МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Доксофос®

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата

Доксофос®

Международное непатентованное наименование

Доксорубицин

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения

Состав

Ингредиенты	Количество	
	в 1 флаконе	в 1 мл приготовленного раствора
Действующее вещество: Доксорубицина гидрохлорид	50,0 мг	1 мг
Вспомогательные вещества: Натриевая соль метилового эфира N-(13-цис-ретиноил)- L-цистеиновой кислоты (13XMeNa)	50,0 мг	1 мг
Натриевая соль метилового эфира N-(полностью-транс-ретиноил)-L-цистеиновой кислоты (XMeNa)	50,0 мг	1 мг

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

Описание

Лиофилизированный порошок или пористая масса красного цвета, допускается наличие во флаконе смеси порошка и пористой массы.

После растворения раствор должен быть прозрачным, красного цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, антибиотик.

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

Начальный период полувыведения составляет около 5 минут и свидетельствует о быстром распределении доксорубицина в тканях; терминальный период полувыведения 20 - 48 ч. Связь доксорубицина и его главного метаболита, доксорубицинола, с белками плазмы составляет 74-76 % и не зависит от концентрации доксорубицина в плазме (до 1,1 мкг/мл).

97514

Доксорубицин не проникает через гематоэнцефалический барьер.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

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 доксорубицинола сходен с таковым доксорубицина. Соотношение между площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) доксорубицинола 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 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

П Л 97514

мужчин - более длительный по сравнению с женщинами (54 и 35 ч соответственно).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

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, мелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, рак пищевода, рак желудка, первичный гепатоцеллюлярный рак, 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 мягких тканей, саркома Юинга, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, нейробластома, опухоль Вильмса, саркома Капоши при СПИДе, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, болезнь Ходжкина, 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 стойкой миелосупрессии, тяжелых нарушениях функции печени, тяжелой сердечной недостаточности

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

и тяжелых аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, предшествующей терапии доксорубицином, даунорубицином, эпирубицином, идарубицином и/или другими антрациклинами и антрацендионами в предельных суммарных дозах.

Ведение 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

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

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутрипузырно иди внутриартериально.

Восстановленный раствор препарата рекомендуется использовать сразу после приготовления.

РЕГ 97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

Внутривенное введение

В качестве монотерапии рекомендуемая стандартная доза на цикл для взрослых составляет 60-90 мг/м^2. 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/м^2. При применении доксорубицина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, обладающими сходной токсичностью, рекомендуемая доза на цикл составляет 30-60 мг/м^2.

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

Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации Доксофос® рекомендуется вводить с использованием системы для внутривенных инфузий. Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 10 минут. Введение препарата следует осуществлять при минимальном воздействии света.

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.

Во избежание случайного введения препарата в окружающие ткани, после окончания процедуры следует промыть систему для инфузий и/или катер/канюлю.

Рекомендуемые для применения материалы: система для внутривенных инфузий, не содержащие диэтилгексилфталат, этиленвинилацетатные пакеты

РЕГ. 97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004372 - 100717
СОГЛАСОВАНО

для инфузии, легкий защитный пакет (для укрытия инфузионной системы от света).

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 пациентам, ранее получавшим 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.

Приготовление раствора

Приготовление раствора препарата Доксофос® следует осуществлять в асептических условиях в защищенном от яркого и/или прямого света месте.

1. Достаньте из холодильника нужное количество флаконов. Убедитесь в том, что порошок красноватого цвета. Для достижения комнатной температуры, оставьте флаконы в защищенном от света месте примерно на 20 - 30 минут.
2. Содержимое флакона находится под отрицательным давлением, перед приготовлением раствора уравновесьте давление с помощью иглы. С помощью стерильного шприца введите 10 мл стерильной воды для инъекций, направляя ее поток на внутреннюю стенку флакона препарата Доксофос®. Жидкость следует вводить медленно, по внутренней стенке флакона, а не непосредственно на порошок во избежание образования пены.
3. После введения всего объема жидкости встряхните флакон в руке в течение примерно 5 минут, пока порошок полностью не растворится.

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

Проверьте наличие нерастворенного порошка, осмотрев флакон через его дно.

4. С помощью стерильного шприца введите 40 мл раствора Рингера лактат во флакон. Раствор следует вводить медленно, направляя его поток на внутреннюю стенку флакона, а не непосредственно на раствор, содержащийся во флаконе, во избежание образования пены. Осторожно встряхните флакон для смешивания раствора Рингера лактат с раствором, содержащимся во флаконе.

5. Осмотрите флакон на наличие частиц или осадка. Содержащийся во флаконе раствор должен быть прозрачным и иметь темно-красный цвет. Содержащий частицы или осадок раствор не может быть использован.

После восстановления каждый миллилитр раствора содержит 1 мг доксорубицина.

Во избежание контаминации микроорганизмами восстановленный раствор следует использовать немедленно. Во время проведения инфузии следует минимизировать освещенность.

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 для инстилляции составляет 30-50 мг в 25-50 мл на инсталляцию (смотри приготовление раствора). В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу следует растворить в 50-100 мл. Инстилляции можно проводить с интервалом от 1 недели до 1 месяца.

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

FEB 97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

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.

Внутриартериальное введение

Больным 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/м^2 с интервалом от 3 недель до 3 месяцев. Более высокие дозы следует применять только в случаях одновременного экстракорпорального выведения препарата.

