

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Доксорубицин-РОНЦ, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения.

Доксорубицин-РОНЦ, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: доксорубицин.

Доксорубицин-РОНЦ, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения

Каждый флакон содержит 10 мг доксорубицина (в виде гидрохлорида).

Доксорубицин-РОНЦ, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения

Каждый флакон содержит 50 мг доксорубицина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения.

Пористая спрессованная масса или порошок от оранжево-красного до красного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Доксорубицин-РОНЦ показан к применению у взрослых и детей:

- рак молочной железы,
- мелкоклеточный рак легкого,
- 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 при СПИДе,
- острый лимфобластный лейкоз,
- острый миелобластный лейкоз,
- хронический лимфолейкоз,
- болезнь Ходжкина,
- неходжкинские лимфомы,
- множественная миелома.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Доксорубицин-РОНЦ следует применять только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитотоксических препаратов.

Препарат Доксорубицин-РОНЦ может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии.

Режим дозирования

При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Внутривенное введение

- в качестве монотерапии рекомендуемая доза на цикл для взрослых составляет 60-90 мг/м² с интервалом в 3-4 недели. Обычно препарат вводится однократно в течение цикла; однако цикловую дозу можно разделить на несколько введений (например, вводить в течение первых трех дней подряд каждые 4 недели или в первый и восьмой день цикла каждые 3 недели);
- для уменьшения токсического действия препарата доксорубицина, особенно кардиотоксичности, применяется еженедельный режим введения препарата по 10-20 мг/м²;
- в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами доксорубицин назначается в цикловой дозе 30-60 мг/м² каждые 3-4 недели.

Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м².

У больных, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения или лечившихся другими кардиотоксическими препаратами, суммарная доза доксорубицина не должна превышать 400 мг/м².

Введение в мочевого пузырь

Рекомендуемая доза для внутривезикулярного введения 30-50 мг на инстилляцию, с интервалами между введениями от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от целей терапии - лечение или профилактика.

Системное всасывание доксорубицина при инстилляции в мочевого пузырь очень низкое.

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 повторных инстилляций, 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 введён внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 30-150 мг/м² с интервалом от 3 недель до 3 месяцев. Более высокие дозы следует применять только в тех случаях, когда одновременно осуществляется экстракорпоральное выведение препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени.

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

- 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 особые группы пациентов

Рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию; 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.

Дети

Рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у детей.

Способ применения

Внутривенно, внутрипузырно или внутриартериально.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Внутривенное введение

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 вену. 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.

Внутриартериальное введение

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.

Внутрипузырное введение

Рекомендуемая концентрация раствора - 1 мг/1 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида. Инстилляцию следует проводить с помощью катетера. Как правило, препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1-2 часов. После завершения инстилляций для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые пятнадцать минут. В конце инстилляций 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к доксорубину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания.

Внутривенное введение противопоказано при:

- стойкой миелосупрессией;
- тяжелых нарушениях функции печени;
- тяжелой сердечной недостаточности и тяжелых аритмиях;
- недавно перенесенном инфаркте миокарда;
- предшествующей терапии доксорубином, даунорубином, эпирубином, идарубином и/или другими антрациклинами и антрацендионами в предельных суммарных дозах.

Введение в мочевой пузырь противопоказано при:

- инфекциях мочевыводящих путей;
- воспалении мочевого пузыря;
- гематурии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

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

До начала лечения 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 фракции 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 доксорубин, одновременно с другими кардиотоксическими препаратами до тех пор, пока не проведено исследование сердечной функции пациента. При применении антрациклинов у пациентов, которым недавно проводили терапию другими кардиотоксическими препаратами, особенно препаратами с длительным периодом полувыведения (такими как трастузумаб), также может быть повышен риск развития кардиотоксичности. Период полувыведения трастузумаба вариабелен. Трастузумаб может присутствовать в кровотоке в течение 7 месяцев. В связи с этим рекомендуется по возможности избегать терапии антрациклинами в течение 7 месяцев после отмены трастузумаба. В случае необходимости применения антрациклинов до окончания этого срока следует тщательно контролировать сердечную функцию.

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/м², увеличивается медленно до достижения суммарной кумулятивной дозы 450-550 мг/м², после чего отмечается резкое увеличение риска. В связи с этим максимальная кумулятивная доза не должна превышать 550 мг/м².

