

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доксорубицин Эбеве®
концентрат для приготовления раствора для инфузий



2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 флакон с 5 мл раствора содержит 10 мг доксорубицина гидрохлорида (2 мг/мл).
1 флакон с 25 мл раствора содержит 50 мг доксорубицина гидрохлорида (2 мг/мл).

Другие вспомогательные вещества с известным эффектом: 1 мл содержит 9 мг натрия хлорида.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий
Прозрачный раствор красного цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Терапевтические показания для лечения взрослых, подростков и детей:

- рак молочной железы;
- неoadьювантная и адьювантная терапия остеосаркомы;
- распространенная саркома мягких тканей у взрослых;
- мелкоклеточный рак легкого (МРЛ);
- ходжкинская лимфома;
- высокозлокачественная неходжкинская лимфома;
- индукционная и консолидационная терапия при остром лимфобластном лейкозе;
- острый миелобластный лейкоз;
- распространенная множественная миелома;
- распространенный или рецидивирующий рак эндометрия;
- распространенный или рецидивирующий папиллярный/фолликулярный рак щитовидной железы;
- анапластический рак щитовидной железы;
- системное лечение местного распространенного или метастазирующего рака мочевого пузыря;
- внутрипузырная профилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции;
- рецидивирующий рак яичников;
- опухоль Вильмса (II стадия при высокозлокачественных типах, поздние стадии [III – IV] при любых типах опухоли);
- распространенная нейробластома;
- саркома Юинга.

Доксорубицин часто используется в комбинированной химиотерапии с другими цитостатиками.

4.2 Дозы и способ применения

Только для внутривенного или внутривезикулярного введения.

1679 - 2015

Перед прокалыванием иглой флакон согревают до комнатной температуры. Доксорубин следует вводить под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт лечения цитостатиками. В дальнейшем пациент должен находиться под тщательным наблюдением и часто обследоваться во время лечения.

В связи с риском развития кардиомиопатии, нередко летальной, риски и пользу для конкретного пациента следует оценивать перед каждым введением.

До начала лечения рекомендуется провести стандартное исследование функции печени (уровни АСТ, АЛТ, ЩФ и билирубина) и почек (см. раздел 4.4).

Чтобы определить состояние функции сердца у пациента, необходимо оценить фракцию выброса левого желудочка с помощью ультразвукового исследования или MUGA сканирования. Это следует проводить до начала лечения и каждый раз, когда кумулятивная доза доксорубина, полученная пациентом, составляет приблизительно 100 мг/м² (см. раздел 4.4)

Внутривенное введение (в/в) доксорубина должно выполняться с большой осторожностью. Препарат рекомендуется вводить внутривенно в течение 3–5 минут в физрастворе или 5%-ном растворе глюкозы с использованием систем гравитационной капельной инфузии. Этот метод минимизирует риск развития тромбоза и перивенозной экстравазации, которая может привести к серьезному воспалению подкожной клетчатки, образованию пузырей и некрозу тканей. Доксорубин можно вводить в течение нескольких минут в виде болюса, в течение до одного часа путем кратковременной инфузии или в течение 24 часов путем непрерывной инфузии. Прямая внутривенная инъекция не рекомендуется из-за риска экстравазации, которая может произойти даже в присутствии соответствующего обратного тока крови после прокалывания иглой.

Доксорубин НЕЛЬЗЯ вводить внутримышечно, подкожно, перорально или интратекально.

Внутривенное введение

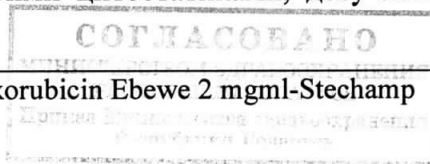
Доза обычно рассчитывается по площади поверхности тела (ППТ, мг/м²). Режим дозирования доксорубина может варьировать в зависимости от показания (солидные опухоли или острый лейкоз) и использования в конкретных схемах лечения (в монотерапии, в комбинации с другими цитостатиками или в рамках комплексной терапии, включающей химиотерапию, хирургическое вмешательство, лучевую и гормональную терапию).

Монотерапия

Рекомендуемая доза составляет 60–75 мг/м² ППТ внутривенно за один раз или разделенными дозами, которые вводят 2–3 дня подряд внутривенно с 21-дневными интервалами. Режим дозирования и дозу можно корректировать с учетом протокола. Для получения более детальной информации см. текущие протоколы.

Комбинированная терапия

Если доксорубин вводят в комбинации с другими цитостатиками, дозу снижают до 30–60 мг/м² 1 раз в 3–4 недели.



1679 - 2015

Максимальная кумулятивная доза

Не допускается превышение максимальной кумулятивной дозы 450–550 мг/м² ППТ. В эту дозу также включают применение родственных препаратов, напр., даунорубина.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, которые получали лучевую терапию на область средостения и (или) сердца, у пациентов, которые ранее лечились алкилирующими препаратами, и пациентов из группы высокого риска (например, с артериальной гипертензией, длящейся более 5 лет, с повреждением коронарных сосудов, клапанов сердца или миокарда в анамнезе, а также в возрасте старше 70 лет) максимальная кумулятивная доза не должна превышать 400 мг/м² и необходим контроль функции коронарных артерий (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Пациентам с ослабленным иммунитетом дозу снижают. Альтернативная доза — 15–20 мг/м² ППТ в неделю.

Пациенты с нарушением функции печени

При снижении функции печени дозу уменьшают в соответствии со следующей таблицей:

Сывороточный уровень билирубина	Рекомендуемая доза
20–50 мкмоль/л	½ стандартной дозы
> 50–85 мкмоль/л	¼ стандартной дозы

Доксорубин противопоказан пациентам с тяжелой дисфункцией печени (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (СКФ менее 10 мл/мин) следует назначать 75 % от запланированной дозы.

Пациенты с риском нарушения сердечной функции

Если риск сердечной токсичности повышен, следует рассмотреть возможность введения однократной дозы в виде 24-часовой непрерывной инфузии вместо инъекции. Этот метод снижает частоту развития кардиотоксичности без снижения терапевтической эффективности. У таких пациентов фракцию выброса определяют перед каждым курсом лечения.

Пациенты с ограниченными резервами костного мозга

У пациентов, ранее получавших миелосупрессивные препараты, доза может быть снижена. Резерв их костного мозга может оказаться недостаточным.

