

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### ЕПІРУБІЦИН-ВІСТА, розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл (Епірубіцин)

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

##### **Рак молочної залози.**

Рак молочної залози складає 23,1 % від усіх злоякісних новоутворень у жінок, посідає перше місце за кількістю смертей (20,2 %) серед онкологічних захворювань у жінок. За даними Національного канцер-реєстру, кількість випадків раку молочної залози в Україні у 2017 р. склало 14 514, у тому числі 112 випадків - у чоловіків, захворюваність 40,3 випадки на 100тис. населення.

##### **Рак яєчників.**

Рак яєчників є одним з найбільш поширених захворювань онкологічної природи і в світовій статистиці посідає третє місце. За даними літератури, карцинома яєчників становить 6-8% з числа всіх онкологічних захворювань і 20-25% серед злоякісних пухлин жіночих статевих органів, причому рак яєчників становить близько 80% всіх пухлин придатків.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України в 2017 році було виявлено 3383 випадків захворювання ,захворюваність 9,4 випадків на 100 тис. населення.

##### **Рак шлунка.**

Рак шлунка складає 10% від усіх захворювань на рак у світі. Рак шлунка по захворюваності та смертності займає друге місце після раку легень. За статистикою чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Найбільше число захворювань раком шлунка припадає на 60-й – 70-й рік життя.

В 2017 році загальна кількість випадків захворювання в Україні склала 7669, з них 4647 у чоловіків, 3022 у жінок, захворюваність 21,3 випадки на 100 тис. населення.

##### **Рак легенів.**

Рак легенів відноситься до надзвичайно важливих медико-соціальних проблем, оскільки є основною причиною онкологічної летальності у чоловіків, а у жінок дане захворювання поступається лише раку молочної залози. Розвиток раку легенів пов'язаний з палінням у 90% хворих чоловіків і у 80% хворих жінок. В структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловічого населення в Україні рак легенів посідає перше місце. Щорічно в Україні реєструється більше 17 тисяч нових випадків захворювання на рак легенів.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України в 2017 році було виявлено 13031 випадків захворювання на рак легенів , з них 10 417 у чоловіків, 2596 у жінок, захворюваність 36,2 випадків на 100 тис. населення.

##### **Колоректальний рак.**

Частота випадків раку прямої кишки в Європі становить 35 % усіх випадків колоректального раку, тобто 15-25 хворих на 100 тис. населення на рік. Смертність внаслідок цієї патології становить 4-10 випадків на 100 тис. на рік. Злоякісні новоутворення товстої кишки посідають четверте місце в структурі загальної онкологічної захворюваності серед жінок та п'яте серед чоловіків в Україні. КРР в структурі жіночої онкологічної смертності займає друге місце та четверте місце в структурі чоловічої смертності.

За даними Національного канцер-реєстру України у 2016 році виявлено 8786 первинних пацієнтів з раком ободової кишки та 7410 пацієнтів з раком прямої кишки. Захворюваність на рак ободової кишки в Україні становила 24,3 випадків на 100 тис. населення, смертність – 13,4 випадків на 100 тис. населення. Захворюваність на рак прямої кишки в Україні становила 20,5 випадків на 100 тис. населення, смертність – 11,7 випадків на 100 тис. населення.

#### **Злоякісні лімфоми.**

За даними Національного канцер-реєстру України в 2017 р. загальна кількість випадків захворювання на Неходжкінські лімфоми (НХЛ) склав 2293 хворих, захворюваність 6,4 випадків на 100 тис. населення.

Основні фактори ризику розвитку лімфом: більшість випадків НХЛ діагностується у людей старше 60 років; вроджений імунodefіцит та набутий імунodefіцит, викликаний в тому числі застосуванням імуносупресивних препаратів з приводу пересадки органів, цитостатичних препаратів при лікуванні злоякісних захворювань; ожиріння, ВІЛ; Епштейна-Барра; лімфома Ходжкіна в анамнезі; іонізуюче опромінення; тривалий контакт з бензолом, гербицидами та інсектицидами; тютюнопаління

#### **Лейкемії.**

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2017 році в Україні зареєстровано 3048 випадків лейкемії. Показник захворюваності на лейкемію склав 6,4 випадків на 100 тис. населення.

