайып тастау керек.

Тазалаған кезде пайдаланылған барлық материалдар жоғарыда көрсетілгендей утилизациялауға жатады.

Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз әсерлер жиілігі мынадай түрде анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 < 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000 < 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10\ 000 \leq 1/1\ 000$ дейін), өте сирек ($\leq 1/10\ 000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

- лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия (лейкопения шегіне препаратты енгізгеннен кейін 10-14 күннен кейін жетеді, қан көрінісі дозаны енгізгеннен кейін 21-ші күнге қарай қалпына келеді)
- жедел жүрекшелік және қарыншалық аритмиялар (препаратты енгізген кезде және енгізгеннен кейін алғашқы сағаттар ішінде)
- уытты миокардит, тахикардия, жүрек жеткіліксіздігі, перикардит, сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының симптомсыз түсіп кетуі
- іркілісті жүрек жеткіліксіздігі (препарат дозасына және миокард жасушаларының зақымдалуына тәуелді жинақталу әсерінен болатын, енгізгеннен кейін бірнеше апта немесе айлар бойы байқалады)
- қайтымды толық алопеция (шаштың өсуінің қалпына келуі әдетте препаратты енгізуді тоқтатқаннан кейін 2-3 айдан соң басталады)
- жүрек айнуы және құсу, стоматит, эзофагит, анорексия, диарея, "бауыр" трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы
- флебосклероз (ұсақ венаға препаратты енгізгенде немесе қайталап енгізу үшін бір ғана венаны пайдаланғанда)
- ауыр целлюлит, күлдіреуіктер және тіндер некрозы (инфузия барысында қоршаған тіндерге эпирубицин түсіп кеткенде)
- конъюнктивит, кератит
- мукозит
- гипертермия
- аменорея
- инфекциялар
- анафилаксия
- сусыздану
- флебит, тромбофлебит, шок
- ауыз қуысының шырышты қабығының гиперпигментациясы, ауыру немесе қыжыл, эрозия, түзілген ойық жаралар, қан кету
- эритема, терінің қызаруы, тері мен тырнақтың гиперпигментациясы, жарыққа сезімталдық, теріге түсетін сәулеленуге аса жоғары сезімталдық (қабыну реакциясы), аллергиялық бөртпе
- енгізгеннен кейін 1 немесе 2 күн бойы несептің қызыл түске боялуы
- ысыну, қалтырау, жайсыздық сезімі, жалпы әлсіздік

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- эпирубицинге немесе препараттың басқа компоненттеріне, сондай-ақ басқа да антрациклиндерге немесе антрацендиондарға жоғары сезімталдық
- ауыр жүрек жеткіліксіздігі
- ауыр аритмия, жуырда бастан өткерген миокард инфарктісі

- бауыр жеткіліксіздігі
- миелосупрессия
- доксорубиннің және даунорубиннің ең жоғары дозаларымен бұрын жүргізілген ем
- қуық жақтауына пенетрацияланған инвазиялық ісіктерде, несеп шығару жолының инфекцияларында, қуықтың қабынуында, гематурияда: қуыққа енгізуге болмайды
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер
- жүктілік және лактация кезеңі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Эпирубицин-Келун-Казфарм препараты басқа ісікке қарсы дәрілердің уыттылығын, әсіресе, миелоуыттылығын және асқазан-ішек жолына уытты әсерін күшейтуі мүмкін. Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратын басқа әлеуетті кардиоуытты препараттармен біріктірілген ем құрамында қолданғанда, сондай-ақ оны басқа да кардиобелсенді препараттармен (мысалы, кальций өзекшелерінің блокаторлары) бір мезгілде пайдаланғанда бүкіл ем жүргізу кезеңі бойына жүрек қызметіне мониторинг жүргізу қажет. Циметидин эпирубициннің жартылай шығарылу уақытын артырады, осыған орай, эпирубицинмен ем жүргізген кезде оны қолдануды тоқтату керек.

Эпирубициннің гидролизденуін болдырмау үшін препаратты сілтілік ерітінділермен араластыруға болмайды. Эпирубицинді химиялық үйлесімсіздігі салдарынан гепарин ерітінділерімен араластыруға болмайды, олар белгілі бір арақатынаста дәрілік препараттарды араластырған жағдайда шөгінді туғызуы мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратын ісікке қарсы және цитоуытты ем жүргізуден тәжірибесі бар тәжірибелі дәрігердің бақылауымен ғана қолдану керек. Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратымен емдеген кезде, әсіресе, жоғары дозаларды тағайындағанда дәрігердің миелосупрессиямен байланысты ықтималды клиникалық асқынулар туындаған жағдайда пациенттерге шұғыл көмек көрсету үшін аппаратурасы болуы тиіс. Емдеуді бастар алдында жүрек функциясын зерттеуді және түрлі зертханалық көрсеткіштерді бағалауды қамтитын пациентке мұқият тексеру жүргізу қажет. Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратымен әрбір емдеу курсы жүргізген кезде пациенттердің жай-күйін жіті бақылап отыру қажет. Әр курсты бастар алдында және емдеу барысында эритроциттер, лейкоциттер, нейтрофилдер мен тромбоциттер мөлшерін анықтау қажет. Лейкопения және нейтропения, әдетте, уақытша сипатқа ие және жоғары және стандартты дозаны тағайындағанда туындайды. Барынша терең лейкопения және нейтропения емдеуді бастағаннан кейін 10-14 күннен соң байқалады, лейкоциттер мен нейтрофилдер санын қалпына келтіру әдетте емді бастағаннан кейін 21-ші күнге қарай жүреді.

