МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДОКСОРУБИЦИН

концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения 2 мг/мл

ПАО «ФАРМСТАНДАРТ-БИОЛЕК», Украина

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 110912 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: Доксолек	**Торговое название препарата:** ДОКСОРУБИЦИН
Способ применения и дозы **Внутривенно, внутрипузырно или внутриартериально.** Доксолек может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, в связи с чем, при выборе доз и режима введения препарата следует руководствоваться данными специальной литературы. ***Внутривенное введение*** - в качестве монотерапии рекомендованная доза составляет 60-75 мг/м^2 с интервалом в три недели. Обычно препарат вводится однократно в течение цикла; однако, цикловую дозу можно разделить на несколько введений (например, вводить по 25-30 мг/м^2/сут в	**Способ применения и дозы** **Внутривенно, внутрипузырно или внутриартериально.** ДОКСОРУБИЦИН может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, в связи с чем, при выборе доз и режима введения препарата следует руководствоваться данными специальной литературы. ***Внутривенное введение*** - в качестве монотерапии рекомендованная доза составляет 60-75 мг/м^2 с интервалом в три недели. Обычно препарат вводится однократно в течение цикла; однако, цикловую дозу можно разделить на несколько введений

Старая редакция	Новая редакция
течение первых трех дней подряд каждые 4 недели; - для уменьшения токсического действия доксорубицина, особенно кардиотоксичности, применяется еженедельный режим введения препарата по 10-20 мг/м^2; - при применении в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами доксорубицин вводится в дозе 30-60 мг/м^2 каждые 3-4 недели. Повторные введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической). **Суммарная доза Доксолека не должна превышать 550 мг/м^2.** Пациентам, получавшим ранее лучевую терапию на область средостения/перикардиальную область или принимавшим другие кардиотоксические препараты, при необходимости увеличения суммарной дозы доксорубицина более 450 мг/м^2, введение препарата следует проводить под строгим мониторингом функции сердца. *Нарушение функции печени:* - если уровень билирубина в сыворотке крови составляет 1,2-3 мг/дл, вводимая доза препарата должна быть снижена на 50% от рекомендованной; - если уровень билирубина в сыворотке крови превышает 3 мг/дл, то вводимая доза	(например, вводить по 25-30 мг/м^2/сут в течение первых трех дней подряд каждые 4 недели); - для уменьшения токсического действия доксорубицина, особенно кардиотоксичности, применяется еженедельный режим введения препарата по 10-20 мг/м^2; - при применении в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами доксорубицин вводится в дозе 30-60 мг/м^2 каждые 3-4 недели. Повторные введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической). **Суммарная доза ДОКСОРУБИЦИНА не должна превышать 550 мг/м^2.** Пациентам, получавшим ранее лучевую терапию на область средостения/перикардиальную область или принимавшим другие кардиотоксические препараты, при необходимости увеличения суммарной дозы доксорубицина более 450 мг/м^2, введение препарата следует проводить под строгим мониторингом функции сердца. *Нарушение функции печени:* - если уровень билирубина в сыворотке крови составляет 1,2-3 мг/дл, вводимая доза препарата должна быть снижена на 50% от рекомендованной; - если уровень билирубина в сыворотке

