МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015188/01- 201115
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Доксорубицин-Эбеве®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Доксорубицин-Эбеве®.

Международное непатентованное название: доксорубицин.

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

Состав:

1 мл препарата содержит:

активное вещество: доксорубицина гидрохлорид 2,000 мг; *вспомогательные вещества:* натрия хлорид - 9,000 мг, хлористоводородная кислота (10 % раствор) - 0,260 мг, вода для инъекций - 993,740 мг.

Описание: прозрачный раствор красного цвета, свободный от посторонних частиц. При хранении в холодильнике препарат может приобретать гелеобразную консистенцию, которая исчезает при выдерживании препарата при температуре 15-25 °С в течение 2-4 часов.

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. Описано три основных механизма действия доксорубицина: взаимодействие с ДНК, ингибирование топоизомеразы I, ДНК и РНК полимераз, образование свободных радикалов

и прямое воздействие 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 митоза.

Фармакокинетика

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. Концентрируется в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Проникает через плацентарный барьер; выделяется с грудным молоком. Связь с белками плазмы крови составляет около 75 %. Объем распределения - 500-2900 л/м^2.

Частично метаболизируется в печени с образованием активного метаболита доксорубицинола, в меньшей степени с образованием агликона, связывается с глюкуронидами и сульфатами. Ферментативное восстановление доксорубицина под действием оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что может способствовать проявлению кардиотоксического действия. $T_{1/2}$ – 20-48 ч для доксорубицина и доксорубицинола.

Клиренс препарата из плазмы крови варьирует от 8 до 20 мл/мин/кг. Клиренс доксорубицина осуществляется в основном путем метаболизма и экскреции с желчью.

Выведение: с желчью – 40 % в неизмененном виде в течение 7 дней, почками – 5-12 % доксорубицина и его метаболитов в течение 5 дней. Остальная часть доксорубицина, по-видимому, остается долгое время связанной с тканями. Системный клиренс доксорубицина значительно снижается у пациентов 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, у детей младше 2-х лет приближается к значениям клиренса у взрослых.

Пожилые пациенты: коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

Пол: средний клиренс доксорубицина у мужчин значительно выше, чем у женщин. Однако $T_{1/2}$ 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.

Показания к применению

- рак молочной железы;
- рак легкого (мелкоклеточный), мезотелиома;
- рак пищевода, рак желудка, первичный гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы (инсулинома), карциноид;
- злокачественные опухоли 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 мягких тканей, саркома Юинга, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, нейробластома, опухоль Вильмса, 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 грудного вскармливания;
- *внутривенное введение противопоказано при:* выраженной миелосупрессии (количество лейкоцитов <2000 клеток/мм^3, количество тромбоцитов <50000 клеток/мм$^{3)}$, печеночной недостаточности тяжелой степени тяжести, тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы (нестабильной стенокардии, прогрессирующей сердечной недостаточности, тяжелых нарушениях ритма и проводимости, острых воспалительных заболеваниях сердца, инфаркте миокарда в последние 6 месяцев, кардиомиопатии), предшествующей терапии другими антрациклинами и антрацендионами в предельных суммарных дозах, острых вирусных инфекциях (в том числе ветряной оспе, опоясывающем герпесе);
- *введение в мочевой пузырь противопоказано при*: инвазивных опухолях с прорастанием в стенку мочевого пузыря (выше степени Т1 по классификации TNM), инфекции мочевых путей, воспалительных заболеваниях мочевого пузыря, гематурии.

С осторожностью

У пациентов, получавших ранее интенсивную химиотерапию; с заболеваниями сердца, с факторами риска развития кардиотоксичности; с ожирением; с опухолевой инфильтрацией костного мозга; уратным нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе); в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой терапией; детского возраста до 18 лет, пожилых пациентов; с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (при внутриартериальном введении доксорубицина); подагрой (в т.ч. в анамнезе); при угнетении костномозгового кроветворения; при нарушении функции печени легкой и

средней степени тяжести; паразитарных и инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контролируемых исследований применения доксорубицина у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты доксорубицина. Поэтому доксорубицин противопоказан при беременности. Поскольку доксорубицин проникает в грудное молоко, во избежание токсического действия препарата на младенца в период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутрипузырно или внутриартериально.