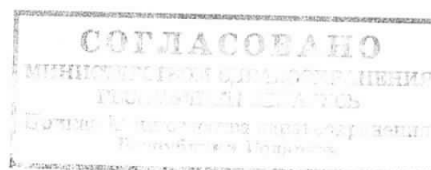
Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением может потребоваться уменьшение начальной дозы или увеличение интервала дозирования (см. раздел 4.4).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

У пожилых пациентов доза может быть снижена.

Дети и подростки



1679 - 2015

Учитывая существенный риск кардиотоксичности доксорубина, у детей и подростков необходимо применять максимальные кумулятивные дозы в зависимости от возраста. У детей (до 12 лет) максимальная кумулятивная доза составляет 300 мг/м², а у подростков (старше 12 лет) — 450 мг/м². Для младенцев максимальные кумулятивные дозы не определены, однако предполагается, что переносимость у них существенно ниже.

У детей дозу снижают в связи с более высоким риском кардиотоксичности, особенно отсроченной. Минимальные уровни форменных элементов крови, свидетельствующие о миелотоксичности, можно ожидать на 10–14-й день после начала лечения. Для получения более детальной информации см. текущие протоколы терапии и специальную литературу.

Внутрипузырное введение

Для лечения поверхностного рака мочевого пузыря с целью предотвращения рецидива после трансуретральной резекции доксорубин можно вводить путем внутрипузырной инстилляций. Рекомендуемая доза при внутрипузырном лечении поверхностного рака мочевого пузыря составляет 30–50 мг в 25–50 мл физиологического раствора на одну инстилляцию. Оптимальная концентрация составляет примерно 1 мг/мл. Раствор должен оставаться в мочевом пузыре в течение 1–2 часов. В течение этого времени пациента нужно поворачивать на 90° каждые 15 минут. Чтобы предотвратить нежелательное разбавление мочой, пациента следует попросить не пить в течение 12 часов перед инстилляцией (это уменьшит выработку мочи приблизительно до 50 мл/час). В зависимости от цели инстилляций (профилактической или терапевтической) можно повторять с интервалом от 1 недели до 1 месяца.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к доксорубину, другим антрациклинам либо антрацендионам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Доксорубин противопоказан во время беременности и кормления грудью (см. раздел 4.6).

Противопоказания при внутривенном введении

- Выраженная стойкая миелосупрессия и (или) тяжелый стоматит, вызванные предыдущим цитотоксическим лечением и (или) облучением (в том числе у пациентов с повышенным риском кровотечения);
- заболевания сердца в анамнезе (нестабильная стенокардия, прогрессирующая сердечная недостаточность, тяжелые сердечные аритмии и нарушения проводимости, острые воспалительные заболевания сердца, инфаркт миокарда в течение предшествующих 6 месяцев, кардиомиопатия);
- тяжелое нарушение функции печени (см. раздел 4.2);
- предшествующее лечение антрациклинами (напр., даунорубицином, эпирубицином, идарубицином) в максимальных кумулятивных дозах;
- острые инфекции;
- геморрагический диатез;
- воспаление слизистой оболочки полости рта.

Противопоказания при внутрипузырном введении

- Инвазивные опухоли с прорастанием в стенку мочевого пузыря (стадии выше T1);
- инфекции мочевыводящих путей и воспаление мочевого пузыря;
- состояния, затрудняющие катетеризацию мочевого пузыря;
- гематурия.



1679 - 2015

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общая информация

Доксорубин следует вводить под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт лечения цитостатиками. Во время лечения необходимо тщательное и частое наблюдение.

Перед началом лечения доксорубином у пациентов должны полностью разрешиться острые токсические эффекты предшествующей цитотоксической терапии (такие как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и генерализованные инфекции).

Терапия доксорубином требует тщательного контроля клинической картины и лабораторных показателей, особенно у пожилых пациентов, пациентов с заболеваниями сердца или подавлением функции костного мозга в анамнезе, а также у пациентов, которые ранее получали антрациклины или лучевую терапию на область средостения.

До или во время лечения доксорубином рекомендуется следующий мониторинг (частота этих обследований зависит от общего состояния пациента, дозы и сопутствующей лекарственной терапии):

- рентгенография легких и органов грудной клетки, а также электрокардиография (ЭКГ);
- регулярный мониторинг сердечной функции (посредством ЭКГ, измерение фракции выброса левого желудочка, например, посредством УЗИ и многофазной ангиографии (MUGA сканирования));
- ежедневный осмотр полости рта и глотки на предмет изменений слизистой оболочки;
- анализы крови: гематокрит, тромбоциты, лейкоцитарная формула, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин, мочевиная кислота.

У пациентов с гепатитом В или С в анамнезе (при необходимости подтверждается тестами на антитела) во время и после лечения должны контролироваться показатели функции печени, поскольку возможна реактивация заболевания.

Перед началом терапии принимают все необходимые меры для контроля возможных системных инфекций. Доксорубин допускается вводить только путем надежного внутрисосудистого доступа, поскольку паравенозное введение приводит к локальному некрозу и тромбофлебиту.

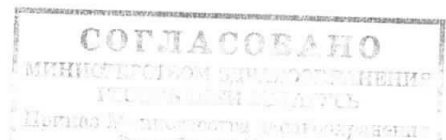
Доксорубин нельзя вводить внутримышечно, подкожно, перорально или интратекально.

У пациентов с ожирением (т. е. с массой тела, составляющей > 130 % от идеальной) системный клиренс доксорубина снижается (см. раздел 4.2).

Пациент должен быть проинформирован о том, что после введения препарата моча может приобрести красный цвет.

Тошнота, рвота и воспаление слизистой оболочки зачастую могут быть крайне тяжелыми; их следует лечить соответствующим образом.

Кардиотоксичность



1679 - 2015

Риск кардиотоксичности может увеличиваться при сопутствующей или предшествующей лучевой терапии в области средостения и перикарда, после лечения другими потенциально кардиотоксичными веществами, у пациентов в возрасте старше 70 или младше 15 лет, а также у пациентов с особыми обусловленными заболеванием клиническими состояниями, такими как анемия, лейкомиический перикардит и (или) миокардит.

Чтобы снизить риск кардиотоксичности, перед началом лечения скрупулезно исследуют сердечную функцию и тщательно контролируют ее во время лечения, как это показано и для других антрациклинов. Заболевания сердца в анамнезе и предшествующая терапия высокими кумулятивными дозами антрациклинов или другими потенциально кардиотоксичными веществами — дополнительные факторы повышенного риска кардиотоксичности, вызванной доксорубицином.

