

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДОКСОРУБИЦИН, 2 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривенного и внутривузырного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: доксорубин.

Каждый мл концентрата содержит 2,0 мг доксорубина (в виде гидрохлорида).

Каждый флакон 5 мл содержит доксорубина 10 мг (в виде гидрохлорида).

Каждый флакон 12,5 мл содержит доксорубина 25 мг (в виде гидрохлорида).

Каждый флакон 25 мл содержит доксорубина 50 мг (в виде гидрохлорида).

Каждый флакон 37,5 мл содержит доксорубина 75 мг (в виде гидрохлорида).

Каждый флакон 75 мл содержит доксорубина 150 мг (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривенного и внутривузырного введения.

Прозрачный раствор красного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Внутривенное введение

В качестве монотерапии рекомендуемая доза на цикл для взрослых составляет 60–90 мг/м². 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/м². При применении доксорубицина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, обладающими сходной токсичностью, рекомендуемая доза на цикл составляет 30–60 мг/м².

Внутриартериальное введение

Пациентам 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/м² 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 йодированным маслом.

Введение в мочевого пузырь

Введение в мочевого пузырь применяется для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, а также в качестве профилактики для снижения вероятности рецидива после трансуретральной резекции. Введение в мочевого пузырь не показано для лечения инвазивных опухолей с прорастанием в мышечную стенку мочевого пузыря. Рекомендуемая доза составляет 30–50 мг на инстилляцию (капельное введение), с интервалами между введениями от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от того, является целью терапии лечение или профилактика. Рекомендуемая концентрация раствора – 1 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида. В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу, предназначенную для инстилляции, следует растворить в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

– если концентрация билирубина в сыворотке крови составляет 1,2–3 мг/дл, вводимая доза препарата должна быть снижена на 50 % от рекомендованной;

– если концентрация билирубина в сыворотке крови превышает 3 мг/дл, то вводимая доза препарата должна быть снижена на 75 % от рекомендованной.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуется применение более низких доз или увеличение интервалов между циклами.

Другие специальные группы пациентов

Пациентам, которые ранее получали интенсивную химиотерапию, пациентам с ожирением (если масса тела составляет более 130 % от оптимальной, отмечается снижение системного клиренса препарата), а также пациентам с опухолевой инфильтрацией костного мозга рекомендуется применение более низких доз или увеличение интервалов между циклами.

Дети

Рекомендуется применение более низких доз или увеличение интервалов между циклами.

Способ применения

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами представлена в разделе 6.6.

Применяется внутривенно, внутриартериально, внутривульварно.

Внутривенное введение

Повторные (после первого курса) введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической). Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации препарат рекомендуется вводить через трубку системы для внутривенной инфузии, во время инфузии 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 10 минут. Суммарная доза доксорубина не должна превышать 550 мг/м².

Пациентам, получавшим ранее лучевую терапию на область средостения/перикардальную область или принимавшим другие кардиотоксические препараты, при необходимости увеличения суммарной дозы доксорубина более 450 мг/м² введение препарата следует проводить под строгим мониторингом функции сердца.

Внутриартериальное введение

Поскольку этот метод (введения в главную печеночную артерию) является потенциально опасным и может привести к распространенному некрозу ткани, внутриартериальное введение должны осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.

Внутривульварное введение

Инстилляцию в мочевой пузырь 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 пациенту во время инстилляций 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 инстилляций. В конце инстилляций пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Инструкции по введению раствора для инфузий см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к доксорубину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1., а также к другим антрациклинам и антрацендионам
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Внутривенное введение противопоказано при: стойкой миелосупрессии (количество лейкоцитов < 2000 клеток/мм³, количество тромбоцитов < 50000 клеток/мм³), 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

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
- Пациенты с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (при внутриаириальном введении доксорубицина)
- Паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы.

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

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, 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 доксорубина. 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) являются 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-му 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 пациентов, 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 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 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 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Доксорубин является субстратом изофермента CYP3A4 и CYP2D6, а также Р-гликопротеина (Р-рр). Клинически значимые взаимодействия были отмечены при применении ингибиторов изоферментов CYP3A4, CYP2D6 и/или Р-рр (например, верапамил), приводившие к повышению концентрации и клинического эффекта доксорубина. Индукторы изофермента CYP3A4 (например, фенobarбитал, 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 концентраций доксорубина и/или его метаболитов в плазме крови. Этот эффект является минимальным, когда доксорубин 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 неизвестно.

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 со 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 тромбоцитопению.

4.6. Фертильность, беременность, и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Мужчины и женщины, получающие терапию доксорубицином, должны использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.4.).

Фертильность

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.

Беременность

Применение препарата при беременности противопоказано.