Доксорубицин может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Внутривенное введение:

Концентрат доксорубицина разбавляется 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации рекомендуется вводить доксорубицин через трубку системы для внутривенного введения, во время инфузии 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора декстрозы в течение 3-5 мин. Длительность инфузии должна составлять не менее 3 и не более 20 мин. Прямое введение в вену не рекомендуется из-за опасности экстравазации.

- в качестве монотерапии рекомендованная на цикл доза составляет 60-75 мг/м^2 каждые три недели. Обычно препарат вводится однократно в течение цикла; однако цикловую дозу можно разделить на несколько введений (например, вводить в течение первых трех дней подряд или в первый и восьмой день цикла). Циклы повторяются каждые 3-4 недели;

- для уменьшения токсического действия доксорубицина, особенно на сердце, применяется еженедельный режим введения препарата по 10-20 мг/м^2;
- в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами доксорубицин назначается в цикловой дозе 30-60 мг/м^2 каждые 3-4 недели.

Подавление функции костного мозга

При выраженной миелосупрессии уменьшение дозы рекомендуется осуществлять следующим образом:

Лейкоциты, в 1 мкл	**Тромбоциты, в 1 мкл**	**Доксорубицин, %**
более 5000	более 150000	100
4000 - 5000	100000 - 150000	75
3000 - 4000	75000 - 100000	50
2000 - 3000	50000 - 75000	25
менее 2000	менее 50000	0

Нарушение функции печени

У пациентов с гипербилирубинемией доза доксорубицина должна быть уменьшена в соответствии с концентрацией общего билирубина в сыворотке крови:

- снижение на 50 % рекомендованной дозы при концентрации билирубина в сыворотке крови 1,2-3,0 мг/дл;
- снижение на 75 % рекомендованной дозы при концентрации билирубина в сыворотке крови выше 3,0 мг/дл.

Другие специальные группы пациентов

Рекомендуется применение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию, у детей, пациентов пожилого возраста, пациентов с ожирением (если масса тела составляет более 130 % от «идеальной», отмечается снижение системного клиренса доксорубицина), а также у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга.

Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м^2.

У пациентов, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения или лечившихся другими кардиотоксическими препаратами, суммарная доза доксорубицина не должна быть >400 мг/м^2.

Внутрипузырное введение:

Введение в мочевой пузырь применяется для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, а также профилактики рецидивов после трансуретральной резекции. Введение в мочевой пузырь не применяется для лечения инвазивных опухолей с прорастанием в мышечную стенку мочевого пузыря.

Рекомендуемая доза для внутрипузырного введения - 30-50 мг на инстилляцию (капельное введение), с интервалами между введениями от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от целей терапии - лечение или профилактика. Рекомендуемая концентрация раствора - 1 мг/мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида. После завершения инстилляции для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые 15 мин. Как правило, препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1-2 ч. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Чтобы не допустить чрезмерного разбавления препарата мочой, пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует воздерживаться от приема жидкости в течение 12 ч перед инстилляцией. Системное всасывание доксорубицина при инстилляции в мочевой пузырь является очень низким.

При проявлениях местного токсического действия (химический цистит, который может проявляться дизурией, полиурией, никтурией, болезненным мочеиспусканием, гематурией, дискомфортом в области мочевого пузыря, некрозом стенки мочевого пузыря) дозу, предназначенную для инстилляции, следует растворить в 50-100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Особое внимание следует уделить проблемам, связанным с катетеризацией

(например, при обструкции мочеиспускательного канала, обусловленной массивными внутрипузырными опухолями).