Гострий лімфобластний лейкоз є найбільш частим видом раку у дітей і другою причиною смертності у дітей віком до 15 років. Другий пік захворюваності припадає на вік старше 45 років.

Фактори ризику: старший вік, контакт з канцерогенним хімічними або фізичними речовинами, спадкова схильність, ослаблений імунітет, вплив радіації.

Лікування: протипухлинні препарати, променева терапія.

#### **Поверхневий рак сечового міхура (перехідноклітинний рак, карцинома in situ) та для профілактики рецидивів після трансуретральної резекції.**

Рак сечового міхура - четвертий за поширеністю рак у чоловіків і менш поширений у жінок; ставлення чоловіків до жінок становить 3:1. Рак сечового міхура частіше діагностують у білих, ніж серед афроамериканців, і захворюваність його збільшується з віком.

Поверхневий рак сечового міхура в порівнянні з інвазивним раком рідко призводить до смерті.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2017 році в Україні зареєстровано 4270 випадків раку сечового міхура. Показник захворюваності на рак сечового міхура склав 11,9 випадків на 100 тис. населення.

### **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

#### **Рак молочної залози.**

Клінічне дослідження, в якому приймало участь 417 хворих на дисемінований рак молочної залози показало, що збільшення тривалості лікування комбінаціями з включенням епірубцину призводить до подовження часу до прогресування. Режим лікування епірубцином у дозі 100 мг/м<sup>2</sup> підвищує частоту об'єктивних ефектів. Повторне призначення

4 курсів лікування епірубцином у дозі 100 мг/м<sup>2</sup> при прогресуванні захворювання забезпечує таку ж загальну виживаність, як і більш тривалі режими.

Epirubicin-Based Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer Patients: Role of Dose-Intensity and Duration of Treatment. J. Clin. Oncol. 2000, 18: 3115-3124.

#### **Рак яєчників.**

Ефективність епірубцину доведена в дослідженні Bolis G. et al., в якому порівнювали комбінацію карбоплатину та епірубцину та самостійне застосування карбоплатину в 190 пацієнтів з раком яєчника. Об'єктивна відповідь пухлини при лікуванні комбінацією 36 % проти 31,8 карбоплатину, а безрецидивний інтервал більший при лікуванні комбінацією (20 проти 16).

#### **Рак шлунка.**

Дані метааналізу MacKenzie та інші (2010) щодо частоти застосування різних схем хіміотерапії раку шлунку в провінції Онтаріо (Канада) доводять, що найбільш поширеною схемою залишається схема з трьох препаратів - епірубцину, цисплатина, 5-фторурацил. Найбільш вагомі мета аналізи проведені групами Cochrane та Ontario в 2010-2011 роках. Системна терапія поширеного раку шлунку (група Ontario).

Заключення: паліативна хіміотерапія продовжує життя хворих на 3-6 місяців. Епірубцин, оксалаплатин добра альтернатива до схеми епірубцину, дисплатина, 5-фторурацил.

#### **Рак легенів.**

Пацієнти з ранніми стадіями раку легенів в основному отримують хірургічне лікування, іноді ад'ювантну хіміотерапію, а на більш пізній стадії захворювання отримують комбіновану хіміопроменеву терапію або лише хіміотерапію.

Хіміотерапія проводиться хворим з III або IV стадією НДКРЛ і задовільним загальним станом здоров'я (за шкалою ECOG 0, 1 або за Карновським 80-100 балів).

Altinbas et al. (2004) показали, що додавання низькомолекулярних гепаринів до хіміотерапії з циклофосфамідом + епірубцином + вінкрестиним, поліпшило загальну виживаність, виживаність без прогресування та рівень відповіді пухлини відповіді.

Altinbas et al. (2004) провели РКД, яке надавало докази низької середньої якості, де пацієнти були рандомізовані для отримання хіміотерапії, що складалася з циклофосфаміду + епірубцину + вінкрестину з або без низькомолекулярного гепарину. Незважаючи на те, що частота відповідей не розрізнялася між групами, пацієнти, які отримували гепарин, мали більшу тривалість життя і більшу безрецидивну виживаність, ніж пацієнти, які не отримували гепарин. У цьому дослідженні не було пов'язаних з лікуванням смертей.