Если максимальная кумулятивная доза превышена (у взрослых — 550 мг/м² ППТ, а в случае проводимой ранее лучевой терапии на область грудной клетки или сопутствующей терапии — 400 мг/м² ППТ), частота вызванной антрациклинами кардиомиопатии увеличивается даже в отсутствие факторов риска. В отдельных случаях кардиотоксичность наблюдалась при применении гораздо более низких доз. После получения кумулятивной дозы 550 мг/м² ППТ пациенты подвержены приблизительно 5%-ному риску развития серьезной сердечной недостаточности.

При применении препарата у детей важно учитывать получаемую ими сопутствующую лучевую терапию и то, что дети переносят более низкие кумулятивные, полученные в течение жизни, дозы.

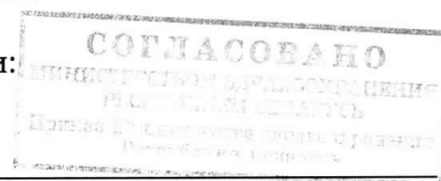
Начало терапии в молодом возрасте и применение агрессивной сопутствующей терапии приводят к особенно высокому риску развития отсроченной опасной для жизни кардиотоксичности с дисфункцией желудочков, сердечной недостаточностью и (или) аритмиями. По сравнению с мальчиками девочки особенно предрасположены к развитию отсроченной кардиотоксичности после терапии доксорубицином.

Особое внимание необходимо при лечении детей в возрасте до 2 лет и пациентов, ранее получавших кардиологическую терапию (по поводу ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности), а также пациентов, которые получали в прошлом или будут получать терапию методом гипертермии.

Пациентки женского пола подвержены более высокому риску кардиотоксичности, чем пациенты мужского пола. Рекомендуются контрольные обследования сердца. У таких пациентов до начала лечения следует взвесить отношение риска и пользы терапии доксорубицином.

У женщин, которые получали доксорубин в течение предшествующих 20 лет, сердечные симптомы могут проявляться во время беременности, даже при полном отсутствии признаков сердечно-сосудистых нежелательных реакций. Описаны случаи застойной сердечной недостаточности и отека легких. У женщин, которые в прошлом получали доксорубин и в настоящее время беременны, контролируют развитие нежелательных реакций со стороны сердца. См. также раздел 4.8.

Кардиотоксичность может проявляться двумя разными формами:



1679 - 2015

- **Немедленная форма** не зависит от дозы и характеризуется неспецифическими изменениями ЭКГ (депрессия сегмента ST, синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия). Сообщалось также о тахикардиях (в том числе преждевременных сокращениях желудочков и желудочковых тахикардиях), брадикардиях, а также об атриовентрикулярной блокаде и блокаде ножек пучка Гиса. Как правило, эти симптомы не являются предвестниками развития отсроченной кардиотоксичности и не имеют клинического значения. В большинстве случаев терапию можно продолжить.

Тем не менее, во время или через несколько часов после введения доксорубина могут развиваться угрожающие жизни аритмии. В отдельных случаях сообщалось об острой левожелудочковой недостаточности, перикардите или летальном синдроме перикардита-миокардита.

- **Отсроченная форма** представляет собой зависимую от кумулятивной дозы органотоксичность, которая проявляется кардиомиопатией. Она обычно возникает на поздних этапах терапии доксорубином или в течение 2–3 месяцев после ее окончания; тем не менее, о ее появлении сообщали и позже (от нескольких месяцев до нескольких лет после окончания терапии). Отсроченная кардиомиопатия обычно проявляется в виде левожелудочковой недостаточности и (или) в виде признаков или симптомов застойной сердечной недостаточности, таких как одышка, отек легких, периферические отеки, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, выпот в плевральной полости и учащенное сердцебиение. Также наблюдались подострые эффекты, такие как перикардит или миокардит. Жизнеугрожающая сердечная недостаточность является наиболее тяжелой формой антрациклиновой кардиомиопатии и представляет собой токсичность, ограничивающую кумулятивную дозу лекарственного вещества.

В настоящее время нет надежного метода прогнозирования развития острой сердечной недостаточности, тем не менее антрациклиновая кардиомиопатия ассоциировалась со стойким снижением амплитуды комплексов QRS, увеличением систолического интервала (PEP/LVEF), выходящим за пределы нормы, и уменьшением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в сравнении со значениями до начала лечения.

Перед началом лечения и во время терапии (каждый раз при достижении кумулятивной дозы приблизительно 100 мг/м², а также при наличии клинических признаков сердечной недостаточности) следует выполнять электрокардио-, эхокардиографию и MUGA сканирование и определять ФВЛЖ.

У пациентов с нормальными исходными значениями ФВЛЖ абсолютное снижение на ≥ 10 % или падение ниже 50 % обычно считается признаком нарушения сердечной функции. В этих случаях тщательно оценивают необходимость продолжения лечения доксорубином.

Ранняя клиническая диагностика вызванного доксорубином повреждения миокарда имеет важное значение для определения лекарственной терапии. В таких случаях показано лечение дигиталисом, диуретиками, ограничение потребления натрия и постельный режим.

Вероятность развития сердечной недостаточности при кумулятивной дозе 300 мг/м² составляет 1–2 % и постепенно повышается при достижении кумулятивной дозы 450–550 мг/м². При еще более высоких дозах вероятность развития сердечной недостаточности

НД РБ
1679 - 2015

резко возрастает. Поэтому максимальную кумулятивную дозу 550 мг/м² превышать не рекомендуется.

Факторы риска кардиотоксичности среди прочего включают:

- явные или латентные сердечно-сосудистые заболевания;
- предшествующая или сопутствующая лучевая терапия в области средостения или перикарда;
- предыдущее лечение другими антрациклинами или антрацендионами;
- сопутствующее применение веществ, способных угнетать сократительную функцию миокарда;
- сопутствующее применение кардиотоксических веществ (например, трастузумаба);
- возраст старше 70 лет.

Пациенты, получающие антрациклины после прекращения терапии другими кардиотоксичными веществами (особенно с длительным периодом полувыведения, такими как трастузумаб), могут иметь повышенный риск кардиотоксичности. Поскольку период полувыведения трастузумаба составляет примерно 28–38 дней, трастузумаб может циркулировать в крови до 27 недель после окончания терапии. По возможности врачи должны воздерживаться от терапии на основе антрациклинов в течение 27 недель после прекращения терапии трастузумабом. Если антрациклиновые препараты применяются до окончания этого периода, следует тщательно контролировать функцию сердца.