Внутриартериальное введение:

Пациентам 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 тех случаях, когда одновременно осуществляется экстракорпоральное выведение препарата. Поскольку этот метод потенциально опасен, и при его применении может произойти воздушная эмболия и/или артериальный тромбоз, приводящий к распространенному некрозу ткани, внутриартериальное введение могут осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания

очень часто: инфекционные осложнения;

часто: сепсис/септицемия;

нечасто: септический шок.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

нечасто: острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз (в т.ч. вторичные формы).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: дозозависимая обратимая миелосупрессия (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия), лейкопения обычно достигает минимального значения через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается на 21 день, фебрильная нейтропения, гипоксия тканей или некротические изменения.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: ангионевротический отек век и языка с нарушением функции дыхания;

очень редко: анафилаксия;

частота неизвестна: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

очень часто: анорексия;

часто: дегидратация;

очень редко: гиперурикемия;

частота неизвестна: синдром распада опухоли.

Нарушения со стороны органа зрения

часто: конъюнктивит;

частота неизвестна: кератит, слезотечение.

Нарушения со стороны сердца

часто: ранняя (острая) кардиотоксичность: неспецифические изменения на ЭКГ (расположение сегмента ST выше/ниже изолинии, синусовая тахикардия, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы), тахиаритмия, включая преждевременное сокращение желудочков и желудочковую тахикардию, брадиаритмия; *поздняя (отсроченная) кардиотоксичность:* кардиомиопатия, левожелудочковая недостаточность с/без признаками застойной сердечной недостаточности (такими как одышка, отек легких, периферические отеки, кардиомегалия, гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа, перикардит, миокардит);

очень редко: атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса.

Нарушения со стороны сосудов

очень часто: тромбофлебит;

часто: флебит, кровотечение;

нечасто: тромбоэмболические осложнения, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом), шок;

частота неизвестна: приливы крови к лицу.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

редко: дыхательная недостаточность, отек слизистой носа, одышка, тахипноэ, экссудативный плеврит, бронхоспазм, лучевая пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота, рвота, изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, язвенный колит, как правило, на 5-10 день после начала лечения и может прогрессировать при повторных терапевтических циклах), диарея;

часто: эзофагит, боль в области живота, изжога;

нечасто: кровотечение из желудочно-кишечного тракта, колит, эрозивный гастрит, некротический колит;

очень редко: эрозии и нарушение пигментации слизистой оболочки ротовой полости.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: гепатотоксичность, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации общего билирубина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: онихолизис, эритема, фоточувствительность, сыпь (энантема, экзантема), обратимая полная алопеция (возобновление роста волос обычно начинается через 2-3 месяца после прекращения введения препарата);

часто: зуд, гиперчувствительность кожи в области облучения, гиперпигментация кожи и ногтей, крапивница;

очень редко: акральная эритема;

частота неизвестна: ладонно-подошвенная эритродизестезия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

очень редко: генерализованная миастения;

частота неизвестна: артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

редко: нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты;

частота неизвестна: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения препарата, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

очень редко: аменорея (по окончании терапии происходит восстановление овуляции, однако может наступить преждевременная менопауза), олигоспермия, азооспермия (в ряде случаев количество сперматозоидов восстанавливается до нормального уровня, это может произойти через несколько лет после окончания терапии);

Лабораторные и инструментальные данные

очень часто: бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, изменение ЭКГ, увеличение массы тела (у женщин с ранним раком молочной железы, получающих адъювантную терапию доксорубицином).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

очень часто: лихорадка, астения, озноб;

часто: боль или покраснение в месте введения;

нечасто: эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую производилась инфузия, местный флебит или тромбофлебит, флебосклероз, (если доксорубицин вводится повторно в небольшую вену). В случае попадания препарата в окружающие ткани могут возникать болезненность, воспаление подкожной клетчатки и некроз тканей;

редко: сонливость;

очень редко: общее недомогание, слабость.

При внутриартериальном введении в дополнение к системной токсичности могут наблюдаться язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (вероятно, за счет рефлюкса препаратов в желудочную артерию); сужение желчных протоков вследствие вызванного препаратом склерозирующего холангита; распространенный некроз перфузируемой ткани.