Artal-Cortes et al. (2004) провели РКД низької помірної методологічної якості, що порівнювало пацієнтів, які отримували високі дози епірубцину + цисплатину, з пацієнтами, які отримували цисплатин + етопозид, і не виявили ніяких відмінностей між групами у виживаності, часу до прогресування, відповіді, фебрильній нейтропенії, рівні гемоглобіну і тромбоцитів.

#### **Злоякісні лімфоми.**

100 пацієнтів із нелікованою лімфомаю Ходжкіна були включені в перспективне рандомізоване дослідження в Південному та Західному Уельсі, призначене для оцінки антрацикліну - епірубцину. Хворі з гістологією низького ступеня та прогресуючим захворюванням рандомізовано отримували схему - епірубцин, вінкрестин та преднізолон (EVP), або схему - циклофосфамід, вінкрестин та преднізолон (CVP). Коефіцієнт відповіді склав 81% у пацієнтів, які отримували EVP, із повною швидкістю ремісії склав 52%, був

аналогічний швидкості відповіді 88% та повної швидкості ремісії 58% у пацієнтів, які отримували CVR. Не спостерігалось різниці у виживаності між двома групами.

Пацієнти з лімфомою високого ступеня були рандомізовані, щоб отримувати лікування за схемою: циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізолон (СНОР), або схемою: циклофосфамід, епірубіцин, вінкрисдин та преднізолон (СЕОР). Частота відповідей становила 71% для схеми СНОР та 84% для схеми СЕОР. Повний показник ремісії становив 46% для схеми СНОР та 61% для схеми СЕОР.

Дослідження показали, що епірубіцин є ефективним засобом при застосуванні в комбінованій хіміотерапії як лімфоми низького ступеня, так і високого ступеня з меншою токсичністю, ніж доксорубіцин.

### **Лейкемії.**

Високоєфективними при лікуванні хронічного лімфолейкозу виявилися комбінації флударабіну з мітоксантроном (М) (77% ремісій, з них 20% - повних ремісій), епірубіцином (92% ремісій, 40% - повних ремісій).

У рандомізованому дослідженні було проведено порівняння відносної ефективності епірубіцину та доксорубіцину як частини індукційної хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії у дорослих пацієнтів. 79 раніше нелікованих дорослих пацієнтів були поділені на дві групи, група А – 39 пацієнтів приймали доксорубіцин, група Б – 40 пацієнтів приймали епірубіцин у складі індукційної терапії. Дослідження показало, що епірубіцин настільки ж ефективний, як доксорубіцин, щодо рівня повної ремісії (80% проти 78,3%) та частоти рецидивів (57,1% проти 51,7%). П'ятирічна загальна виживаність (30% проти 30%) та виживаність без рецидиву (40% проти 39%) при середньому спостереженні 68 місяців. У дослідженні виявлено, що епірубіцин виявляється настільки ж ефективним, як доксорубіцин, як частина індукційної терапії для гострої лімфобластної лейкемії у дорослих.

### **Поверхневий рак сечового міхура (перехідноклітинний рак, карцинома in situ) та для профілактики рецидивів після трансуретральної резекції.**

Мітоміцин С, епірубіцин та доксорубіцин довели в дослідженнях ефективність (рівень доказовості 1a). Ефективність епірубіцину доведена в ряді досліджень. Був проведений метааналіз опублікованих результатів рандомізованих клінічних випробувань, які порівнювали самостійну початкову трансуретральну резекцію (TUR) та TUR з 1 негайною інстиляцією хіміотерапевтичного препарату. Дослідження включало 7 рандомізованих досліджень з рецидивуючим раком у 1476 хворих. На підставі медіанного спостереження тривалістю 3,4 років і максимум 14,5 років 267 з 728 пацієнтів (36,7%) отримували 1 післяопераційну інстиляцію епірубіцину, мітоміцину С, тіотепу або (2'R)-4'-O-тетрагідропіраніл-доксорубіцину (піраубіцин) мали рецидив у порівнянні з 362 із 748 пацієнтів (48,4%) з самостійним ТУН, зменшенням у 39% випадків рецидиву хіміотерапії (ОР 0,61, р <0,0001). Після 1 інстиляції 65,2% пацієнтів з множинними пухлинами мали рецидив у порівнянні з 35,8% пацієнтів з одиничними пухлинами, що свідчило, що лише 1 інстиляція є недостатньою терапією для пацієнтів з кількома пухлинами. Одна негайна внутрішньоміхурова інстиляція хіміотерапії значно знижувала ризик рецидиву після ТУР у пацієнтів з однорідним і множинним раком сечового міхура стадії ТА Т1.