Старая редакция	Новая редакция
препарата должна быть снижена на 75% от рекомендованной. ***Другие специальные группы пациентов***: рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали интенсивную химиотерапию, детям, пациентам пожилого возраста, больным с ожирением (если масса тела составляет более 130% от идеальной, отмечается снижение системного клиренса доксорубицина), а также пациентам с опухолевой инфильтрацией костного мозга. *Приготовление раствора и введение* Доксолек разбавляется 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации не более 1 мг/1 мл. Препарат вводится внутривенно медленно (в течение 3-10 мин) в порт для инъекций системы для внутривенных вливаний, во время быстрой инфузии 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Перед инъекцией необходимо убедиться, что игла или катетер установлены точно в вене. Избегать введения в мелкие вены и в вены над суставами; следует соблюдать осторожность и не производить венепункции и последующее введение доксорубицина на конечностях, где имеются нарушения венозного и лимфатического оттока. ***Введение в мочевой пузырь*** Введение в мочевой пузырь применяется для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, а также профилактики	крови превышает 3 мг/дл, то вводимая доза препарата должна быть снижена на 75% от рекомендованной. ***Другие специальные группы пациентов***: рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали интенсивную химиотерапию, детям, пациентам пожилого возраста, больным с ожирением (если масса тела составляет более 130% от идеальной, отмечается снижение системного клиренса доксорубицина), а также пациентам с опухолевой инфильтрацией костного мозга. *Приготовление раствора и введение* ДОКСОРУБИЦИН разбавляется 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации не более 1 мг/1 мл. Препарат вводится внутривенно медленно (в течение 3-10 мин) в порт для инъекций системы для внутривенных вливаний, во время быстрой инфузии 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Перед инъекцией необходимо убедиться, что игла или катетер установлены точно в вене. Избегать введения в мелкие вены и в вены над суставами; следует соблюдать осторожность и не производить венепункции и последующее введение доксорубицина на конечностях, где имеются нарушения венозного и лимфатического оттока. ***Введение в мочевой пузырь*** Введение в мочевой пузырь применяется

Старая редакция	Новая редакция
рецидивов после трансуретральной резекции. Введение в мочевой пузырь не является подходящим для лечения инвазивных опухолей с пенетрацией в мышечную стенку мочевого пузыря. Рекомендуемая доза для внутрипузырного введения - 30-50 мг на инстилляцию, с интервалами между введениями от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от целей терапии – лечение или профилактика. Рекомендуемая концентрация раствора - 1 мг/1 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида. В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу, предназначенную для повторных инстилляций, 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. После введения, для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые пятнадцать минут. Во избежание чрезмерного разбавления препарата мочой, пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует воздержаться от приема жидкости в течение 12 часов до процедуры. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь. ***Внутриартериальное введение*** Больным с гепатоцеллюлярным раком для	для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, а также профилактики рецидивов после трансуретральной резекции. Введение в мочевой пузырь не является подходящим для лечения инвазивных опухолей с пенетрацией в мышечную стенку мочевого пузыря. Рекомендуемая доза для внутрипузырного введения - 30-50 мг на инстилляцию, с интервалами между введениями от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от целей терапии – лечение или профилактика. Рекомендуемая концентрация раствора - 1 мг/1 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида. В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу, предназначенную для повторных инстилляций, 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. После введения, для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые пятнадцать минут. Во избежание чрезмерного разбавления препарата мочой, пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует воздержаться от приема жидкости в течение 12 часов до процедуры. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Старая редакция	Новая редакция
обеспечения интенсивного местного воздействия при одновременном уменьшении общего токсического действия доксорубицин может быть введен внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 30-150 мг/м^2 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.	***Внутриартериальное введение*** Больным с гепатоцеллюлярным раком для обеспечения интенсивного местного воздействия при одновременном уменьшении общего токсического действия доксорубицин может быть введен внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 30-150 мг/м^2 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.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами При применении доксорубицина в комбинации с другими цитотоксическими средствами возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении костного мозга/системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта. При применении доксорубицина в комбинации с другими потенциально кардиотоксическими химиотерапевтическими средствами, а также сердечно-сосудистыми препаратами (например, блокаторами кальциевых	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** При применении доксорубицина в комбинации с другими цитотоксическими средствами возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении костного мозга/системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта. При применении доксорубицина в комбинации с другими потенциально кардиотоксическими химиотерапевтическими средствами, а также сердечно-сосудистыми препаратами (например, блокаторами кальциевых