При внутрипузырном введении: цистит, в т.ч. геморрагический, дизурия, гематурия (кровь в моче), полиурия, поллакиурия (учащенное мочеиспускание), странгурия (болезненное мочеиспускание), некроз и спазмы мочевого пузыря.

Возникающие при лечении побочные явления обычно обратимы при отмене препарата.

Побочные реакции, выявленные при проведении постмаркетинговых исследований

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

очень редко: вторичные новообразования полости рта.

Передозировка

Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения, тромбоцитопения), токсические поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, стоматит, энтерит, диарея), острые поражения сердца (снижение артериального давления, учащенное сердцебиение, нарушение ритма, боли в области сердца, острая сердечная недостаточность), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность).

Лечение: антидот неизвестен. При развитии ИБС следует отменить препарат. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия (гемотрансфузия, антибактериальное лечение). Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Доксорубицин применяется главным образом в комбинации с другими *цитостатическими средствами*. При этом их миелотоксичность может усиливаться. Комбинированная терапия с цитостатическими средствами (такими как, *даунорубицин, дактиномицин, цистплатин, фторурацил, митомицин, циклофосфамид*) потенцируют риск развития застойной сердечной недостаточности.

Одновременное применение кардиоактивных препаратов (например, *блокаторов «медленных» кальциевых каналов*) требуют тщательного наблюдения за показателями сердечной деятельности на протяжении всего периода лечения

На фоне лечения доксорубицином возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого *циклофосфамидом*. Некротический колит, иногда сопровождающийся инфекциями, может отмечаться при комбинации доксорубицина с *цитарабином, цисплатином, циклофосфамидом*.

Сопутствующее лечение химиотерапевтическимим гепатотоксичными препаратами (например, *меркаптопурин, метотрексат, стрептозоцин*) могут увеличивать токсичность доксорубицина в результате увеличения периода полувыведения последнего и снижения функции печени.

Если перед применением доксорубицина ввести *паклитаксел*, в сыворотке крови может повыситься концентрация доксорубицина и его метаболитов. Этот эффект незначителен, если доксорубицин применять до паклитаксела. Совместный прием этих препаратов повышает частоту развития нейтропении и стоматита.

Применение *трастузумаба* в комбинации с доксорубицином (и другими антрациклинами) связано с высоким кардиотоксическим риском. Поэтому на сегодняшний день трастузумаб не должен применяться в комбинации с антрациклинами, кроме как в надёжно контролируемых клинических исследованиях с наблюдением за состоянием сердечной деятельности. Применение антрациклинов после окончания терапии трастузумабом может

иметь повышенный риск кардиальной токсичности. Если возможно, между окончанием терапии трастузумабом и началом лечения антрациклинами следует выдержать достаточный интервал времени (не менее 27 недель). В любом случае, необходимо тщательно наблюдать за состоянием сердечной деятельности.

Доксорубицин метаболизируется с помощью цитохрома Р450 (CYP3A4 и CYP2D6) и является субстратом для переносчика Р-гликопротеина.

При одновременном введении в организм *циклоспорина (ингибитор CYP3A4 и Р-гликопротеина)* и доксорубицина может произойти ослабление интенсивности метаболизма, снижение клиренса обоих веществ и, как следствие, повышение их уровня в сыворотке крови. По возможности необходимо осуществить коррекцию дозы при одновременном применении доксорубицина и циклоспорина. Добавление циклоспорина к доксорубицину может привести к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для доксорубицина и доксорубицинола, возможно, в связи со снижением клиренса исходного вещества и снижением интенсивности метаболизма доксорубицинола. Литературные данные указывают на то, что при добавлении циклоспорина к доксорубицину наблюдаются более тяжёлые и длительные токсические изменения со стороны картины крови, чем при применении одного только доксорубицина. Кроме того, при одновременном применении циклоспорина и доксорубицина упоминалось возникновение комы и судорог.

При одновременном применении доксорубицина и 400 мг *сорафениба* 2 раза в день наблюдались как случаи повышения AUC доксорубицина на 21-47 %, так и случаи без изменений AUC. Клиническая значимость этих результатов не известна.