В багатоцентровому проспективному рандомізованому дослідженні приймали участь 250 пацієнтів з первинним раком сечового міхура Т1 G2-G3 після ТУР. 62% пацієнтів отримували інстиляцію комбінацією епірубіцину та інтерферону-альфа 2b, а 73% - інстиляцію BCG (р = 0,065). Через 24 місяці спостерігалась значна різниця на користь

пацієнтів із VCG ( $p = 0,012$ ) щодо рецидивів, хоча не було різниці щодо прогресії процесу. Для профілактики рецидивів інстиляція VCG була більш ефективною, ніж комбінація, але не було ніяких відмінностей щодо прогресії та побічних ефектів між двома групами.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутня інформація щодо впливу епірубіцину на фертильність.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попередження
Гіперчутливість (алергічні реакції)	Були повідомлення про анафілактичні/анафілактоїдні реакції із шоком або без нього, включаючи шкірні висипи, свербіж, лихоманку, озноб. З боку шкіри та підшкірних тканин дуже часто спостерігалася алопеція (випадіння волосся), зазвичай оборотна (у 60-90% пацієнтів), припинення росту бороди у чоловіків, токсичність для шкіри, також часто спостерігалися висипи, свербіж, пігментація нігтів, гіперпігментація шкіри, кропив'янка, підвищена чутливість шкіри до світла.	У разі виникнення алергічних реакцій слід повідомити свого лікаря. Препарат протипоказаний при підвищеній чутливості до епірубіцину, інших антрациклінів та антрацендіонів або до допоміжних речовин препарату
Гематологічна токсичність (порушення кровотворення)	Як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів, лікування епірубіцином може спричиняти мієлосупресію (порушення кровотворення). Перед початком і в ході кожного курсу терапії необхідно визначати кількість еритроцитів, лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є головними проявами гематологічної	Перед початком лікування епірубіцином пацієнти мають одужати від проявів гострих токсичних явищ (таких як стоматити, мукозити, нейтропенія, тромбоцитопенія та генералізовані інфекційні захворювання) внаслідок попередньої хіміотерапії. Перед початком і в ході терапії необхідно контролювати кількість еритроцитів, лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. У разі необхідності коригувати дозу препарату, призупиняти застосування.

	токсичності та найпоширенішими явищами дозолімітуючої токсичності епірубіцину.	Епірубіцин протипоказан при порушенні функції кісткового мозку внаслідок раніше проведених курсів лікування із застосуванням інших протипухлинних засобів або радіотерапії.
Кардіотоксичність(порушення функції серця)	Лікування антрациклінами асоційоване із ризиком кардіотоксичності, що може проявлятися у вигляді ранніх (гострих) та пізніх (відстрочених) проявів. Повідомлялося про кардіотоксичні ефекти епірубіцин (зміни ЕКГ, тахікардія, аритмія, кардіоміопатія), застійна серцева недостатність (з такими проявами, як диспное, набряки, збільшення печінки, асцит, набряк легень, плевральний випіт, ритм галопу), шлуночкова тахікардія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, блокада пучка Гіса.	Препарат протипоказан при наявності кардіологічних захворювань в анамнезі. При лікуванні епірубіцином перед початком і в ході терапії необхідно контролювати функцію серця. У разі необхідності коригувати дозу препарату, призупиняти застосування.
Гепатотоксичність (порушення функції печінки)	Епірубіцин виводиться переважно печінкою. У пацієнтів зі зниженою функцією печінки можливе зростання його загальної токсичності.	До початку і за можливості в процесі терапії епірубіцином рекомендується проводити функціональні печінкові тести (визначати рівні АЛТ, АСТ, лужної фосфатази і сироваткового загального білірубину). Пацієнтам з серйозними ураженнями печінки не слід призначати епірубіцин. Дози для пацієнтів з порушеннями функцій печінки необхідно знижувати залежно від рівня білірубину в сироватці крові.
Вторинний лейкоз (захворювання кісткового мозку з порушенням	У пацієнтів, що отримували терапію антрациклінами, в тому числі епірубіцином, зареєстровані випадки	Спостереження за пацієнтом після лікування.