Старая редакция	Новая редакция
каналов) необходимо контролировать функцию миокарда. На фоне терапии доксорубицином возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого 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. Стрептозоцин увеличивает период полувыведения доксорубицина. Введение паклитаксела до доксорубицина может привести к увеличению плазменных концентраций доксорубицина и/или его метаболитов в плазме. Этот эффект является минимальным, когда доксорубицин применяют до паклитаксела. Доксолек нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу доксорубицина. Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином,	каналов) необходимо контролировать функцию миокарда. На фоне терапии доксорубицином возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого 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. Стрептозоцин увеличивает период полувыведения доксорубицина. Введение паклитаксела до доксорубицина может привести к увеличению плазменных концентраций доксорубицина и/или его метаболитов в плазме. Этот эффект является минимальным, когда доксорубицин применяют до паклитаксела. ДОКСОРУБИЦИН нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу доксорубицина. Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином,

Старая редакция	Новая редакция
фторурацилом и др. противоопухолевыми препаратами. При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.	фторурацилом и др. противоопухолевыми препаратами. При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.
Особые указания Доксолек следует применять только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Для снижения риска тяжелого токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии доксорубицином проводить регулярный контроль кардиальных функций, включая оценку фракции выброса левого желудочка с помощью эхокардиографии или многоканальной радиоизотопной ангиографии, а также ЭКГ-контроль. Ранний клинический диагноз сердечной недостаточности, обусловленной применением препарата, очень важен для его успешного лечения. При обнаружении признаков хронической кардиотоксичности лечение доксорубицином немедленно прекращают. Острая кардиотоксичность в большинстве случаев носит транзиторный (обратимый) характер, и обычно ее не рассматривают как	**Особые указания** ДОКСОРУБИЦИН следует применять только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Для снижения риска тяжелого токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии доксорубицином проводить регулярный контроль функций сердца, включая оценку фракции выброса левого желудочка с помощью эхокардиографии или многоканальной радиоизотопной ангиографии, а также ЭКГ-контроль. Ранний клинический диагноз сердечной недостаточности, обусловленной применением препарата, очень важен для его успешного лечения. При обнаружении признаков хронической кардиотоксичности лечение доксорубицином немедленно прекращают. Острая кардиотоксичность в большинстве случаев носит транзиторный (обратимый) характер, и обычно ее не рассматривают как показание к отмене терапии

Старая редакция	Новая редакция
показание к отмене терапии доксорубицином. Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность (кардиомиопатия) зависит от суммарной дозы. Вероятность развития нарушения функции миокарда составляет примерно 1-2% при суммарной дозе, равной 300 мг/м^2; затем медленно возрастает при общей суммарной дозе в 450-550 мг/м^2. При дальнейшем повышении дозы риск развития застойной сердечной недостаточности достаточно резко возрастает, поэтому рекомендуется не превышать общую суммарную дозу в 550 мг/м^2.	доксорубицином. Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность (кардиомиопатия) зависит от суммарной дозы. Вероятность развития нарушения функции миокарда составляет примерно 1-2% при суммарной дозе, равной 300 мг/м^2; затем медленно возрастает при общей суммарной дозе в 450-550 мг/м^2. При дальнейшем повышении дозы риск развития застойной сердечной недостаточности достаточно резко возрастает, поэтому рекомендуется не превышать общую суммарную дозу в 550 мг/м^2.
Мониторинг функции сердца должен быть особенно строгим у пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы препарата и у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (например, явное или скрытое 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 сердца). Кардиотоксичность может развиться и при применении более низких кумулятивных доз доксорубицина независимо от наличия факторов риска. У детей и подростков риск развития поздней кардиотоксичности доксорубицина	Мониторинг функции сердца должен быть особенно строгим у пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы препарата и у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (например, явное или скрытое 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 сердца). Кардиотоксичность может развиться и при применении более низких кумулятивных доз доксорубицина независимо от наличия факторов риска. У детей и подростков риск развития поздней кардиотоксичности доксорубицина повышен. У женщин этот риск может быть