*Ингибиторы ферментов системы цитохрома Р450 (*например, *циметидин, ранитидин, верапамил)* могут снижать метаболизм доксорубицина, в результате повышая риск развития его токсических

эффектов. *Циметидин* снижает плазменный клиренс доксорубицина и способствует повышению AUC.

*Индукторы ферментов системы цитохрома P450 (*например, *рифампицин, барбитураты)* могут увеличивать скорость метаболизма доксорубицина, тем самым уменьшая его эффективность.

Всасывание противоэпилептических препаратов (например, *карбамазепина*, *фенитоина*, *вальпроата*) при одновременном применении доксорубицина уменьшается.

Доксорубицин усиливает действие *лучевой терапии*. Доксорубицин является радиосенсибилизатором, и вызываемый им анамнестический радиационный феномен может быть жизнеугрожающим. Любая предшествующая, одновременная или последующая лучевая терапия может усилить кардиотоксичность и гепатотоксичность доксорубицина.

Прогестерон усиливает доксорубицин-индуцированную нейтро- и тромбоцитопению.

При взаимодействии доксорубицина и препаратов, влияющих на функцию костного мозга (таких как, *производные амидопирина, антиретровирусные препараты, хлорамфеникол, фенитоин, сульфониламиды*), возможно нарушение гемопоэза.

Клозапин может увеличивать риск развития и степень тяжести гематологических осложнений при применении доксорубицина.

Доксорубицин связывается с *гепарином*. Вследствие этого возможна преципитация и потеря эффективности обоих действующих веществ.

Доксорубицин может снизить биодоступность *дигоксина* при пероральном его применении. Поэтому во время лечения доксорубицином нужно регулярно проверять концентрацию дигоксина в плазме крови.

Лечение доксорубицином иногда ведет к повышению уровня мочевой кислоты в крови, поэтому необходима коррекция дозы урикозурических препаратов, которые увеличивают риск развития нефропатии.

Комбинации доксорубицина с *Амфотерицином В* следует избегать, поскольку она может привести к выраженной нефротоксичности.

При одновременном применении доксорубицина и *ритонавира* сообщалось о повышении уровня доксорубицина в сыворотке крови.

Фармацевтически несовместим с *дексаметазоном, флуороурацилом, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином.*

Введение живых (или аттенуированных) вакцин пациентам, иммунитет которых нарушен в результате химиотерапии, в том числе доксорубицином, может привести к развитию генерализованных потенциально летальных инфекций. Поэтому пациентам, получающим доксорубицин, необходимо избегать прививания живых вакцин. Во время лечения доксорубицином пациенты должны также избегать контакта с лицами, недавно привитыми живыми вакцинами против полиомиелита. Вакцинацию рекомендуется проводить спустя некоторое время (от 3 месяцев до 1 года) после окончания лечения.

Доксорубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта со щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу препарата.

Особые указания

- Лечение препаратом Доксорубицин-Эбеве® должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов. До начала и во время терапии доксорубицином требуется регулярный контроль функций сердца (ЭКГ, Эхо-КГ, сцинтиграфия), печени и почек (биохимический анализ крови, контроль скорости клубочковой фильтрации, анализ мочи) и состояния крови (клинический анализ крови) для предупреждения осложнений лечения.
- До начала лечения доксорубицином у пациента необходимо исключить наличие токсических эффектов от предыдущих курсов химиотерапии (таких как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения, генерализованные инфекции).
- Доксорубицин необходимо вводить только внутривенно, так как введение

в окружающие ткани ведет к развитию локального некроза и тромбофлебита. При работе с доксорубицином необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорида натрия (содержащим 1 % хлора). При попадании препарата на кожу – немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором натрия гидрокарбоната; при попадании в глаза – оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение 15 мин.