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 развиваться и при применении более низких кумулятивных доз доксорубина независимо от наличия факторов риска.

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

Токсичность доксорубина и других антрациклинов или антрацендионов, вероятно, носит аддитивный характер.

Как и другие цитотоксические средства, доксорубин может вызвать миелосупрессию. Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу, следует проводить до и во время каждого цикла терапии доксорубином. Дозозависимая обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения) является основным проявлением гематологической токсичности доксорубина 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 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 доксорубин, 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 показатель 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 внутривенном применении препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленная массивными опухолями мочевого пузыря).

При применении доксорубицина может наблюдаться гиперурикемия вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток. В связи с этим 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 и инактивированные вакцины применять допустимо, тем не менее, ответ на введение этих вакцин может быть ослаблен.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Доксорубин является субстратом изофермента CYP3A4 и CYP2D6, а также Р-гликопротеина (Р-рр). Клинически значимые взаимодействия были отмечены при применении ингибиторов изоферментов CYP3 A4, CYP2D6 и/или Р-рр (например, верапамил), приводившие к повышению концентрации и клинического эффекта доксорубина. Индукторы изофермента CYP3A4 (например, фенобарбитал, фенитоин, препараты зверобоя продырявленного) и индукторы Р-рр могут снизить концентрацию доксорубина.

Одновременное применение циклоспорина и доксорубина может приводить к увеличению AUC обоих препаратов. Этот эффект, возможно, связан со снижением клиренса неизмененного препарата и снижением метаболизма доксорубинола. Имеются предположения, что одновременное применение циклоспорина и доксорубина может приводить к более тяжелой и длительной гематологической токсичности, чем при применении только доксорубина. Имеются сообщения о развитии комы и судорог при одновременном применении циклоспорина и доксорубина.

При применении доксорубина в комбинации с другими цитотоксическими средствами возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении костного мозга/системы крови и желудочно-кишечного тракта. При применении доксорубина в комбинации с другими потенциально кардиотоксическими химиотерапевтическими средствами, а также сердечно-сосудистыми препаратами (например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов) необходимо контролировать функцию сердца. Были описаны случаи обострения геморрагического цистита, вызванного циклофосфамидом, и усиление гепатотоксичности меркаптопурина.

Доксорубин 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 доксорубина.

Введение паклитаксела до доксорубина может привести к увеличению плазменных концентраций доксорубина и/или его метаболитов в плазме крови. Этот эффект является минимальным, когда доксорубин применяют до паклитаксела.

При одновременном применении доксорубина 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.

Одновременное применение с прогестероном усиливает доксорубин-индуцированную нейтро- и тромбоцитопению.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Мужчины и женщины, получающие терапию доксорубином, должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Доксорубин противопоказан к применению при беременности. В экспериментальных исследованиях установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие доксорубина.

Лактация

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

У женщин доксорубин может вызвать бесплодие и аменорею. Овуляция и менструации обычно восстанавливаются после прекращения лечения, хотя возможно наступление ранней менопаузы.

У мужчин доксорубин 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая, что при применении Доксорубина-РОНЦ у больных могут развиваться тошнота, рвота, слезотечение и другие симптомы, влияющие на общее состояние, от вождения автомобиля и работы с другими механизмами во время лечения рекомендуется воздержаться.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

Инфекции и инвазии

Очень часто: присоединение вторичных инфекций

Часто: сепсис

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

частота неизвестна: острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения;

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: анафилактическая реакция.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: снижение аппетита.

частота неизвестна: обезвоживание, гиперурикемия.

Нарушения со стороны нервной системы

частота неизвестна: периферическая нейропатия (при внутриартериальном введении доксорубина, обычно в комбинации с цисплатином), судороги, кома (в комбинации с цисплатином или винкристином).

Нарушения со стороны органа зрения

часто: конъюнктивит;

частота неизвестна: кератит, повышенное слезоотделение.

Нарушения со стороны сердца

Часто: хроническая сердечная недостаточность, синусовая тахикардия;

частота неизвестна: атриовентрикулярная блокада, тахиаритмия, блокада ножки пучка Гиса.