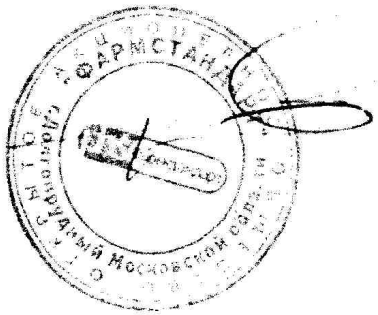
Старая редакция	Новая редакция
повышен. У женщин этот риск может быть выше, чем у мужчин. Токсичность доксорубицина и других антрациклинов или антрацендионов, вероятно, носит аддитивный характер. Как и другие цитотоксические средства, доксорубицин может вызвать миелосупрессию. Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и подсчет количества тромбоцитов, следует проводить до и во время каждого цикла терапии доксорубицином. У больных, получавших антрациклины, включая доксорубицин, 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. В большинстве случаев указанные нежелательные явления разрешаются к третьей неделе терапии.	выше, чем у мужчин. Токсичность доксорубицина и других антрациклинов или антрацендионов, вероятно, носит аддитивный характер. Как и другие цитотоксические средства, доксорубицин может вызвать миелосупрессию. Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и подсчет количества тромбоцитов, следует проводить до и во время каждого цикла терапии доксорубицином. У больных, получавших антрациклины, включая доксорубицин, 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. В большинстве случаев указанные нежелательные явления разрешаются к третьей неделе терапии. До начала и во время терапии препаратом у

Старая редакция	Новая редакция
До начала и во время терапии препаратом у пациентов необходимо контролировать показатели функции печени (уровень общего билирубина в сыворотке крови). У пациентов с повышенным уровнем 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, а затем возобновить инфузию в другую вену до введения полной дозы; местно провести мероприятия по устранению последствий экстравазации. Целесообразно использовать пакеты со льдом. При внутрипузырном применении препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленной массивными опухолями мочевого пузыря). При применении доксорубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в крови. Такие мероприятия, как гидратация, ощелачивание и профилактика с помощью аллопуринола для предотвращения гиперурикемии, позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с	пациентов необходимо контролировать показатели функции печени (уровень общего билирубина в сыворотке крови). У пациентов с повышенным уровнем 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, а затем возобновить инфузию в другую вену до введения полной дозы; местно провести мероприятия по устранению последствий экстравазации. Целесообразно использовать пакеты со льдом. При внутрипузырном применении препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленной массивными опухолями мочевого пузыря). При применении доксорубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина 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.

Старая редакция	Новая редакция
синдромом лизиса опухоли. У мужчин доксорубицин оказывает мутагенное действие и может вызвать повреждение хромосом сперматозоидов. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения доксорубицином и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции. При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Неиспользованные остатки лекарственного средства и все инструменты и материалы, которые использовались при приготовлении растворов для инфузий и введения препарата, включая перчатки, необходимо уничтожать согласно утвержденной процедуре утилизации отходов цитотоксических веществ. 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 натрия гидрокарбоната; если попал в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.	У мужчин доксорубицин оказывает мутагенное действие и может вызвать повреждение хромосом сперматозоидов. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения доксорубицином и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции. При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Неиспользованные остатки лекарственного средства и все инструменты и материалы, которые использовались при приготовлении растворов для инфузий и введения препарата, включая перчатки, необходимо уничтожать согласно утвержденной процедуре утилизации отходов цитотоксических веществ. 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 натрия гидрокарбоната; если попал в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.
Производитель: ПАО «Харьковское предприятие по	**Производитель:** ПАО «ФАРМСТАНДАРТ-БИОЛЕК»

Старая редакция	Новая редакция
производству иммунобиологических и лекарственных препаратов «Биолек» (ПАО «Биолек»). Адрес: Украина, 61070, г. Харьков, Померки, тел. (057) 700 34 65 www.biolik.com.ua	61070, Украина, г. Харьков, Померки тел. (057) 700 34 65 www.biolik.com.ua

Представитель
ОАО «Фармстандарт»



С.В. Барыкин