<p>кровотворення)</p>	<p>розвитку вторинного лейкозу. Вторинний лейкоз спостерігається частіше, коли такі препарати призначають у поєднанні з ДНК-пошкоджуючими протипухлинними препаратами, променевою терапією, у разі попереднього інтенсивного лікування цитотоксичними препаратами або високими дозами антрациклінів. Такі лейкози можуть мати латентний період від 1 до 3 років.</p>	
<p>Лізис пухлини (тяжке порушення обміну речовин, пов'язане з розпадом пухлини)</p>	<p>При лікуванні цитотоксичними препаратами, зокрема епірубцином, може розвинутися гіперурикемія внаслідок значного катаболізму пуринів, що супроводжується швидким лізисом клітин пухлини (синдром лізису пухлини).</p>	<p>Після початку лікування необхідно контролювати рівень сечової кислоти, калію, фосфату кальцію та креатиніну в крові. Для запобігання розвитку гіперурикемії та мінімізації можливих ускладнень синдрому лізису пухлини рекомендується проведення гідратації, алкалізація сечі та профілактичне застосування алопуринолу.</p>
<p>Тромбоемболія (гостра закупорка кровоносного суду тромбом)</p>	<p>При лікуванні цитотоксичними препаратами, зокрема епірубцином, повідомляти про випадки тромбофлебіту та тромбоемболічного синдрому, в тому числі емболії судин легень (в деяких випадках летальної).</p>	<p>Лікар повинен проводити необхідне обстеження пацієнта під час застосування епірубцину.</p>
<p>Взаємодія з циметидином</p>	<p>При введенні епірубцину в дозі 100 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні після терапії циметидином у дозі 400 мг 2 рази на добу було відзначено 50 % збільшення концентрації в плазмі крові епірубцину і 41 % збільшення концентрації в плазмі крові</p>	<p>Під час лікування епірубцином слід припинити застосування циметидину.</p>

	епірубіцинолу. У зв'язку з підвищенням концентрації епірубіцину у плазмі крові можливе підвищення токсичності препарату.	
Застосування після лікування максимальною кумулятивною дозою інших антрациклінів (наприклад доксорубіцину або даунорубіцину)	Лікування антрациклінами асоційоване із ризиком кардіотоксичності, що може проявлятися у вигляді ранніх (гострих) та пізніх (відстрочених) проявів.	Препарат протипоказан хворим, які отримували раніше максимальні кумулятивні дози інших антрациклінів (наприклад доксорубіцин або даунорубіцин)
Інфекції	Як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів, лікування епірубіцином може спричинити мієлосупресію (порушення кровотворення), результатом якої може бути розвиток інфекційних захворювань. Введення живих або живих атенуйованих вакцин пацієнтам зі зниженим імунітетом внаслідок хіміотерапії, зокрема епірубіцином, може спричинити розвиток тяжких або летальних інфекцій.	Перед початком і в ході терапії необхідно контролювати кількість еритроцитів, лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. У разі необхідності коригувати дозу препарату, призупиняти застосування. Пацієнтам, які отримують епірубіцин, слід уникати вакцинації живими вакцинами.
Некроз сечового міхура	Внутрішньоміхурове введення епірубіцину може спричинити появу симптомів хімічного циститу, проявами якого може бути утруднення сечовипускання, збільшення або зменшення кількості сечі, дискомфорт у ділянці сечового міхура, некроз стінки сечового міхура, а також спазм сечового міхура.	Лікарю необхідно особливу увагу звертати на проблеми катетеризації (наприклад, у разі обструкції уретри при масивних інтравезикальних пухлинах).
Виразка шлунку та 12-палої кишки	Повідомлялося про часте виникнення ерозій та виразок шлунково-кишкового тракту при застосуванні препарату.	Пацієнту необхідно повідомити лікаря при появі будь-яких проявах порушень з боку шлунково-кишкового тракту.



