МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СИНДРОКСОЦИН (SINDROXOCIN)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Синдроксоцин

Международное непатентованное название: доксорубицин (doxorubicin)

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

Состав

1 флакон, содержащий 10 мг действующего вещества, содержит:

активное вещество: доксорубицина гидрохлорид 10 мг;

вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат 1 мг, лактоза безводная 50 мг (в виде лактозы моногидрата 52,63 мг).

1 флакон, содержащий 50 мг действующего вещества, содержит:

активное вещество: доксорубицина гидрохлорид 50 мг;

вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат 5 мг, лактоза безводная 250 мг (в виде лактозы моногидрата 263,15 мг).

Описание

Пористая масса красного цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик

Код АТХ: L01DB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, выделенный из культуры Streptomyces peucetius var. caesius.

Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие. Механизм действия заключается во взаимодействии с ДНК, образовании свободных радикалов и прямом воздействии на мембраны клеток с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. Клетки чувствительны к препарату в S- и G2-фазах.

Фармакокинетика

Абсорбция - высокая, распределение - относительно равномерное. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Связь с белками плазмы составляет около 75%.

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. После внутривенного введения (в/в) быстро исчезает из крови, концентрируясь в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Период полувыведения – 20-48 ч для доксорубицина и доксорубицинола. Выведение: с желчью – 40% в неизмененном виде в течение 7 дней, почками – 5-12% доксорубицина и его метаболитов в течение 5 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Детский возраст

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 пациенты

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, лимфогранулематоз 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, выраженной печеночной недостаточности, тяжелой сердечной недостаточности и аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, предшествующей терапии другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах, острые вирусные инфекции (в том числе при ветряной оспе, опоясывающем герпесе).
- Введение в мочевой пузырь противопоказано при: инвазивных опухолях с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, инфекции мочевыводящих путей, воспалении мочевого пузыря.

С осторожностью

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипербилирубинемия, ранее проводившаяся лучевая терапия или химиотерапия, уратный нефролитиаз (в т.ч. в анамнезе), заболевания сердца (кардиотоксическое действие может отмечаться при более низких суммарных дозах), печеночная недостаточность, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, детский возраст, пожилые пациенты, пациенты с ожирением, подагра (в т.ч. в анамнезе), паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы.

Способ применения и дозы

Синдроксоцин 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

Препарат вводят внутривенно струйно медленно.

- 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. Циклы повторяются каждые 3-4 недели.
- для уменьшения токсического действия доксорубицина, особенно кардиотоксичности 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.

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 массивную противоопухолевую терапию, у детей, у пациентов пожилого возраста, у 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.

Внутривенное введение доксорубицина следует проводить с осторожностью. 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 минут.

Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м^2. У больных, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения или лечившихся другими кардиотоксичными препаратами, суммарная доза доксорубицина не должна быть более 400 мг/м^2.

Введение в мочевой пузырь

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. После завершения инстилляции, для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые пятнадцать минут. Как правило, препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1-2 часов. 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 часов 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 дополнительно 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

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 тех случаях, когда одновременно осуществляется экстракорпоральное выведение препарата.

Поскольку этот метод потенциально опасен, и при его использовании может произойти распространенный некроз ткани, внутриартериальное введение могут осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.

Побочное действие

Со стороны органов кроветворения: дозозависимая, обратимая лейкопения и нейтропения. Возможно также развитие тромбоцитопении и анемии. 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: проявлением *ранней (острой)* кардиотоксичности доксорубицина является в первую очередь синусовая тахикардия

и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая и желудочковую тахикардию), желудочковая экстрасистолия, а также брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада 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. *Позднее (отсроченное)* поражение миокарда проявляется снижением фракции выброса левого желудочка без клинических симптомов и/или симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (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 является опасная для жизни ЗСН, которая представляет собой токсичность, ограничивающую кумулятивную дозу препарата. Флебит, тромбофлебит, тромбоэмболические осложнения, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит или эзофагит (в тяжелых случаях может развиться изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта), гиперпигментация слизистой оболочки ротовой полости, боли в области живота, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, диарея, колит. 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.

Со стороны органов чувств: 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 уровня; 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.

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

Местные реакции: нередко выявляется эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую производилась инфузия, затем может возникнуть местный флебит или тромбофлебит. Также может развиться флебосклероз, особенно, если доксорубицин вводится повторно в небольшую вену. В случае попадания препарата в окружающие ткани могут возникать местная болезненность, тяжелое воспаление подкожной клетчатки и некроз тканей.

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.

При внутрипузырном введении: цистит, окрашивание мочи в красный цвет.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия (при внутриартериальном введении доксорубицина, обычно в комбинации с цисплатином); судороги и кома (в комбинации с цисплатином или винкристином).

