МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДОКСОЛЕК

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Доксолек

Международное непатентованное название: доксорубицин (doxorubicin)

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения

Состав

В 1 мл концентрата содержится:

активное вещество: доксорубицина гидрохлорид – 2 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9 мг, раствор хлористоводородной кислоты 0,1 М до pH 2,5-4,5, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор красного цвета

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик.

Код АТХ: L01DB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Доксорубицин – противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, выделенный из культуры *Streptomyces peucetius* var. *caesius* .

Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие. Механизм действия заключается в прямом взаимодействии с ДНК, ингибировании топоизомеразы II, ДНК- и РНК полимераз, образовании свободных радикалов и прямом воздействии на мембраны клеток, что приводит к подавлению репликации ДНК и синтеза нуклеиновых кислот, а также прямому цитотоксическому действию. Клетки чувствительны к препарату в S- и G2-фазах.

Фармакокинетика. После внутривенного введения доксорубицин демонстрирует многофазовое распределение: в течение первых пяти минут происходит быстрый захват доксорубицина тканями и снижение его концентраций в плазме; длительный период полувыведения обусловлен второй фазой – фазой медленной элиминации из тканей. Концентрируется в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Пенетрирует через плаценту; выделяется с грудным молоком. Связь с белками плазмы составляет около 75%. Объем распределения – от 20 до 30 л/кг. Клиренс препарата из плазмы варьирует от 8 до 20 мл/мин/кг.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита доксорубицинола. Ферментативное восстановление доксорубицина под действием оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что может способствовать проявлению кардиотоксического действия. Терминальный период полувыведения доксорубицинола сходен с таковым доксорубицина и составляет 20-48 часов.

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 доксорубицинола 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-х лет превышает таковой у взрослых. Клиренс у детей младше 2-х лет приближается к значениям клиренса у взрослых.

Пожилые

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

Пол

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

Раса

Влияние расы на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени клиренс доксорубицина и доксорубицинола снижается.

Нарушение функции почек

Влияние функции почек на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к доксорубицину или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антрацендионам;
- Беременность и период кормления грудью;
- Внутривенное введение противопоказано при: выраженной миелосупрессии; предшествующей терапии другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах; выраженной печеночной недостаточности; тяжелой сердечной недостаточности и аритмиях; недавно перенесенном инфаркте миокарда; острых вирусных инфекциях (в т.ч. при ветряной оспе, опоясывающем герпесе);
- Введение в мочевой пузырь противопоказано при инфекциях мочевыводящих путей, инвазивных опухолях с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, воспалении мочевого пузыря.

С осторожностью

Пациенты с факторами риска развития кардиотоксичности; пациенты, получавшие ранее интенсивную химиотерапию; дети, пожилые пациенты, пациенты с ожирением, пациенты с опухолевой инфильтрацией костного мозга (может потребоваться снижение стартовых доз или увеличение интервалов между дозами); применение в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой или другой противоопухолевой терапией; пациенты с нарушением функции печени.

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 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 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 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 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.

Побочное действие

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Лейкопения и нейтропения носит дозозависимый и обратимый характер. Лейкопения обычно достигает наиболее низкого значения через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается на 21 день.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая тахикардия, тахиаритмии, атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, застойная сердечная недостаточность, кровотечение, «приливы», флебит, тромбофлебит, тромбоэмболия, септический шок, изменения на ЭКГ, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка.

При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности - ранней (то есть острой) или поздней (отсроченной). Проявлением **ранней (острой)** кардиотоксичности доксорубицина является, в первую очередь, синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения ST-T сегмента). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию), брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса. Возникновение этих явлений не всегда является прогностическим фактором развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, они редко бывают клинически значимыми, и не требуют отмены терапии доксорубицином. **Поздняя (отсроченная)** кардиотоксичность обычно развивается на поздних стадиях курса терапии или в течение 2-3 месяцев после ее прекращения, однако возможно развитие более отсроченных побочных эффектов (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии). Поздняя кардиотоксичность проявляется снижением фракции выброса левого желудочка и/или симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН), такими как одышка, отек легких, периферические отеки, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа. Также могут отмечаться подострые явления (перикардит/миокардит). Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии, которая ограничивает кумулятивную дозу препарата, является угрожающая жизни застойная сердечная недостаточность. При применении доксорубицина, как и других цитотоксических средств, иногда наблюдалось развитие тромбофлебита и тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии (в некоторых случаях с летальным исходом).