<p>Медичні помилки</p>	<p>Введення препарату в вени невеликого діаметра або повторне введення в одну і ту ж саму вену може спричинити склероз вени. Екстравазація епірубіцину під час внутрішньовенної ін'єкції може спричинити місцевий біль, серйозні ураження тканин (утворення пухирів, тяжке запалення підшкірної клітковини) та некроз.</p>	<p>Виконання рекомендацій щодо застосування препарату дасть змогу мінімізувати ризик появи флебіту/тромбофлебіту в місці ін'єкції. У разі появи ознак екстравазації під час внутрішньовенного введення епірубіцину ін'єкцію слід негайно припинити. Такий побічний ефект дії антрациклінів як екстравазація можна попередити або зменшити шляхом негайного застосування специфічного лікування, наприклад декстразоксану. Біль у місці введення можна зменшити шляхом охолодження шкіри та утримуванні холоду протягом 24 годин, гіалуронової кислоти і місцевої аплікації диметилсульфоксиду. Стан хворого слід контролювати і надалі, оскільки некроз тканин може розвиватися через декілька тижнів після випадку екстравазації. У разі необхідності слід отримати консультацію пластичного хірурга з приводу можливого висічення ураженої ділянки.</p>
------------------------	--	---

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Інтерстеціальне захворювання легень (запалення легень)	Дуже рідко були повідомлення про розвиток інтерстеціальної хвороби легень, причинно-наслідковий зв'язок не доведено оскільки пацієнти також отримували інші супутні засоби та променеви терапію.
Втрата слуху	Були поодинокі повідомлення про втрату слуху при застосуванні епірубіцину
Застосування при вагітності та в період годування груддю	Випробування з участю вагітних жінок не проводили. Дані експериментальних досліджень на тваринах свідчать, що епірубіцин може чинити тератогенний вплив на плід при застосуванні вагітними, особливо в першому триместрі вагітності. Пацієнток необхідно детально проінформувати про

	<p>потенційну шкоду для плода, а також доцільність проведення генетичної консультації у разі призначення препарату вагітним жінкам або настання вагітності протягом лікування епірубіцином.</p> <p>Внаслідок дії епірубіцину внутрішньоутробно у другому та/або третьому триместрі повідомлялося про спорадичні випадки тимчасової вентрикулярної гіпокінезії у плода та/або новонародженого, про тимчасове підвищення рівня серцевих ферментів та смерть плода внаслідок підозрюваного кардіотоксичного ефекту, індукованого антрациклінами (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно здійснювати моніторинг стану плода та/або новонародженого з метою оцінки кардіотоксичності та проводити відповідну діагностику згідно з місцевими стандартами лікування.</p> <p>Епірубіцин можна застосовувати протягом вагітності лише за умови, якщо потенційний ефект лікування перевищує можливі ризики для плода.</p>
<p>Застосування в пацієнтів зі збільшеним рівнем сироваткового креатиніну (&gt;5 мг/дл)</p>	<p>Оскільки ниркова екскреція епірубіцину незначна, зниження дози для пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок не потрібне. Проте корекція доз може бути необхідна для пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові &gt;5 мг/дл).</p>

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Вплив на фертильність</p>	<p>Точно невідомо, чи може епірубіцин несприятливо впливати на фертильність людини. Епірубіцин може спричинити пошкодження хромосом у сперматозоїдах людини. Зважаючи на можливість розвитку безпліддя внаслідок лікування епірубіцином, пацієнтам чоловічої статі, які бажають стати батьками у майбутньому, рекомендується вдатися до кріоконсервації сперми до початку терапії.</p> <p>Епірубіцин може спричинити аменорею або передчасне настання менопаузи у жінок, які знаходяться в періоді пременопаузи. Жінкам дітородного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час лікування та використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом як мінімум 6,5 місяців після останньої дози.</p> <p>Чоловікам, які проходять лікування епірубіцином, слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 3,5 місяців після прийому останньої дози.</p>

### VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 1: Гіперчутливість (алергічні реакції)****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної дії (гіперчутливості) при застосуванні ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 2: Гематологічна токсичність (порушення кровотворення)****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції (гематологічна токсичність (порушення кровотворення)) при застосуванні ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 3: Кардіотоксичність (порушення функції серця)****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної дії (кардіотоксичність (порушення функції серця)) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 4: Гепатотоксичність (порушення функції печінки)****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної дії (гепатотоксичність (порушення функції печінки)) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 5: Вториний лейкоз (захворювання кішкового мозку з порушенням кровотворення)****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної дії (вторинний лейкоз (захворювання кішкового мозку з порушенням кровотворення)) та забезпечити своєчасну

діагностику при застосуванні ЛЗ при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 6:** Лізис пухлини (тяжке порушення обміну речовин, пов'язане з розпадом пухлини)

**Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної дії (лізис пухлини (тяжке порушення обміну речовин, пов'язане з розпадом пухлини)) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 7:** Тромбоемболія (гостра закупорка кровоносного суду тромбом)

**Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної дії (тромбоемболія (гостра закупорка кровоносного суду тромбом)) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 8:** Взаємодія з циметидином

**Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної дії (Взаємодія з циметидином) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 9:** Застосування після лікування максимальною кумулятивною дозою інших антрациклінів (наприклад доксорубіцину або даунорубіцину)

**Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції (застосування після лікування максимальною кумулятивною дозою інших антрациклінів (наприклад доксорубіцину або даунорубіцину)) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Не передбачаються

#### **ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 10: Інфекції**

##### **Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції (інфекції) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

#### **ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 11: Некроз сечового міхура**

##### **Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції (некроз сечового міхура) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

#### **ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 12: Виразка шлунку та 12-палої кишки**

##### **Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції (виразка шлунку та 12-палої кишки) та забезпечити своєчасну діагностику при застосуванні ЛЗ при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

#### **ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 13: Медичні помилки**

##### **Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність медичних помилок при застосуванні препарату.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 14: Інтерстеціальне захворювання легень (запалення легень)****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції (інтерстеціальне захворювання легень (запалення легень)) при застосуванні ЛЗ.

Моніторинг літературних даних щодо даного ризику.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Не передбачаються

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 15: Втрата слуху****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції (втрата слуху) при застосуванні ЛЗ.

Моніторинг літературних даних щодо даного ризику.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Не передбачаються

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 16: Застосування при вагітності та в період годування груддю****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічних реакцій при застосуванні препарату при вагітності та в період годування груддю.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 17: Застосування в пацієнтів зі збільшеним рівнем сироваткового креатиніну (>5 мг/дл)****Заходи щодо мінімізації ризику**

**Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність розвитку побічних реакцій при застосуванні препарату в пацієнтів зі збільшеним рівнем сироваткового креатиніну (>5 мг/дл).

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

**Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 18: Вплив на фертильність**

<b>Заходи щодо мінімізації ризику</b>
<b>Мета та обґрунтування:</b> Зменшити ймовірність впливу на фертильність застосування препарату. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.
<b>Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:</b> Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

#### VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

##### ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

##### ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

#### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	25.09.2019	-	Перший ПУР, змін не було.
1.1	13.02.2020	-	Під час процедури перереєстрації ЛЗ у зв'язку з коригуванням інструкції для медичного застосування ЛЗ відповідно до референтного лікарського засобу Pharmorubicin 2 mg/ml Solution for Injection or Infusion внесено зміни у відповідні частини та розділи ПУР, а саме: ЧАСТИНА I; ЧАСТИНА V; ЧАСТИНА VI; Додаток 2.
2.1	12.06.2024	Основні проблеми безпеки Важливі ідентифіковані ризики Гіперчутливість Гематологічна токсичність Кардіотоксичність Гепатотоксичність Вторинний лейкоз Лізис пухлини Тромбоемболія Взаємодія з циметидином Застосування після лікування максимальною кумулятивною дозою інших антрациклінів (наприклад доксорубіцину або даунорубіцину) Інфекції Некроз сечового міхура Виразка шлунку та 12-палої кишки	Змін у проблемах з безпеки не було.

		Медичні помилки Важливі потенційні ризики Інтерстеціальне захворювання легень Втрата слуху Застосування при вагітності та в період годування груддю Застосування в пацієнтів зі збільшеним рівнем сироваткового креатиніну (>5 мг/дл) Відсутня інформація Вплив на фертильність	
--	--	--	--