В такой ситуации у взрослых нельзя превышать кумулятивную дозу 400 мг/м². У пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы, и у пациентов с факторами риска следует тщательно контролировать функцию сердца.

Однако доксорубин может вызывать кардиотоксичность даже при низких кумулятивных дозах и даже при отсутствии факторов риска.

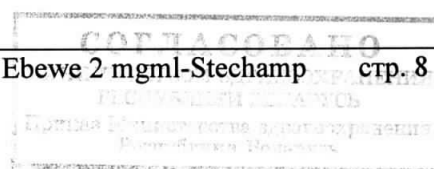
Вероятно, токсичность доксорубина и других антрациклинов или антрацендионов носит аддитивный характер.

Сообщалось о возникновении острых тяжелых аритмий во время или в течение нескольких часов после введения доксорубина.

Миелосупрессия

Как и другие цитотоксические вещества, доксорубин может вызывать миелосупрессию. Гематологические показатели оценивают до и во время каждого курса лечения, включая подсчет лейкоцитарной формулы. Дозозависимая обратимая лейкопения и (или) нейтропения являются основным проявлением гематотоксичности доксорубина и наиболее частым дозолимитирующим токсическим действием этого вещества. Вызванное доксорубином угнетение функции костного мозга, в первую очередь затрагивающее лейкоциты, требует тщательного мониторинга гематологических показателей, поскольку тяжелая миелосупрессия может привести к суперинфекции и кровотечению.

Лейкопения и нейтропения, как правило, более выражены при применении высокодозных схем. При этом в большинстве случаев пик лейкопении и нейтропении достигается в период между 10-м и 14-м днями после применения препарата. Это явление обычно преходящее: количество лейкоцитов/нейтрофилов в большинстве случаев возвращается к норме к 21-му дню. Если количество полиморфноядерных гранулоцитов составляет менее 2000/мм³, врач



может решить не начинать или не продолжать терапию. В зависимости от обстоятельств при лечении острого лейкоза этот показатель может быть ниже.

Также могут возникать тромбоцитопения и анемия. Клинические последствия тяжелой миелосупрессии включают лихорадку, инфекции, сепсис/септицемию, септический шок, кровотечение, гипоксию или некроз тканей.

При тяжелой миелосупрессии доксорубицин применять не следует; в этом случае необходимо снижение дозы или отсрочка введения препарата.

В случае развития серьезной инфекции и (или) эпизода кровотечения необходимо быстрое назначение эффективной терапии. Имеющиеся инфекции лечат до начала терапии доксорубицином.

У пациентов, получавших антрациклины (включая доксорубицин), наблюдался вторичный миелоидный лейкоз с предлейкемической фазой или без нее. Вторичный лейкоз возникает чаще, когда антрациклины применяют в сочетании с антинеопластическими препаратами, повреждающими ДНК (например, алкилирующими веществами, производными платины), с лучевой терапией, у пациентов, которые ранее получали высокие дозы цитотоксических препаратов, или при применении очень высоких доз антрациклинов. Латентный период при таком типе лейкоза может достигать 1–3 лет. Требуется регулярное гематологическое обследование.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Доксорубицин вызывает тошноту. Мукозит или стоматит обычно возникают вскоре после начала лечения и в тяжелых случаях через несколько дней могут привести к изъязвлению слизистой оболочки. У большинства пациентов эти нежелательные реакции проходят к третьей неделе терапии.

Примечание: В случае воспаления, язвы или диареи доксорубицин не применяют.

Вторичные новообразования полости рта

Сообщалось об очень редких случаях вторичных злокачественных опухолей полости рта у пациентов, длительное время (более одного года) получавших доксорубицин или получивших кумулятивную дозу доксорубицина более 720 мг/м². Случаи вторичного рака полости рта диагностировали как во время лечения доксорубицином, так и в течение 6 лет после получения последней дозы препарата. Пациентов следует регулярно обследовать на предмет изъязвлений в полости рта или наличия других жалоб, которые могут указывать на вторичный рак полости рта.

Кожные реакции в месте инъекции (экстравазация)

При введении в небольшую вену или при повторном проколе одной и той же вены может возникнуть флебосклероз. Строгое соблюдение рекомендованных методов введения снижает риск развития флебита/тромбофлебита в месте инъекции (см. раздел 4.2).

Экстравазация доксорубицина при внутривенной инъекции может вызвать местную боль, серьезное повреждение тканей (образование пузырей, тяжелое воспаление подкожной клетчатки), некроз, лимфангит и тромбофлебит.

Ощущение покалывания или жжения вокруг иглы для инфузии свидетельствует об экстравазации. В случае экстравазации инфузию или инъекцию необходимо немедленно прекратить. Канюлю не следует извлекать сразу, а сделать это следует после непродолжительной аспирации. Введение препарата возобновляют через другой кровеносный сосуд.

1679-2015
Рекомендуется внутривенная инфузия дексразоксана не позднее чем через 6 часов после экстравазации (дозы и дополнительную информацию см. в инструкции по применению этого лекарственного средства).

В случаях, когда дексразоксан противопоказан, рекомендуется нанести ДМСО 99 % локально на площадь поверхности кожи, вдвое превышающую размер пораженного участка (4 капли на каждые 10 см² площади поверхности кожи), и повторять нанесение три раза в день в течение не менее 14 дней. При необходимости рассматривают возможность хирургической санации участка пораженных тканей. Для уменьшения боли после каждого нанесения ДМСО можно местно применять холод, что оказывает противоположное действие (сужение сосудов вместо их расширения). Другие меры, описанные в литературе, противоречивы и имеют неоднозначную ценность.

Мониторинг функции печени

Доксорубин преимущественно выводится через гепатобилиарную систему. Если нарушена функция печени или секреция желчи, выведение препарата может быть замедлено, а общая токсичность повышена. До и во время лечения функцию печени контролируют посредством обычных анализов (определения АСТ, АЛТ, ЩФ и билирубина), поскольку может потребоваться коррекция дозы (см. раздел 4.2). У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени доксорубин противопоказан (см. раздел 4.3). У пациентов, ранее получавших лучевую терапию на область средостения, возможно развитие тяжелой гепатотоксичности, иногда с летальным исходом.

Мониторинг содержания мочевой кислоты в сыворотке крови

Во время терапии уровень мочевой кислоты в сыворотке крови может возрастать. В случае гиперурикемии должна применяться антигиперурикемическая терапия.