Лактация

Применение в период грудного вскармливания противопоказано. Доксорубицин выделяется в грудное молоко. В период терапии доксорубицином грудное вскармливание следует прекратить.

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

При применении доксорубицина могут развиваться 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, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, во время лечения рекомендуется воздержаться.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Присоединение вторичных инфекций
	Часто	Сепсис
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Частота неизвестна	Острый лимфолейкоз, острый миелолейкоз
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Частота неизвестна	Анафилактическая реакция
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Снижение аппетита
	Частота неизвестна	Обезвоживание, гиперурикемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Частота неизвестна	Периферическая нейропатия (при внутриаартериальном введении доксорубицина, обычно в комбинации с цисплатином), судороги, кома (в комбинации с цисплатином или винкристином)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Часто	Конъюнктивит
	Частота неизвестна	Кератит, повышенное слезоотделение
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	Хроническая сердечная недостаточность, синусовая тахикардия

Системно-органный класс	Частота	
	Частота неизвестна	Атриовентрикулярная блокада, тахикардия, блокада ножки пучка Гиса
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	Эмболия
	Частота неизвестна	Шок, геморрагия, тромбоз, флебит, «приливы» крови к коже лица (при быстром в/в введении)
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	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
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	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, онихолизис
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Частота неизвестна	Хроматурия (окрашивание мочи в красный цвет) ^a
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Частота неизвестна	Аменорея, азооспермия, олигоспермия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Лихорадка, общая слабость, озноб
	Часто	Реакция в месте инфузии
	Частота неизвестна	Недомогание, повышенная утомляемость
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Уменьшение фракции выброса левого желудочка, отклонение от нормы параметров электрокардиограммы, отклонения от нормы активности «печеночных» трансаминаз, повышение массы тела ^b
^a В течение одного или двух дней после применения препарата. ^b Зарегистрировано у пациентов с ранним раком молочной железы, получавших 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 последующего 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-х 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 тромбозов и тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии (в некоторых случаях с летальным исходом).

Вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром

Как и в случае других противоопухолевых агентов, повреждающих ДНК, у пациентов, получавших комбинированное лечение с доксорубином, вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром отмечались редко.

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.

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 склерозирующий холангит), а также распространенный некроз перфузируемой ткани.

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

«Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://roszdravnadzor.gov.ru/>».

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая передозировка доксорубицина может привести к тяжелой миелосупрессии (преимущественно – к лейкопении и тромбоцитопении), к токсическим эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, стоматит, энтерит, диарея), вызвать острые поражения сердца (снижение артериального давления, учащенное сердцебиение, нарушение сердечного ритма, боли в области сердца, острая сердечная недостаточность).

Лечение

Антидот к доксорубицину неизвестен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия. Гемодиализ не эффективен.

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

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

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; терминальный период полувыведения составляет 20–48 ч. Концентрируется в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Проникает через плацентарный барьер; выделяется с грудным молоком. 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). Объем распределения – 500–2900 л/м².

Доксорубицин 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 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.

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 доксорубицинола с мочой выводится менее 3 % дозы.

Системный клиренс доксорубицина значительно снижается у женщин с ожирением, масса тела которых составляет более 130 % от оптимальной.

Дети

Клиренс доксорубицина у детей старше 2 лет превышает таковой у взрослых. Клиренс у детей младше 2 лет приближается к значениям клиренса у взрослых.

Пожилые

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

Пол

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

Раса

Влияние расы на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

Нарушение функции печени

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

Нарушение функции почек

Влияние функции почек на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Хлороводородная кислота

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Доксорубин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта со 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

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре от 2 до 8°C для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл (10 мг действующего вещества) во флаконы коричневого стекла вместимостью 10 мл, 10 мл (20 мг действующего вещества) и 12,5 мл (25 мг действующего вещества) во флаконы коричневого стекла вместимостью 20 мл, 25 мл (50 мг действующего вещества), 37,5 мл (75 мг действующего вещества) и 50 мл (100 мг действующего вещества) во флаконы коричневого стекла вместимостью 50 мл, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми с крышками пластиковыми. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Упаковка для стационаров

25, 50, 85 или 100 флаконов вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку картонную.

На коробку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

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

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

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 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 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 (см. раздел 4.4).

Доксорубицин совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида и 5 % раствором декстрозы.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ИРВИН 2»

140000, Московская область, г. Люберцы, ул. Котельническая, д.13, помещение 11, комната 1.

Тел./факс: +7 (495) 800-77-87

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ИРВИН 2»

115230, г. Москва, 1-й Нагатинский проезд, дом 10, стр. 1, а/я 332.

Тел./факс: +7 (495) 800-77-87

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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