• Кардиотоксичность. Риск возникновения кардиотоксичности повышается при проведении предварительной или сопутствующей лучевой терапии на область средостения, применении потенциально кардиотоксичных препаратов, предшествующей терапии антрациклинами или антрацендионами, у пациентов с анемией или лейкемическим перикардитом/миокардитом, в возрасте младше 15 лет (чаще поздняя кардиотоксичность) и старше 70 лет. У женщин отмечается более высокий риск кардиотоксичности, чем у мужчин. У выше перечисленных групп пациентов необходимо тщательно оценивать пользу-риск лечения до начала терапии доксорубицином.

Кардиотоксичность может проявляться в виде двух форм:

Ранняя (острая) кардиотоксичность – это дозонезависимая форма, в большинстве случаев носит обратимый характер и не рассматривается как показание к отмене терапии доксорубицином.

Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность зависит от суммарной дозы и манифестирует как кардиомиопатия. Развивается преимущественно в ходе курса терапии или в течение двух месяцев после его окончания, однако, могут возникать отсроченные побочные эффекты (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии). Вероятность развития нарушения функции миокарда составляет примерно 1-2 % при суммарной дозе, равной 300 мг/м^2; вероятность этого медленно возрастает при общей суммарной дозе

в 450-550 мг/м^2. При превышении этой дозы риск развития застойной сердечной недостаточности резко возрастает, в связи с чем лечение доксорубицином рекомендуется прекратить по достижении общей суммарной дозы в 550 мг/м^2. Если у пациента имеется какой-либо дополнительный риск возникновения кардиотоксичности, то токсическое действие может проявляться и при более низких кумулятивных дозах, и контроль функции сердца должен быть особенно тщательным, а общая кумулятивная доза для взрослых не должна превышать 400 мг/м^2. Угрожающая жизни застойная сердечная недостаточность является самой тяжёлой формой кардиомиопатии, вызванной антрациклинами, и представляет собой результат токсического действия вещества, которое и ограничивает его кумулятивную дозу.

Пока нет надежных методов, позволяющих предвидеть развитие острой сердечной недостаточности, вызываемой антрациклинами кардиомиопатию определяют по стойкому снижению амплитуды комплекса QRS, увеличению систолических временных интервалов (PEP/LVET, PEP – период предызгнания (преэжекционный период), LVET – фракция выброса левого желудочка) выше границ нормы и уменьшению LVET в сравнении с исходными значениями до лечения. Своевременный клинический диагноз вызванного доксорубицином поражения миокарда является очень важным для применения фармакологического лечения. При этом показано лечение сердечными гликозидами, диуретиками, а также ограничение натрия и постельный режим.

• Миелосупрессия. В процессе лечения доксорубицином необходимо проводить оценку показателей клинического анализа крови и печеночных функциональных тестов до и во время каждого цикла терапии. Пациентов с развившейся нейтропенией/лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения суперинфекции.

• Доксорубицин вызывает рвотный рефлекс. Мукозит или стоматит обычно возникают вскоре после начала лечения и в тяжёлых случаях в течение

нескольких дней могут привести к образованию язв на слизистой оболочке. У большинства пациентов эти побочные эффекты проходят на третьей неделе лечения.

• У пациентов с избыточной массой тела (>130 % от идеальной массы) системный клиренс доксорубицина уменьшается.

• По возможности следует избегать введения в вены над суставами, мелкие вены или в вены конечностей с нарушенным венозным или лимфатическим дренированием. Вследствие инъекции в мелкую вену или в связи с неоднократным введением препарата в одну и ту же вену может сформироваться флебосклероз.

• Внутривенное введение доксорубицина следует проводить с осторожностью. 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. Канюлю сразу извлекать не нужно, а удалить её после кратковременной аспирации. Не позднее, чем через 6 ч после экстравазации, рекомендуется внутривенная инфузия дексразоксана. В тех случаях, когда дексразоксан противопоказан, на область, вдвое превышающую поражённую зону, рекомендуется нанести 99 % диметилсульфоксид (4 капли на 10 $см^2$ поверхности кожи), повторяя эту процедуру трижды в день на протяжении, по меньшей мере, 14 дней. В случае необходимости следует взвесить возможность хирургической очистки. На поражённую зону для уменьшения болей попеременно с применением диметилсульфоксида следует накладывать холод. Целесообразно применять пакеты со льдом.