Прочие: недомогание, астения, лихорадка, озноб, «прилив» крови к коже лица (при быстром в/в введении), гиперурикемия или нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты, развитие острого лимфоцитарного или миелоцитарного лейкоза, инфекции.

Передозировка

Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, острая кардиотоксичность.

Лечение: антидот к доксорубицину неизвестен, проводится симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Доксорубицин может усиливать токсичность других противоопухолевых средств, особенно миелотоксичность и токсическое воздействие на желудочно-кишечный тракт.

При одновременном использовании доксорубицина и других цитотоксических препаратов, которые обладают потенциальной кардиотоксичностью (например, фторурацил и/или циклофосфамид) требуется проведение тщательного контроля функции

сердца в течение всего курса терапии.

На фоне применения доксорубицина возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого циклофосфамидом и усиление гепатотоксичности 6-меркаптопурина.

Стрептозоцин увеличивает период полувыведения доксорубицина.

Доксорубицин усиливает вызванное облучением токсическое действие на миокард, слизистые оболочки, кожу и печень.

Урикозурические противоподагрические препараты увеличивают риск развития нефропатии.

Гепатотоксические препараты, ухудшая функцию печени, могут приводить к повышению токсичности доксорубицина.

Доксорубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу доксорубицина. Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином, 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.

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

Даунорубицин, циклофосфамид, дактиномицин, митомицин, облучение области средостения повышают риск развития кардиотоксического действия; рекомендуемая доза доксорубицина - не более 400 мг/кв.м. Применение доксорубицина у больных, получавших полные кумулятивные дозы даунорубицина или доксорубицина (в анамнезе), не рекомендуется.

Особые указания

Лечение Синдроксоцином должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов.

- Для снижения риска токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии Синдроксоцином проводить регулярный контроль его функции, включая оценку фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии или

многоканальной радиоизотопной ангиографии, а также ЭКГ-контроля. 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; вероятность этого медленно возрастает при общей суммарной дозе в 450-550 мг/м^2. Затем риск развития застойной сердечной недостаточности резко возрастает, поэтому рекомендуется не превышать общую суммарную дозу в 550 мг/м^2. Если у пациента имеется какой-либо дополнительный риск возникновения кардиотоксичности (например, указания в анамнезе на заболевание сердца, предшествующая терапия антрациклинами или антрацендионами, предшествующая лучевая терапия области средостения, одновременное применение других потенциально кардиотоксичных препаратов, таких как циклофосфамид и фторурацил), то токсическое действие может проявляться и при более низких кумулятивных дозах, и контроль функции сердца должен быть особенно строгим. Вызванная доксорубицином кардиотоксичность 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).
- В процессе лечения Синдроксоцином необходимо проводить оценку гематологических показателей до и во время каждого цикла терапии, включая определение количества лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови и печеночных функциональных тестов.
- При появлении первых признаков экстравазации Синдроксоцина (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.
- По возможности следует избегать введения в вены над суставами или в вены конечностей с нарушенным венозным или лимфатическим дренированием.
- При применении 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. Такие мероприятия как повышенная гидратация, ощелачивание мочи и профилактическое назначение аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли. При лечении гиперурикемии и подагры может потребоваться корректировка доз противоподагрических средств в результате повышения концентрации мочевой кислоты на фоне лечения препаратом.

- Больных с развившейся нейтропенией/лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения инфекции.
- Отказ от иммунизации, если она не одобрена врачом в интервале от 3 мес до 1 года после приема препарата; др. членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.
- 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 Синдроксоцином 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 натрия гидрокарбоната; при попадании в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Следует избегать управления транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поскольку высок риск развития тошноты и рвоты в период применения препарата.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения 10 мг или 50 мг. По 10 мг или 50 мг активного вещества в стеклянных флаконах, герметично укупоренных бромбутиловыми резиновыми пробками с силикатным наполнителем и обкатанных алюминиевыми колпачками с полипропиленовым диском оранжевого цвета. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 96 флаконов (по 10 мг во флаконе) или по 48 флаконов (по 50 мг во флаконе) вместе с инструкциями по применению в картонную коробку; по 4 коробки в картонную коробку (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

4 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «Актавис Групп», Исландия, произведено «С.К. Синдан-Фарма С.Р.Л»,
11й Йон Михалаче Бульвар, Сектор 1, 011171, Бухарест, Румыния.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Актавис»
127018, г. Москва, ул. Сущевский вал, д. 18,
Тел. 644-44-14, Факс: 644-44-24

Медицинский директор ООО «Актавис» Вильчинская М.Ю.