Более низкие дозы являются подходящими для введения доксорубицина в сочетании с иодированным маслом. 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

Нежелательные реакции, зарегистрированные в связи с применением доксорубицина, перечислены ниже по категориям классов систем органов по словарю MedDRA и частоте встречаемости. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто (≥ 10%), часто (≥ 1%, < 10%), нечасто (≥ 0,1%, < 1%), редко (≥ 0,01%, < 0,1%), очень редко (< 0,01%) и неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных).

Таблица нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	Присоединение вторичных инфекций

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

Часто	Сепсис
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Неизвестно	Острый лимфолейкоз, острый миелолейкоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Неизвестно	Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто	Снижение аппетита
Неизвестно	Обезвоживание, гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы	
Неизвестно	Периферическая нейропатия (при внутриартериальном введении доксорубицина, обычно в комбинации с цисплатином), судороги, кома (в комбинации с цисплатином или винкристином)
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Конъюнктивит
Неизвестно	Кератит, повышенное слезоотделение
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Хроническая сердечная недостаточность, синусовая тахикардия
Неизвестно	Атриовентрикулярная блокада, тахиаритмия, блокада ножки пучка Гиса
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	Эмболия
Неизвестно	Шок, геморрагия, тромбофлебит, флебит, «приливы» крови к коже лица (при быстром в/в введении)

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004372 - 100717
СОГЛАСОВАНО

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта/стоматит, диарея, рвота, тошнота
Часто	Эзофагит, боль в области живота
Неизвестно	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
Неизвестно	Реакция фоточувствительности, гиперчувствительность раздраженной кожи (реакция на облучение в анамнезе), зуд, изменения кожи, эритема конечностей, онихолизис
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Неизвестно	Хроматурия (окрашивание мочи в красный цвет)[a]
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Неизвестно	Аменорея, азооспермия, олигоспермия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	Лихорадка, общая слабость, озноб
Часто	Реакция в месте инфузии
Неизвестно	Недомогание, повышенная утомляемость
Данные лабораторных и инструментальных исследований	
Очень часто	Уменьшение фракции выброса левого желудочка, отклонение от нормы параметров электрокардиограммы, отклонения от нормы активности «печеночных» трансаминаз, повышение

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

	массы тела[б]
[а] В течение одного или двух дней после применения препарата [б] Зарегистрировано у пациентов с ранним раком молочной железы, получающих адъювантную терапию на основе доксорубицина (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 доксорубицина 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 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 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.

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ

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

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.

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.

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.

Передозировка

Острая передозировка доксорубицина может привести к развитию тяжелой миелосупрессии (преимущественно лейкопении и тромбоцитопении), токсических эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном мукозит) и вызвать острые поражения сердца.

Антидот к доксорубицину не известен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействий

Доксорубицин является субстратом изофермента CYP3A4 и CYP2D6, а также Р-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 доксорубицинола. 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 кальциевых каналов) необходимо контролировать функцию сердца. Были описаны случаи обострения геморрагического цистита, вызванного циклофосфамидом, и усиление гепатотоксичности 6-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,

РЕГ. 97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

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 не известно.

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 с 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 тромбопению.

Особые указания

Доксофос® следует применять только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитотоксических препаратов.

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛИ-004372 - 100717
СОГЛАСОВАНО

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, недавно получавших терапию другими кардиотоксическими препаратами, особенно препаратами с длительным периодом полувыведения (такими как трастузумаб), также может быть повышен риск развития кардиотоксичности. Период полувыведения трастузумаба составляет около 28 – 38 дней, он может присутствовать в кровотоке в течение 27 недель. В связи с этим рекомендуется по возможности избегать терапии антрациклинами в течение 27 недель после отмены трастузумаба. В случае

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

необходимости применения антрациклинов до окончания этого срока, следует тщательно контролировать функцию сердца.

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/м^2, увеличивается медленно до достижения суммарной кумулятивной дозы 450-550 мг/м^2, после чего отмечается резкое увеличение риска. В связи с этим максимальная кумулятивная доза не должна превышать 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. Однако, кардиотоксичность может развиться и при применении более низких кумулятивных доз доксорубицина независимо от наличия факторов риска.

У детей и подростков повышен риск развития поздней кардиотоксичности доксорубицина. У женщин этот риск, может быть выше, чем у мужчин. Рекомендуется периодический контроль состояния сердечно-сосудистой системы после окончания терапии.

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, следует проводить до и во время каждого цикла терапии доксорубицином. Дозозависимая обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения) являются основным проявлением гематологической токсичности доксорубицина 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

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

норме к 21-ому 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 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 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 внутрипузырном применении препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленная массивными опухолями мочевого пузыря).

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

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

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

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 у больных могут развиться 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

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения, 50 мг.

По 50 мг во флаконы из прозрачного стекла вместимостью 75 мл (стекло типа I, Евр. Ф.), укупоренные бутилкаучуковыми пробками (покрыты фторпластовой пленкой) и обжатые комбинированными колпачками типа «флип-офф» из алюминия и полипропилена. На флаконы наклеивают этикетки.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Препарат не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

После растворения использовать согласно инструкции. Рекомендуется использовать немедленно после растворения.

97514

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004372-100717
СОГЛАСОВАНО

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель/ Владелец регистрационного удостоверения

Оасмиа Фармасьютикал АБ, Валлонгатан 1, SE – 752 28 Уппсала, Швеция

Претензии предъявлять по адресу:

Оасмиа Фармасьютикал АБ, Валлонгатан 1, SE – 752 28 Уппсала, Тел: +4618505440, Швеция

Руководитель организации-заявителя подпись Некрасов О.В.

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ЛегисФарм" ОГРН 5077746709 24 * МОСКВА *

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

97514