• Доксорубицин выделяется главным образом с желчью. До лечения и во время его проведения следует контролировать общий билирубин в сыворотке. У пациентов с повышенными значениями билирубина, как правило, отмечается замедленный клиренс и более высокий процент

токсических последствий. В таких случаях рекомендуется уменьшение дозы. Пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени доксорубицин применять нельзя.

• Доксорубицин может приводить к окрашиванию мочи в красный цвет.

• При применении доксорубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в сыворотке крови. Такие мероприятия, как повышенная гидратация, ощелачивание мочи и профилактическое назначение аллопуринола для предотвращения гиперурикемии, позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом распада опухоли. При лечении гиперурикемии и подагры может потребоваться коррекция доз противоподагрических препаратов в результате повышения концентрации мочевой кислоты на фоне лечения препаратом.

• У женщин лечение доксорубицином может вызвать аменорею и бесплодие. Как правило, овуляция и менструация нормализуются после окончания терапии, однако были сообщения и о преждевременной менопаузе. В опытах на животных токсическое воздействие доксорубицина наблюдалось и в отношении мужских половых органов (атрофия яичек, диффузная дегенерация семявыносящих протоков и гипоспермия). Доксорубицин демонстрирует мутагенное действие и может вызывать повреждение хромосом в сперматозоидах человека. Олигоспермия или азооспермия могут быть необратимыми. В некоторых случаях сообщалось и о нормализации соответствующих показателей, иногда через годы после окончания терапии.

Мужчинам и женщинам с детородным потенциалом во время лечения доксорубицином и как минимум в течение 6 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

• У некоторых пациентов, 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 в месте введения, влажный эпидермит в местах, соответствующих полям облучения.

• У пациентов, получавших терапию антрациклинами (в том числе доксорубицином), наблюдалось появление вторичного миелоидного лейкоза с прелейкемической фазой или без неё. Риск вторичного лейкоза возрастает при применении доксорубицина в комбинации с повреждающими ДНК противоопухолевыми препаратами или с лучевой терапией, а также у пациентов, которые перед этим получали высокие дозы цитотоксических препаратов, или же если доза антрациклинов была очень высокой. Эта разновидность лейкоза может иметь латентный период около 1 - 3 лет.

• При длительном (более года) лечении доксорубицином или его кумуляции более 720 мг/м^2 в очень редких случаях может развиваться вторичный рак ротовой полости, в том числе через 6 лет после окончания терапии. Необходимо регулярно проверять полость рта на наличие язв и при появлении какого-либо дискомфорта незамедлительно обратиться к специалисту.

• Не рекомендуется иммунизация, если она не одобрена врачом, в интервале от 3 месяцев до 1 года после приема препарата; другим членам семьи пациента, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; следует избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

• Данное лекарственное средство содержит 9 мг хлорида натрия в 1 мл. Если пациент придерживается диеты с ограничением потребления поваренной соли, это обстоятельство следует учесть.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для внутрисосудистого и внутрипузырного

введения доксорубицина, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Из-за вероятности появления побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, сонливость, слезотечение и других симптомов, влияющих на общее состояние, от вождения автомобиля и работы с другими механизмами во время лечения следует воздержаться.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения 2 мг/мл (по 10 мг/5 мл, 20 мг/10 мл, 50 мг/25 мл, 100мг/50 мл и 200 мг/100 мл)

По 5 мл, 10 мл, 25 мл, 50 мл и 100 мл во флаконы коричневого цвета (стекло тип 1, Евр.Фарм.), укупоренные резиновыми пробками под алюминиевой обкаткой и закрытые защитной пластмассовой крышкой.

По одному флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

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

Примечание: При хранении в холодильнике препарат может приобретать гелеобразную консистенцию, которая исчезает при выдерживании препарата при температуре 15-25 °С в течение 2-4 часов.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Мондзеештрассе 11, А-4866 Унтерах, Австрия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Медицинский директор
ЗАО «Сандоз»

Королёва М.Н.