Уровни мочевой кислоты в крови нужно контролировать. Следует обеспечить достаточное ежедневное потребление жидкости — не менее 3 л/м². При необходимости можно применять ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол).

При лечении пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек может потребоваться снижение дозы (см. раздел 4.2).

Лучевая терапия

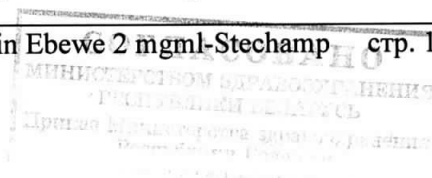
Особое внимание необходимо, если пациент ранее получал лучевую терапию, получает ее в настоящее время или ее проведение планируется. При применении доксорубина эти пациенты попадают в группу повышенного риска развития местных воспалительных реакций в ранее облученной области. Имеются сообщения о развитии у таких пациентов серьезной гепатотоксичности, иногда с летальным исходом. Предыдущая лучевая терапия на область средостения увеличивает кардиотоксичность доксорубина. У таких пациентов нельзя превышать кумулятивную дозу 400 мг/м².

Канцерогенность, мутагенность и влияние на фертильность

Тесты *in vitro* и *in vivo* показали, что доксорубин обладает генотоксическим и мутагенным влиянием.

У женщин доксорубин во время лечения может вызвать бесплодие и аменорею. После окончания лечения овуляции и менструации возобновляются; однако возможна преждевременная менопауза.

Доксорубин является мутагенным и может привести к повреждению хромосом в сперме человека. Олигоспермия или азооспермия могут быть необратимыми. Тем не



1679 - 2015

менее, имеются сообщения о том, что в некоторых случаях показатели спермы возвратились к норме. Это может произойти спустя несколько лет после окончания терапии. Мужчины, получающие лечение доксорубицином, должны использовать эффективные средства контрацепции. Мужчинам, которые получали доксорубин, рекомендуется воздержаться от зачатия детей во время лечения и в течение 6 месяцев после лечения; мужчинам рекомендуется обратиться за консультацией относительно криоконсервации спермы в связи с возможностью необратимого бесплодия в результате лечения доксорубицином. Женщины должны исключить наступление беременности во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания.

Прочее

Доксорубин может усиливать токсичность других противоопухолевых химиотерапевтических средств (см. раздел 4.5). Может усиливаться геморрагический цистит, вызванный циклофосфамидом, а также гепатотоксичность, вызванная б-меркаптопурином. Сообщалось также о токсических реакциях (со стороны миокарда, слизистых оболочек, кожи и печени) на лучевое воздействие.

В единичных случаях сообщалось о тромбозах и тромбозах венозных синусах, включая тромбоз легочной артерии (в некоторых случаях с летальным исходом).

Синдром лизиса опухоли

Лечение с применением доксорубина может вызвать гиперурикемию по причине усиления катаболизма пуринов, которое обычно имеет место при быстром распаде опухолевых клеток (синдром лизиса опухоли). После начала терапии следует контролировать уровни мочевой кислоты, калия, фосфата кальция и креатинина в крови. Достаточная гидратация, ощелачивание мочи и профилактическое применение аллопуринола во избежание гиперурикемии позволяют минимизировать риск возможных осложнений синдрома лизиса опухоли.

Дополнительные указания и меры предосторожности при других способах введения

Внутрипузырное введение

Внутрипузырное введение доксорубина может вызывать симптомы химического цистита (например, дизурию, полиурию, никтурию, дискомфорт в мочевом пузыре, странгурию, гематурию, некроз стенки мочевого пузыря) и констрикцию мочевого пузыря.

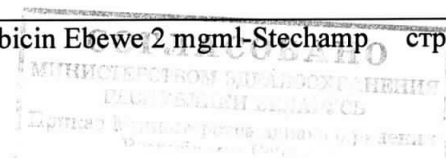
Особое внимание уделяют состояниям, затрудняющим катетеризацию мочевого пузыря (напр., обструкции уретры, вызванной инвазией внутрипузырных опухолей).

При опухолях, прорастающих в стенку мочевого пузыря (стадии выше T1), внутрипузырное введение противопоказано.

Внутрипузырное введение противопоказано пациентам с инвазивными опухолями с прорастанием в стенку мочевого пузыря, при инфекциях мочевыводящих путей и при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря.

Вакцины

Применение живых или живых ослабленных вакцин у пациентов, у которых функция иммунной системы была нарушена химиотерапевтическими препаратами, включая доксорубин, может привести к серьезным или смертельным инфекциям. Данное



1679 - 2015

лекарственное средство обычно не рекомендуется применять в сочетании с живыми вакцинами.

Допускается применение убитых или инактивированных вакцин; однако ответ на такие вакцины может быть снижен (см. раздел 4.5).

Важная информация о некоторых вспомогательных веществах лекарственного средства

Это лекарство содержит около 133,8 мг натрия на м² ППТ. Это обстоятельство следует принимать во внимание, если пациент соблюдает диету с уменьшенным содержанием натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные виды взаимодействия

Сопутствующее применение других противоопухолевых лекарственных средств, например, антрациклинов (даунорубицина, эпирубицина, идарубицина), цисплатина, циклофосамида, циклоспорина, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, 5-фторурацила, митомицина С и таксанов, может увеличить риск декомпенсированной сердечной недостаточности, вызванной доксорубицином. Доступность доксорубицина значительно изменялась при его введении непосредственно после короткой внутривенной инфузии паклитаксела. Сопутствующее применение с паклитакселом вызывало снижение клиренса доксорубицина и учащение случаев нейтропении и стоматита. Имеются данные, указывающие на то, что этот эффект можно уменьшить путем введения антрациклина до введения паклитаксела.

Усиление кардиотоксичности наблюдалось также после сопутствующего применения лекарственных средств, влияющих на сердце, таких как блокаторы кальциевых каналов и верапамил (с увеличением максимальных концентраций, терминального периода полувыведения и увеличением объема распределения доксорубицина).

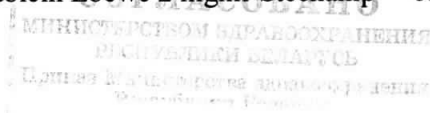
При применении подобных комбинаций показан тщательный мониторинг функции сердца. Применение трастузумаба в комбинации с антрациклинами (например, доксорубицином) связано с высоким риском кардиотоксичности.

Пока данный вопрос не будет досконально изучен, сопутствующее применение трастузумаба и антрациклинов допускается только в условиях строго контролируемых клинических исследований, где осуществляется надлежащий контроль функции сердца.