Нарушения со стороны сосудов

нечасто: эмболия;

частота неизвестна: шок, геморрагия, тромбоз, флебит, «приливы» крови к коже лица (при быстром в/в введении).

Желудочно-кишечные нарушения

очень часто: воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта/стоматит, диарея, рвота, тошнота;

часто: эзофагит, боль в области живота;

частота неизвестна: 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;

частота неизвестна: реакция фоточувствительности, гиперчувствительность раздраженной кожи (реакция на облучение в анамнезе), зуд, изменения кожи, эритема конечностей, онихоматоз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: гематурия (окрашивание мочи в красный цвет)^а.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

частота неизвестна: аменорея, азооспермия, олигоспермия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

очень часто: лихорадка, общая слабость, озноб;

часто: реакция в месте инфузии;

частота неизвестна: недомогание, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

очень часто: уменьшение фракции выброса левого желудочка, отклонение от нормы параметров электрокардиограммы, отклонения от нормы активности «печеночных» трансаминаз, повышение 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 доксорубина (исследование NSABP B-15)

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные явления со стороны сердца

При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности — ранней (т.е. острой) или поздней (отсроченной).

Проявлением ранней кардиотоксичности доксорубин является, в основном, синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T). Также могут

отмечаться тахикардией (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.

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

Местные реакции

Экстравазация во время внутривенной инфузии доксорубина 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 мочевого пузырь

Введение в мочевого 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

Внутриартериальное введение доксорубина 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 склерозный холангит), а также распространенный некроз перфузируемой ткани.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д.4, строение 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Антидот к доксорубицину неизвестен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; антрациклины и родственные соединения.

Код АТХ: L01DB01.

Механизм действия

Доксорубин — цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделенный из культуры *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Цитотоксическое действие доксорубина в отношении злокачественных клеток и его токсические эффекты на различные органы, вероятно, обусловлены интеркаляцией нуклеотидных оснований и способностью доксорубина связываться с липидами клеточной мембраны. Интеркаляция ингибирует репликацию нуклеотидов и активность ДНК- и РНК-полимераз. Взаимодействие доксорубина с топоизомеразой II с образованием ДНК-расщепляемых комплексов считают важным механизмом цитотоксического действия доксорубина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

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

Доксорубин не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Ферментативное восстановление в положении 7 и расщепление даунозаминового сахара приводит к образованию агликонов, что сопровождается также образованием свободных радикалов. Последние могут обуславливать кардиотоксические эффекты доксорубина. Период полувыведения доксорубинола сходен с таковым доксорубина. Соотношение между площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) доксорубинола и AUC доксорубина по сравнению с доксорубином составляет 0,4-0,6.

Элиминация

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 доксорубинола через почки 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

Коррекция 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 доксорубинола снижается.

Нарушение функции почек

Влияние функции почек на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость

Доксорубин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу доксорубицина.

Из-за химической несовместимости доксорубин нельзя смешивать с гепарином (при смешивании образуется осадок).

Доксорубин нельзя смешивать с фторурацилом (например, в одном инфузионном пакете или вводить через один катетер), так как это может привести к выпадению осадка.

В случае необходимости одновременного применения этих препаратов рекомендуется промыть катетер между введениями доксорубицина и фторурацила.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 15 до 25 °С в защищенном от света месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения 10 мг и 50 мг.

Количество препарата, соответствующее 10 мг или 50 мг доксорубина гидрохлорида, в бесцветном стеклянном флаконе, укупоренном пробкой из бромбутилкаучука под обкатку алюминиевым колпачком или алюминиевым колпачком с пластмассовой вставкой.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

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 доксорубина на кожу следует немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором бикарбоната натрия, не используйте щетку, чтобы не повредить кожу; если препарат попал в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут, затем необходимо обратиться к врачу.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Лиофилизат доксорубина растворяется 0,9 % раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Полученный раствор с необходимым количеством доксорубина дополнительно разбавляется 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации не более 1 мг/1 мл.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал «Научпрофи» ФГБУ

"НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России

тел./факс: (499) 324-14-34

адрес электронной почты: info@naukoprofy.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал «Научпрофи» ФГБУ

"НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России

тел./факс: (499) 324-14-34

адрес электронной почты: info@naukoprofy.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Доксорубицин-РОНЦ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>