Со стороны системы пищеварения: анорексия, тошнота/рвота, мукозит/стоматит, гиперпигментация слизистой оболочки полости рта, эзофагит, боль в области живота, эрозии желудка, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, диарея, колит,

дегидратация; повышение концентрации общего билирубина и активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

Со стороны мочевыделительной системы: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения доксорубицина, гиперурикемия.

Со стороны органа зрения: конъюнктивит/кератит, слезотечение.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея (по окончании терапии происходит восстановление овуляции, однако может наступить преждевременная менопауза); олигоспермия, азооспермия (в ряде случаев количество сперматозоидов восстанавливается до нормального значения; это может произойти через несколько лет после окончания терапии).

Со стороны кожи и кожных придатков: в большинстве случаев развивается обратимая полная алопеция. Возобновление роста волос обычно начинается через 2-3 месяца после прекращения введения препарата. Также могут возникать гиперпигментация кожи и ногтей, фоточувствительность, крапивница, сыпь, зуд. У некоторых больных, которым ранее проводилась лучевая терапия после введения доксорубицина (обычно через 4-7 дней) отмечались гиперчувствительность раздраженной кожи, появление эритемы с образованием пузырьков, отек, сильная боль, влажный эпидермит в местах, соответствующих полям облучения.

Со стороны нервной системы: периферическая нейротоксичность в форме региональных сенсорных и/или двигательных нарушений была отмечена у пациентов при внутривенном введении доксорубицина, в основном в сочетании с цисплатином. Судороги и кома отмечались у пациентов, получавших доксорубицин в комбинации с цисплатином и винкристином.

Аллергические реакции: кожная сыпь, дерматит, крапивница, гиперемия кожи ладоней и подошв, бронхоспазм, анафилаксия.

Местные реакции: эритематозная исчерченность по ходу вены (в которую производилась инфузия), местный флебит или тромбофлебит. При введении препарата в небольшую вену или при его повторном введении в одну и ту же вену возможно развитие флебосклероза. Попадание препарата в окружающие ткани (экстравазация) может привести к появлению боли, тяжелому поражению мягких тканей (образование пузырей, воспаление подкожной клетчатки) и некрозу.

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

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.

Прочие: недомогание, астения, лихорадка, озноб, приливы жара к лицу, анафилаксия, развитие острого лимфолейкоза или острого миелолейкоза, присоединение вторичных инфекций, сепсис/септицемия, увеличение массы тела.

Передозировка

Острая передозировка доксорубицина может привести к развитию тяжелой миелосупрессии (преимущественно к лейкопении и тромбоцитопении), к токсическим эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном мукозиту), вызвать острое поражение миокарда.

Антидот к доксорубицину не известен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия, сопровождающаяся госпитализацией, назначением антибактериальных препаратов.

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 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, 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 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.

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 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 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.

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.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения по 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл, 100 мг/50 мл (2 мг/мл). По 5 мл во флаконы из трубки стеклянной или по 5 мл, 25 мл, 50 мл во флаконы из стекла, укупоренные пробками резиновыми с алюминиевыми колпачками.

По 10 флаконов по 5 мл или по 1 флакону по 5 мл, 25 мл или 50 мл вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2°С до 8°С. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

1,5 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

ПАО «Харьковское предприятие по производству иммунобиологических и лекарственных препаратов «Биолек» (ПАО «Биолек»).

Адрес: Украина, 61070, г. Харьков, Померки, тел. (057) 700 34 65.

www.biolik.com.ua

Организация, принимающая претензии:

ОАО «Фармстандарт».

Адрес: 141700, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5 «Б»

тел./факс (495) 970-00-30/32

www.pharmstd.ru

Представитель
ОАО «Фармстандарт» С.В. Барыкин