У пациентов, получающих антрациклины после предшествующей терапии другими кардиотоксичными веществами, особенно с длительным периодом полувыведения (такими как трастузумаб), имеется повышенный риск развития кардиотоксичности. Поскольку период полувыведения трастузумаба составляет около 28–38 дней, данное вещество может сохраняться в кровотоке до 27 недель после окончания терапии. По возможности врач должен избегать терапии антрациклинами в течение 27 недель после окончания терапии трастузумабом. Если антрациклины используются до истечения этого времени, следует тщательно контролировать функцию сердца пациента.

Доксорубин метаболизируется посредством системы цитохрома P450 (CYP450) и является субстратом Pgp. Сопутствующее применение с ингибитором CYP450 и (или) ингибитором Pgp может привести к увеличению концентрации доксорубицина в плазме и, следовательно, к увеличению токсичности. И наоборот, сопутствующее применение с индукторами CYP450, такими как рифампицин и барбитураты, может привести к снижению концентрации доксорубицина в плазме и его эффективности.

При сопутствующем применении циклоспорина может потребоваться коррекция дозы доксорубицина. При сопутствующем применении циклоспорина клиренс доксорубицина снижается почти на 50 %. AUC доксорубицина увеличивается на 55 %, а AUC



НД РБ
1679 - 2015

доксорубинола — на 350 %. Для данной комбинации рекомендуется снижение дозы на 40 %. Подобно верапамилу, циклоспорин ингибирует CYP3A4 и Pgp; этим можно объяснить взаимодействие и связанное с ним усиление нежелательных реакций.

Согласно данным, опубликованным в литературе, добавление циклоспорина к доксорубину приводит к более тяжелой и продолжительной гематологической токсичности, чем при использовании одного доксорубина. Также при сопутствующем применении циклоспорина и доксорубина описаны кома и судороги.

Ингибиторы цитохрома P-450 (например, циметидин) также снижают плазменный клиренс и увеличивают AUC доксорубина, возможно, посредством механизмов, аналогичных тем, через которые действует циклоспорин.

Сообщалось о том, что в результате применения циклофосфида после терапии доксорубином увеличилась частота возникновения геморрагического цистита.

Всасывание противоэпилептических лекарственных средств (таких, как карбамазепин, фенитоин, вальпроат) при сопутствующем применении доксорубина снижается.

Поскольку доксорубин быстро метаболизируется и в основном выводится с желчью, сопутствующее применение химиотерапевтических веществ с известным гепатотоксическим действием (например, 6-меркаптопурина, метотрексата, стрептозоцина) может повысить токсичность доксорубина в результате снижения его печеночного клиренса. Если сопутствующая терапия гепатотоксическими препаратами абсолютно необходима, дозу доксорубина необходимо скорректировать.

При сопутствующем лечении лекарственными средствами, влияющими на функцию костного мозга (например, производными амидопирина, антиретровирусными препаратами, хлорамфениколом, фенитоином, сульфонамидом) сообщали о нарушении кроветворения. При необходимости доза доксорубина должна быть изменена.

Сообщалось об увеличении количества случаев нейтропении и тромбоцитопении при сопутствующем применении прогестерона.

Сопутствующего применения доксорубина с амфотерицином В следует избегать, так как это может привести к выраженной нефротоксичности.

При сопутствующем применении доксорубина и ритонавира отмечались повышенные уровни доксорубина в сыворотке.

Токсические эффекты терапии доксорубином могут усиливаться при лечении в комбинации с другими цитостатиками (например, цитарабином, цисплатином, циклофосфамидом). Сообщалось о некрозе толстой кишки с массивным кровотечением и тяжелой инфекцией на фоне сопутствующего применения с цитарабином.

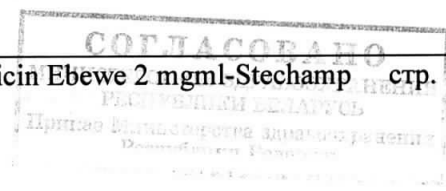
Клозапин может увеличивать риск и тяжесть гематотоксичности доксорубина.

Доксорубин значительно усиливает чувствительность к облучению («радиосенсибилизирующее вещество») и способен вызывать угрожающие жизни местные воспалительные реакции в ранее облученной области. Каждый случай предшествующей, сопутствующей или последующей лучевой терапии может увеличить кардиотоксичность или гепатотоксичность доксорубина. Это касается также сопутствующей терапии с применением кардиотоксичных или гепатотоксичных лекарственных средств.

Доксорубин может вызывать обострение геморрагического цистита, вызванного предшествующей терапией циклофосфамидом.

Доксорубин способен также уменьшить пероральную биодоступность дигоксина.

Терапия доксорубином может привести к увеличению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. В связи с этим может потребоваться корректировка дозы лекарственных средств, которые снижают уровень мочевой кислоты. Сопутствующее применение



1679 - 2015

лекарственных средств, снижающих выведение мочевой кислоты (например, сульфонамидов и некоторых диуретиков), может привести к гиперурикемии.

Из-за риска развития генерализованного заболевания, которое может привести к летальному исходу, во время терапии доксорубицином нельзя применять живые вакцины. Риск повышен у пациентов, иммунная система которых ослаблена в результате основного заболевания. Во время лечения доксорубицином пациенты также должны избегать контактов с лицами, недавно вакцинированными против полиомиелита (см. раздел 4.4). Сопутствующее применение гепарина с доксорубицином может привести к увеличению скорости клиренса доксорубицина. Доксорубин связывается с гепарином и 5-фторурацилом. В связи с этим возможна преципитация и потеря эффективности обоих веществ (см. раздел 6.2).



4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Доксорубин нельзя применять во время беременности. Цитостатические препараты, как правило, могут применяться во время беременности только при наличии строгих показаний и если польза для матери превышает возможный вред для плода. В исследованиях на животных доксорубин проявлял эмбрио- и фетотоксичность, а также тератогенность (см. раздел 5.3).

Мужчины и женщины должны использовать эффективные средства контрацепции во время терапии и еще в течение 6 месяцев после ее окончания (см. раздел 4.4).

Кормление грудью

Сообщали, что доксорубин проникает в материнское молоко. Нельзя исключить риск для ребенка на грудном вскармливании. Поскольку применение доксорубина в период грудного вскармливания противопоказано, грудное вскармливание во время лечения доксорубицином прекращают (см. раздел 4.3).

Фертильность

У женщин доксорубин во время лечения может вызвать бесплодие и аменорею. Овуляция и менструация обычно возвращаются к норме после прекращения лечения, но также сообщали и о случаях преждевременной менопаузы.

В исследованиях на животных наблюдали токсическое действие доксорубина на репродуктивные органы самцов (атрофия яичек, диффузная дегенерация семенных протоков и гипоспермия).

Доксорубин обладает мутагенным действием и может повреждать хромосомы в сперме человека. Олигоспермия или азооспермия могут быть необратимы. Тем не менее, сообщали и о том, что в некоторых случаях показатели спермы возвращались к норме, иногда даже спустя несколько лет после окончания терапии. Мужчины, получающие терапию доксорубицином, должны использовать надежные средства контрацепции.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не исследовалось. Часто возникают тошнота и рвота, и пациенты должны быть предупреждены о рисках при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

4.8 Побочное действие

Лечение доксорубицином часто вызывает нежелательные реакции. Некоторые из них настолько серьезные, что требуют тщательного наблюдения за состоянием пациента. Частота и тип нежелательных реакций зависит от скорости введения и дозы. Подавление

НД РБ
1679 - 2015

функции костного мозга является острой ограничивающей дозу нежелательной реакцией, но обычно оно преходяще.

Клинические последствия вызванной доксорубицином тяжелой токсичности для костного мозга/гематологической токсичности включают лихорадку, инфекции, сепсис/септицемию, септический шок, кровотечения, гипоксию и некроз тканей. Тошнота, рвота и алопеция наблюдаются почти у всех пациентов.

При экстравазации доксорубин может возникать локальная боль, серьезное повреждение тканей (образование пузырей, тяжелое воспаление подкожной клетчатки), некроз и тромбофлебит (см. раздел 4.4).

Нежелательные реакции, возникающие при применении доксорубина, перечислены ниже в зависимости от системно-органных классов и частоты появления. Частота появления определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекции	Сепсис, септицемия	Септический шок			
Доброкачественные, злокачественные и неклассифицированные новообразования (включая кисты и полипы)			Острый лимфобластный лейкоз Острый миелобластный лейкоз		Вторичные новообразования полости рта (см. раздел 4.4)	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Миелосупрессия*, включая лейкопению, нейтропению, фебрильную нейтропению, панцитопению, тромбоцитопению, анемию;		Вторичный лейкоз			

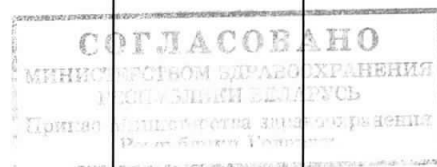
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Сотрудники государственного учреждения

1679 - 2015

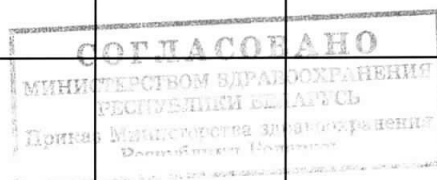
	тканевая гипоксия или некроз тканей*					
Изменения со стороны иммунной системы				Ангioneвротический отек век и языка, с нарушением дыхания	Анафилаксия	Анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Дегидратация			Гиперурикемия	Синдром лизиса опухоли (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит				Кератит, повышенное слезотечение
Нарушения со стороны сердца		Кардиотоксичность**, напр., опасная для жизни застойная (дилатационная) кардиомиопатия (после кумулятивной дозы 550 мг/м ²), синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия, тахиаритмия, брадикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, аритмии. Бессимптомное снижение фракции			Неспецифические изменения на ЭКГ (изменения ST, низкая амплитуда, большие интервалы QT). Единичные случаи угрожающей жизни аритмии, острой недостаточности левого желудочка, перикардит, синдром фатального перикардита-миокардита; атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса.	

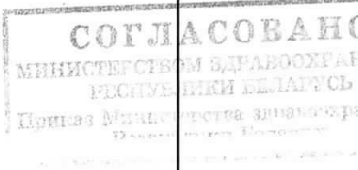
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Национальным центром контроля качества лекарственных средств

		выброса левого желудочка.				
Нарушения со стороны сосудов	Тромбофлебит	Кровотечение, флебит	Тромбоэмболия	Шок		Приливы
Нарушения со стороны дыхательных органов, органов грудной клетки и средостения				Нарушения дыхания, отек слизистой оболочки носа, тахипноэ и одышка, лучевой пневмонит * ***		Бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** (включая тошноту, рвоту, диарею), воспаление слизистой оболочки, стоматит.	Эзофагит, боль в животе или ощущение жжения	Желудочно-кишечные кровотечения, колит, эрозивный гастрит, некроз толстой кишки с массивными кровоизлияниями и тяжелыми инфекциями при комбинировании доксорубицина с цитарабином		Эрозии слизистой оболочки желудка, изменение цвета слизистой оболочки рта	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						Гепатотоксичность, проходящее повышение показателей печеночных проб (см. раздел 4.4).
Изменения со стороны кожи и подкожно-	Алопеция (дозозависимая и в большинстве случаев)	Местная реакция гиперчувствительности в облучен-		Экстравазация (может привести к тяжелому воспалению)	Акральная эритема	Актинический кератоз, ладонно-подошвенная



жировой клетчатки	обратимая), онихолизис, покраснение (эритема), фоточувствительность, экзантема, местная токсичность	ных областях (местная воспалительная реакция в ранее облученной области), зуд, гиперпигментация кожи и ногтей, крапивница.		подкожной клетчатки, образованию пузырей, тромбофлебиту, лимфангиту и местному некрозу тканей).		эритроди-зестезия
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани					Генерализованная мышечная слабость	Артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		после внутривезикулярного введения: цистит с симптомами дизурии, полиурии, никтурии, странгурии, поллакиурии, гематурии, спазма мочевого пузыря, некроза, геморрагического цистита				Покраснение мочи через 1–2 дня после введения препарата, острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы					Аменорея Олигоспермия Азооспермия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка, астения, озноб	Реакции в месте введения		Головокружение	Общее недомогание	Флебосклероз (см. раздел 4.4)



Лабораторные и инструментальные данные	Бессимптомное снижение ФВЛЖ, нарушения на ЭКГ, патологические уровни трансаминаз, увеличение массы тела ¹					
Хирургические и медицинские процедуры						Радиационные повреждения (кожи, легких, пищевода, слизистой оболочки желудка, сердца), которые уже прошли, после введения доксорубина могут появиться вновь.