Барынша ауыр лейкопения және нейтропения жоғары дозаларды тағайындағанда туындайды. Тромбоцитопения (<100000 тромбоциттер/ мм^3) Эпирубицин-Келун-Казфарм жоғары дозаларын қабылдағандар арасында да пациенттердің тек елеусіз бөлігінде байқалады. Емдеуді бастар алдында және мүмкіндігінше емдеу барысында бауыр функциясын бағалап алу керек (қан сарысуындағы трансаминазалар, сілтілік фосфатаза, билирубин деңгейлері). Жоғары және стандартты дозалармен емдегендегідей, $900\text{—}1000 \text{ мг/м}^2$ құрайтын жиынтық доза айрықша сақ болумен жоғарылауы мүмкін, себебі бұл деңгейден жоғары қайтымсыз іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің даму қаупі көп есеге артады. Объективті деректер көрсетілген деңгейден төмен кезде кардиоуыттылық сирек байқалады. Дегенмен, ем жүргізген кезде антрациклиндерге тән жүрек жеткіліксіздігінің даму қаупін төмендету үшін жүрек функциясын мұқият бақылап отыру керек. Жүрек жеткіліксіздігі Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратымен емдеуді аяқтағаннан кейін бірнеше аптадан соң дамуы мүмкін, сонымен қатар, мұндай жеткіліксіздікті емдеу әрекеті сәтсіз аяқталуы мүмкін. Кардиоуыттылықтың зор қаупі Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратымен емдеумен бір мезгілде бұрын медиастинальді аумаққа сәулемен емдеу жүргізілген пациенттер үшін жоғары болуы мүмкін. Жекелеген пациенттерге тағайындалатын Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратының жиынтық дозасын анықтаған кезде зор кардиоуытты әсері бар басқа дәрілермен кез келген қатар жүретін ем тағайындауды есепке алу керек. Емдеу курсы бастар алдында және емдеу барысында ЭКГ тексеру жүргізу ұсынылады. ЭКГ уақытша өзгеруі, мысалы, Т тісшесінің жайпақтануы немесе инверсиясы, S-T сегментінің төмендеуі немесе аритмияның пайда болуы Эпирубицином-Келун-Казфарм препаратымен емдеуді уақытша тоқтатуға көрсетілім болып табылмайды. Антрациклиндер туғызған кардиомиопатия QRS вольтажының тұрақты төмендеуімен, систолалық аралықтың ұзаруымен (қан лықсуының алдындағы кезең/сол жақ қарыншадан қан лықсуының кезеңі) және лықсыту фракциясының төмендеуімен білінеді, бұл препараттың кардиоуытты әсерінің белгісі болуы мүмкін. Эпирубицин-Келун-Казфарм қабылдайтын пациенттерде кардиомониторинг жүргізу маңызы зор, себебі жүрек функциясын инвазиялық емес әдістермен - ЭКГ, ЭхоКГ және қажет болғанда радионуклидтік ангиокардиографияның көмегімен лықсыту фракциясын өлшеу арқылы бақылауға мүмкіндік береді.

Басқа цитоуытты дәрілер сияқты эпирубицин ісіктік жасушалардың тез лизисі нәтижесінде туындайтын гиперурикемияны туындатуы мүмкін. Қандағы несеп қышқылының деңгейін жіті бақылап отыру керек, гиперурикемия туындаған жағдайда дәрі-дәрмекпен бұл жай-күйді емдеу керек. Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратын қолданғаннан кейін 1-2 күн бойы несеп қызыл түске боялуы мүмкін.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Эпирубицин-Келун-Казфарм препаратын қолдану көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді, алайда патология ерекшелігін және жағымсыз әсерлердің ауырлығын ескере отырып, препаратты медицина қызметкерінің қатаң бақылауымен стационарлық жағдайда ғана қолдануға болады.

Артық дозалануы

Симптомдары: шырышты қабықтың қабынуы, лейкопения, тромбоцитопения сияқты уытты әсерлерінің күшеюі

Емі: сүйек кемігін функциясының айқын бәсеңдеуі бар науқастарды ауруханаға жатқызады, антибиотикпен ем жүргізеді және гранулоцитарлы массаны құяды, сондай-ақ шырышты қабықтың қабынуын симптоматикалық емдеу.

Шығарылу түрі және қаптамасы

5 мл (10 мг/5 мл доза үшін) концентраттан көк түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпағымен алюминий қалпақшаның көмегімен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыларға құйылған. 1 құтыдан (10 мг/5 мл доза үшін) медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

+2-ден +8 °C-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек! Мұздатып қатыруға болмайды!

Сақтаған кезде дәрілік препарат гель тәрізді консистенцияға айналуы мүмкін. Мұндай жағдайда қолданар алдында препаратты гель тәрізді консистенция жоғалғанға дейін 2-4 сағат бойы 15-25 °C температурада ұстау қажет!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/қаптаушы

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы.

Тіркеу куәлігінің иесі:

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнімнің (тауардың) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы:

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru