

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДОКСОРУБИЦИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ДОКСОРУБИЦИН

Международное непатентованное или группировочное наименование: доксорубицин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутриаириартериального, внутривенного и внутривузырного введения

Состав

Состав на 1 мл

Действующее вещество:

Доксорубицина гидрохлорид	2,0 мг
---------------------------	--------

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид	9,0 мг
---------------	--------

Хлороводородная кислота	до pH 2,5–4,0
-------------------------	---------------

Вода для инъекций	до 1 мл
-------------------	---------

Описание:

Прозрачный раствор красного цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; антрациклины и родственные соединения.

Код АТХ: L01DB01

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Доксорубицин – цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделенный из культуры *Streptomyces peucetius var. caesius*.

Цитотоксическое действие доксорубицина в отношении злокачественных клеток и его токсические эффекты на различные органы, вероятно, обусловлены интеркаляцией нуклеотидных оснований и способностью доксорубицина связываться с липидами

клеточной мембраны. Интеркаляция ингибирует репликацию нуклеотидов и активность ДНК- и РНК-полимераз. Взаимодействие доксорубицина с топоизомеразой II с образованием ДНК-расщепляемых комплексов считают важным механизмом цитотоксического действия доксорубицина.

Фармакокинетика

Распределение

После внутривенного введения доксорубицин демонстрирует многофазовое распределение: в течение первых пяти минут происходит быстрый захват доксорубицина тканями и снижение его концентрации в плазме крови (период полураспределения составляет около 12 мин); длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) связан с медленной элиминацией доксорубицина из тканей; терминальный период полувыведения составляет 20–48 ч.. Концентрируется в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Проникает через плацентарный барьер; выделяется с грудным молоком. Связь доксорубицина и его главного метаболита, доксорубинола, с белками плазмы составляет 74–76 % и не зависит от концентрации доксорубицина в плазме (до 1,1 мкг/мл). Объем распределения – 500–2900 л/м².

Доксорубицин не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Ферментативное восстановление в положении 7 и расщепление даунозаминового сахара приводит к образованию агликонов, что сопровождается также образованием свободных радикалов. Последние могут обуславливать кардиотоксические эффекты доксорубицина. Период полувыведения доксорубинола сходен с таковым доксорубицина. Соотношение между площадью под кривой «концентрация – время» (AUC) доксорубинола и AUC доксорубицина по сравнению с доксорубицином составляет 0,4–0,6.

Выведение

Клиренс доксорубицина осуществляется в основном путем метаболизма и экскреции с желчью. Примерно 40 % дозы выводится с желчью в течение 5 дней. Только 5–12 % доксорубицина и его метаболитов обнаруживается в моче за тот же период времени. В течение 7 дней в виде доксорубинола с мочой выводится менее 3 % дозы.

Системный клиренс доксорубицина значительно снижается у женщин с ожирением, масса тела которых составляет более 130 % от оптимальной.

Фармакокинетика в особых группах

Дети

Клиренс доксорубицина у детей старше 2 лет превышает таковой у взрослых. Клиренс у детей младше 2 лет приближается к значениям клиренса у взрослых.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

Пол

Средний клиренс доксорубина у мужчин значительно выше, чем у женщин. Однако терминальный период полувыведения доксорубина у мужчин более длительный по сравнению с женщинами (54 и 35 ч соответственно).

Раса

Влияние расы на фармакокинетику доксорубина не изучалось.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени клиренс доксорубина и доксорубинола снижается.

Нарушение функции почек

Влияние функции почек на фармакокинетику доксорубина не изучалось.

Показания к применению

Острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, остеогенная саркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей, нейробластома, рабдомиосаркома, опухоль Вильмса, рак молочной железы, рак шейки матки, саркома матки, рак эндометрия, рак яичников, герминогенные опухоли яичка, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря (лечение и профилактика рецидивов после оперативного вмешательства), мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, первичный гепатоцеллюлярный рак, злокачественные опухоли головы и шеи, рак щитовидной железы, мезотелиома, рак пищевода, инсулинома, карциноид, злокачественная тимома, саркома Капоши при СПИДе.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к доксорубину или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклам и антрацендионам
- Беременность и период грудного вскармливания
- Внутривенное введение противопоказано при: стойкой миелосупрессии, тяжелых нарушениях функции печени, тяжелой сердечной недостаточности и тяжелых аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, предшествующей терапии доксорубином, даунорубином, эпирубином, идарубином и/или другими антрациклами и антрацендионами в предельных суммарных дозах

- Введение в мочевой пузырь противопоказано при: инфекциях мочевыводящих путей, воспалении мочевого пузыря, гематурии.

С осторожностью

- Пациенты с факторами риска развития кардиотоксичности
- Пациенты, получавшие ранее интенсивную химиотерапию
- Дети
- Пожилые пациенты
- Пациенты с ожирением
- Подагра
- Уратный нефролитиаз (в т. ч. в анамнезе)
- Заболевания сердца (кардиотоксическое действие может отмечаться при более низких суммарных дозах)
- Пациенты с опухолевой инфильтрацией костного мозга (может потребоваться снижение стартовых доз или увеличение интервалов между дозами)
- Угнетение костномозгового кроветворения
- Применение в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой или другой противоопухолевой терапией
- Пациенты с нарушением функции печени
- Пациенты с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (при внутриартериальном введении доксорубицина)
- Паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Доксорубин выделяется в грудное молоко. В период терапии доксорубицином грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутриартериально, внутривезикулярно.

Внутривенное введение

В качестве монотерапии рекомендуемая доза на цикл для взрослых составляет 60–90 мг/м².

Общую дозу препарата в расчете на цикл (каждые 3–4 недели) можно вводить как одномоментно, так и разделив на несколько введений: в течение 3 дней подряд или в первый и восьмой дни цикла. Также применяется еженедельный режим введения препарата в дозе 10–20 мг/м². При применении доксорубицина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, обладающими сходной токсичностью, рекомендуемая доза на цикл составляет 30–60 мг/м².

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

Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации препарат рекомендуется вводить через трубку системы для внутривенной инфузии, во время инфузии 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 10 минут. Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м².

Пациентам, получавшим ранее лучевую терапию на область средостения/перикардальную область или принимавшим другие кардиотоксические препараты, при необходимости увеличения суммарной дозы доксорубицина более 450 мг/м² введение препарата следует проводить под строгим мониторингом функции сердца.

Нарушение функции печени

- если концентрация билирубина в сыворотке крови составляет 1,2–3 мг/дл, вводимая доза препарата должна быть снижена на 50 % от рекомендованной;
- если концентрация билирубина в сыворотке крови превышает 3 мг/дл, то вводимая доза препарата должна быть снижена на 75 % от рекомендованной.

Другие специальные группы пациентов

Рекомендуется применение более низких доз или увеличение интервалов между циклами: пациентам, которые ранее получали интенсивную химиотерапию, детям, пациентам пожилого возраста, пациентам с ожирением (если масса тела составляет более 130 % от оптимальной, отмечается снижение системного клиренса препарата), а также пациентам с опухолевой инфильтрацией костного мозга.

Внутриартериальное введение

Пациентам с гепатоцеллюлярным раком и метастазами в печени для обеспечения интенсивного местного и генерализованного воздействия при одновременном уменьшении общего токсического действия препарат можно вводить внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 30–150 мг/м² с интервалом от 3 недель до 3 месяцев. Более высокие дозы следует применять только в случаях одновременного экстракорпорального

выведения препарата. Поскольку этот метод является потенциально опасным и может привести к распространенному некрозу ткани, внутриартериальное введение должны осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой. Более низкие дозы являются подходящими для введения доксорубина в сочетании с йодированным маслом.

Введение в мочевой пузырь

Введение в мочевой пузырь применяется для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, а также в качестве профилактики для снижения вероятности рецидива после трансуретральной резекции. Введение в мочевой пузырь не показано для лечения инвазивных опухолей с прорастанием в мышечную стенку мочевого пузыря. Рекомендуемая доза составляет 30–50 мг на инстилляцию (капельное введение), с интервалами между введениями от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от того, является целью терапии лечение или профилактика. Рекомендуемая концентрация раствора – 1 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида. В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу, предназначенную для инстилляции, следует растворить в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Инстилляцию следует проводить с помощью катетера, при этом препарат должен оставаться в мочевом пузыре в течение 1–2 ч. Для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря пациенту во время инстилляции 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 инстилляции. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Побочное действие

Нежелательные реакции, зарегистрированные в связи с применением доксорубина, перечислены ниже по категориям классов систем органов по словарю MedDRA и частоте встречаемости. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица нежелательных явлений

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Присоединение вторичных инфекций

Системно-органный класс	Частота	
	Часто	Сепсис
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	Острый лимфолейкоз, острый миелолейкоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактическая реакция
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Частота неизвестна	Обезвоживание, гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна	Периферическая нейропатия (при внутриаириальном введении доксорубина, обычно в комбинации с цисплатином), судороги, кома (в комбинации с цисплатином или винкристином)
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Конъюнктивит
	Частота неизвестна	Кератит, повышенное слезоотделение
Нарушения со стороны сердца	Часто	Хроническая сердечная недостаточность, синусовая тахикардия
	Частота неизвестна	Атриовентрикулярная блокада, тахикардия, блокада ножки пучка Гиса
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Эмболия
	Частота неизвестна	Шок, геморрагия, тромбофлебит, флебит, «приливы» крови к коже лица (при быстром в/в введении)
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, стоматит, диарея, рвота, тошнота
	Часто	Эзофагит, боль в области живота
	Частота неизвестна	Желудочно-кишечное кровотечение, эрозивный гастрит, колит, изменение цвета слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, алопеция
	Часто	Крапивница, сыпь, гиперпигментация кожи, гиперпигментация ногтей
	Частота неизвестна	Реакция фоточувствительности, гиперчувствительность раздраженной кожи (реакция на облучение в анамнезе), зуд, изменения кожи, эритема конечностей, онихолизис

Системно-органный класс	Частота	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Частота неизвестна	Хроматурия (окрашивание мочи в красный цвет) ^a
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Частота неизвестна	Аменорея, азооспермия, олигоспермия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Лихорадка, общая слабость, озноб
	Часто	Реакция в месте инфузии
	Частота неизвестна	Недомогание, повышенная утомляемость
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Уменьшение фракции выброса левого желудочка, отклонение от нормы параметров электрокардиограммы, отклонения от нормы активности «печеночных» трансаминаз, повышение массы тела ^b
^a В течение одного или двух дней после применения препарата. ^b Зарегистрировано у пациентов с ранним раком молочной железы, получавших адъювантную терапию на основе доксорубина (исследование NSABP B-15).		

Нежелательные явления со стороны сердца

При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности – ранней (т. е. острой) или поздней (отсроченной).

Проявлением ранней кардиотоксичности доксорубин является в основном синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию), брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса. Эти эффекты не всегда являются прогностическим фактором последующего развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, редко бывают клинически значимыми и обычно не требуют отмены терапии препаратом.

Поздняя кардиотоксичность обычно развивается на поздних стадиях курса терапии или в течение 2–3-х месяцев после ее прекращения, однако возможно развитие отсроченных побочных эффектов (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии).

Поздняя кардиотоксичность проявляется снижением фракции выброса левого желудочка и/или симптомами хронической сердечной недостаточности, такими как одышка, отек легких, отеки, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит и ритм галопа. Также могут отмечаться подострые явления, такие как перикардит и миокардит. Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии, которая ограничивает кумулятивную дозу препарата, является угрожающая жизни хроническая сердечная недостаточность.

При применении доксорубицина, как и других цитотоксических средств, иногда наблюдалось развитие тромбофлебита и тромбоза, включая тромбоз легочной артерии (в некоторых случаях с летальным исходом).

Вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром

Как и в случае других противоопухолевых агентов, повреждающих ДНК, у пациентов, получавших комбинированное лечение с доксорубицином, вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром отмечались редко.

Местные реакции

Экстравазация во время внутривенной инфузии доксорубицина может привести к появлению боли, тяжелому поражению ткани (образование пузырей, тяжелый целлюлит) и некрозу. При введении препарата в небольшую вену или при его повторном введении в одну и ту же вену возможно развитие флебосклероза.

Внутриартериальное введение

Внутриартериальное введение доксорубицина может вызвать в дополнение к системной токсичности изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки (возможно за счет рефлюкса препарата в желудочную артерию) и сужение желчевыводящих путей (лекарственный склерозирующий холангит), а также распространенный некроз перфузируемой ткани.

Введение в мочевой пузырь

Введение в мочевой пузырь может привести к появлению симптомов химического цистита (дизурия, полиурия, никтурия, болезненное мочеиспускание, гематурия, дискомфорт в области мочевого пузыря) и констрикции мочевого пузыря.

Передозировка

Симптомы: острая передозировка доксорубицина может привести к тяжелой миелосупрессии (преимущественно – к лейкопении и тромбоцитопении), к токсическим эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, стоматит, энтерит, диарея), вызвать острые поражения сердца (снижение артериального давления, учащенное сердцебиение, нарушение сердечного ритма, боли в области сердца, острая сердечная недостаточность).

Лечение: антидот к доксорубицину неизвестен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Доксорубицин является субстратом изофермента CYP3A4 и CYP2D6, а также P-гликопротеина (P-gp). Клинически значимые взаимодействия были отмечены при применении ингибиторов изоферментов CYP3A4, CYP2D6 и/или P-gp (например, верапамил), приводившие к повышению концентрации и клинического эффекта доксорубицина. Индукторы изофермента CYP3A4 (например, фенобарбитал, фенитоин, препараты зверобоя продырявленного) и индукторы P-gp могут снизить концентрацию доксорубицина. Одновременное применение циклоспорина и доксорубицина может приводить к увеличению AUC обоих препаратов. Этот эффект, возможно, связан со снижением клиренса неизмененного препарата и снижением метаболизма доксорубинола. Имеются предположения, что одновременное применение циклоспорина и доксорубицина может приводить к более тяжелой и длительной гематологической токсичности, чем при применении только доксорубицина. Имеются сообщения о развитии комы и судорог при одновременном применении циклоспорина и доксорубицина.

При применении доксорубицина в комбинации с другими цитотоксическими средствами возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении костного мозга/системы крови и желудочно-кишечного тракта. При применении доксорубицина в комбинации с другими потенциально кардиотоксическими химиотерапевтическими средствами, а также сердечно-сосудистыми препаратами (например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов) необходимо контролировать функцию сердца. Были описаны случаи обострения геморрагического цистита, вызванного циклофосфамидом, и усиление гепатотоксичности меркаптопурина. Доксорубицин может усиливать вызванное облучением токсическое действие на миокард, слизистые оболочки, кожу и печень. Изменения функции печени, вызванные сопутствующей терапией, могут отразиться на метаболизме, фармакокинетике, терапевтической эффективности и/или токсичности доксорубицина.

Введение паклитаксела до доксорубицина может привести к увеличению концентраций доксорубицина и/или его метаболитов в плазме крови. Этот эффект является минимальным, когда доксорубицин применяют до паклитаксела.

При одновременном применении доксорубицина и сорафениба в дозе 400 мг два раза в сутки отмечали как увеличение AUC (21–47 %), так и отсутствие изменения данного показателя. Клиническое значение данного наблюдения неизвестно.

При лечении гиперурикемии и подагры может потребоваться коррекция режима дозирования противоподагрических лекарственных средств в результате повышения концентрации мочевой кислоты на фоне лечения препаратом.

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

Доксорубицин нельзя смешивать с фторурацилом (например, в одном инфузионном пакете или вводить через катетер), так как это может привести к выпадению осадка. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов рекомендуется промыть катетер между введениями доксорубицина и фторурацила.

Одновременное применение с прогестероном усиливает доксорубицин-индуцированную нейтро- и тромбоцитопению.

Особые указания

Доксорубицин следует применять только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитотоксических препаратов. До начала терапии острые токсические эффекты предыдущей цитотоксической терапии (такие как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и системные инфекции) должны быть купированы.

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 нарушения функции сердца. К адекватным методам количественного анализа функции сердца (измерение фракций выброса левого желудочка) относятся радиоизотопная ангиография (MUGA) и эхокардиография.

До начала лечения рекомендуется оценить функцию сердца с помощью ЭКГ и одного из следующих методов – радиоизотопного сканирования или эхокардиографии, особенно у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (например, симптоматическое или бессимптомное заболевание сердечно-сосудистой системы, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия в области средостения/перикарда, предшествующая терапия с применением других антрациклинов или антрацендионов и сопутствующая терапия препаратами, снижающими сократительную способность миокарда, например трастузумабом).

Не следует применять антрациклины, включая доксорубицин, одновременно с другими кардиотоксическими препаратами до тех пор, пока не проведено исследование функции сердца пациента. При применении антрациклинов у пациентов, которым недавно проводили терапию другими кардиотоксическими препаратами, особенно препаратами с длительным периодом полувыведения (такими как трастузумаб), также может быть

повышен риск развития кардиотоксичности. Период полувыведения трастузумаба variabelен. Трастузумаб может присутствовать в кровотоке в течение 7 месяцев. В связи с этим рекомендуется по возможности избегать терапии антрациклинами в течение 7 месяцев после отмены трастузумаба. В случае необходимости применения антрациклинов до окончания этого срока следует тщательно контролировать сердечную функцию.

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 хронической сердечной недостаточности, составляющий около 1–2 % при применении кумулятивной дозы 300 мг/м², увеличивается медленно до достижения суммарной кумулятивной дозы 450–550 мг/м², после чего отмечается резкое увеличение риска. В связи с этим максимальная кумулятивная доза не должна превышать 550 мг/м².

Мониторинг функции сердца должен быть особенно строгим у пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы препарата и у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности. Однако кардиотоксичность может развиваться и при применении более низких кумулятивных доз доксорубина независимо от наличия факторов риска.

У детей и подростков повышен риск развития поздней кардиотоксичности доксорубина.

У женщин этот риск может быть выше, чем у мужчин. Рекомендуется периодический контроль состояния сердечно-сосудистой системы после окончания терапии.

Токсичность доксорубина и других антрациклинов или антрацендионов, вероятно, носит аддитивный характер.

Как и другие цитотоксические средства, доксорубин может вызвать миелосупрессию. Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу, следует проводить до и во время каждого цикла терапии доксорубином. Дозозависимая обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения) являются основным проявлением гематологической токсичности доксорубина и самым частым признаком острой токсичности, лимитирующей дозу препарата. Лейкопения и нейтропения в большинстве случаев достигают максимальной выраженности через 10–14 дней после введения препарата, причем число лейкоцитов/нейтрофилов возвращается к норме к 21-му дню. Возможно также развитие тромбоцитопении и анемии. Клинические осложнения тяжелой миелосупрессии включают в себя лихорадку, инфекции, сепсис/септицемию, септический шок, кровотечения, гипоксию тканей или летальный исход.

У пациентов, получавших антрациклины, включая доксорубин, 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.

Мукозит/стоматит обычно развивается вскоре после введения препарата и в тяжелых случаях в течение нескольких дней может привести к изъязвлению слизистой оболочки полости рта. У большинства пациентов эти нежелательные явления купируются к третьей неделе терапии.

До начала и во время терапии препаратом у пациентов необходимо контролировать показатели функции печени (концентрацию общего билирубина в сыворотке крови). У пациентов с повышенной концентрацией билирубина возможно замедление клиренса препарата и усиление общей токсичности.

При появлении первых признаков экстравазации доксорубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить. Точное соблюдение инструкций по применению препарата позволяет свести к минимуму риск развития флебита/тромбофлебита в месте инъекции.

При внутривенном применении препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленная массивными опухолями мочевого пузыря). При применении доксорубицина может наблюдаться гиперурикемия вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток, в связи с чем пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в крови. Такие мероприятия как гидратация, ощелачивание и профилактика с помощью аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.

У пациентов с ослабленным на фоне цитотоксической терапии (в том числе доксорубицином) иммунитетом, применение живых и ослабленных вакцин может привести к серьезным инфекциям, в некоторых случаях с летальным исходом. Следует избегать применения живых вакцин у пациентов, получающих доксорубицин. Убитые или инактивированные вакцины применять допустимо, тем не менее ответ на введение этих вакцин может быть ослаблен.

У женщин доксорубицин может вызвать бесплодие и аменорею. Овуляция и менструации обычно восстанавливаются после прекращения лечения, хотя возможно наступление ранней менопаузы.

У мужчин доксорубицин оказывает мутагенное действие и может вызвать повреждение хромосом сперматозоидов. Олигоспермия или азооспермия могут оказаться необратимыми,

хотя в некоторых случаях отмечалось восстановление числа сперматозоидов, иногда через несколько лет после прекращения лечения.

Мужчины и женщины, получающие терапию доксорубицином, должны использовать надежные методы контрацепции.

При работе с препаратом 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, не используйте щетку, чтобы не повредить кожу; если препарат попал в глаза – оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут, затем необходимо обратиться к врачу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При применении доксорубицина могут развиваться тошнота, рвота, сонливость и другие симптомы, влияющие на общее состояние. В связи с чем, при появлении вышеуказанных побочных эффектов от управления транспортными средствами и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, во время лечения рекомендуется воздержаться.

Форма выпуска

По 5 мл (10 мг действующего вещества) во флаконы коричневого стекла вместимостью 10 мл, 10 мл (20 мг действующего вещества) и 12,5 мл (25 мг действующего вещества) во флаконы коричневого стекла вместимостью 20 мл, 25 мл (50 мг действующего вещества), 37,5 мл (75 мг действующего вещества) и 50 мл (100 мг действующего вещества) во флаконы коричневого стекла вместимостью 50 мл, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми с крышками пластиковыми. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Упаковка для стационаров

25, 50, 85 или 100 флаконов вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку картонную.

На коробку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре от 2 до 8°C для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту

Производитель

Российская Федерация

ООО «Фармэра»

390020, Рязанская обл., г.о. город Рязань, г. Рязань, мкр. Элеватор, стр. 4/1

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

ООО «ИРВИН 2»

Юридический адрес: Россия, 140000, Московская область, г. Люберцы, ул. Котельническая, д. 13

Адрес принятия претензий: Россия, 115230, г. Москва, 1-й Нагатинский проезд, дом 10, стр. 1, а/я 332

Тел./факс: +7 (495) 800-77-87

Электронная почта: irwin2@irwin2.ru