¹ У пациенток с ранней стадией рака молочной железы, получавших адьювантную терапию доксорубином (исследование NSABP B-15).

Описанные нежелательные реакции на терапию доксорубином в большинстве случаев обратимы.

* Миелосупрессия является одной из ограничивающих дозу нежелательных реакций и может носить очень серьезный характер. Она проявляется, главным образом, в виде снижения числа лейкоцитов. Лейкопения наблюдается почти у 75 % пациентов с достаточными резервами костного мозга, которые получают дозу 60 мг/м² ППТ 1 раз в 21 день. Отмечались также тромбоцитопения, нейтропения и анемия, но они развиваются не столь часто. Суперинфекции (очень частые) и кровоизлияния развивались с одинаковой частотой в связи с подавлением функции костного мозга. Миелосупрессия обычно достигает пика через 10–14 дней после введения доксорубина и в большинстве случаев разрешается на 21–28-й день. В тот же самый период, как правило, могут возникать тромбоцитопения или анемия, но обычно они носят менее серьезный характер (см. раздел 4.4).

** Доксорубин кардиотоксичен. Риск развития кардиотоксических нежелательных реакций увеличивается во время и после лучевой терапии на область средостения и перикарда, после предыдущего лечения потенциально кардиотоксическими средствами (такими как антрациклины, циклофосфамид), у пациентов старше 70 лет или младше 15

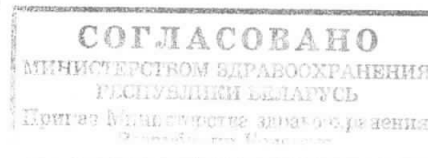
1679 - 2015

лет и у пациентов с определенными клиническими состояниями, связанными с заболеванием (см. раздел 4.4).

*** Эметогенный потенциал доксорубина высок. Примерно у 80 % пациентов относительно тяжелая тошнота и рвота возникают не только в первый день терапии, но и позже (см. раздел 4.4).

**** В исследовании системной комбинированной химиотерапии доксорубином с метотрексатом и циклофосфамидом наблюдался лучевой пневмонит с летальными осложнениями. Если развивается одышка, это прежде всего следует рассматривать как признак вызванных антрациклинами повреждений миокарда.

Сообщалось также о единичном случае миастении.



4.9 Передозировка

В течение 24 часов после получения очень высокой разовой дозы возникает нарушение функции сердечной мышцы, включая стенокардию, загрудинные боли и инфаркт миокарда, а в течение 10–14 дней развивается тяжелая миелосупрессия (особенно лейкопения и тромбоцитопения) и желудочно-кишечная токсичность (в основном мукозит).

В случае нарушения функции сердечной мышцы лечение доксорубином следует прекратить.

Тяжелая миелосупрессия может потребовать общих лечебных мер, таких как гемотрансфузия, антибиотикотерапия и перевод пациента в стерильную палату.

Доксорубин не подвергается диализу.

Специфический антидот доксорубина неизвестен.

Хроническая передозировка кумулятивной дозой более 550 мг/м² увеличивает риск кардиомиопатии и может привести к сердечной недостаточности, которую следует лечить стандартными методами. Отсроченная сердечная недостаточность может возникнуть в течение 6 месяцев после передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, цитотоксические антибиотики и родственные им соединения, антрациклины и родственные им соединения.
Код АТХ: L01DB01.

Доксорубин принадлежит к группе антрациклинов и является цитостатическим антибиотиком; он был выделен из культуры *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Он производится полусинтетическим методом из даунорубина. Доксорубин является сильным раздражителем тканей.

Биологическая активность доксорубина обусловлена связыванием с ДНК, что приводит к ингибированию ферментной системы, которая играет ключевую роль в репликации и транскрипции ДНК.

Блокирование клеточного цикла, по-видимому, достигает своего максимума в S-фазе и во время митоза; однако наблюдалось ингибирование и других фаз клеточного цикла.

5.2 Фармакокинетические свойства

1679 - 2015

После внутривенного введения выведение доксорубина из плазмы трехфазное с терминальным периодом полувыведения, равным 30 ч. Объем распределения — около 25 л/кг. Степень связывания с белками плазмы — приблизительно 70 %.

Наиболее высокие концентрации были обнаружены в легких, печени, селезенке, почках, сердце, тонком кишечнике и костном мозге. Доксорубин не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Доксорубин быстро метаболизируется, его основным метаболитом является менее активное 13-дигидропроизводное доксорубинол. В течение пяти дней примерно 5 % определяется в моче, в то время как 40-50 % выводится с желчью в течение 7 дней. Снижение функции печени приводит к замедлению выведения вещества.

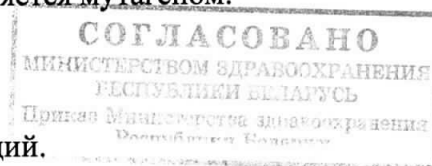
5.3 Доклинические данные по безопасности

Литература, посвященная исследованиям на животных, показывает, что доксорубин влияет на фертильность и оказывает эмбрио-, фетотоксичное и тератогенное воздействие. Другие данные свидетельствуют о том, что доксорубин является мутагеном.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Список вспомогательных веществ

Натрия хлорид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций.



6.2 Несовместимость

Избегать контакта со щелочными растворами, так как это вызывает гидролиз доксорубина. Не смешивать с гепарином и 5-фторурацилом, так как это может вызвать осаждение.

Не рекомендуется смешивать доксорубин с другими лекарственными средствами, за исключением приведенных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

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

Стабильность после разведения

Химическая и физическая стабильность полученного после разведения раствора была продемонстрирована при 2–8 °С и при комнатной температуре в течение:

- 28 дней для концентрации 1,0 мг/мл;
- 4 дней для концентрации 0,1 мг/мл.

Условия хранения после разведения

Во избежание микробиологического загрязнения препарат должен быть использован немедленно. В противном случае ответственность за длительность и условия хранения несет пользователь. После разведения хранить не более 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С.

Раствор из флакона следует набирать только непосредственно перед использованием.

6.4 Специальные меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке в холодильнике (от 2 °С до 8 °С). Хранить в недоступном для детей месте.

Примечание: Внимательно осматривать каждый флакон перед применением! При хранении в холодильнике раствор может загустеть до гелеобразного состояния. Такие

флаконы необходимо выставить на комнатную температуру (15–25 °С) максимально на 2–4 часа до исчезновения признаков геля. При применении раствор должен быть жидким или слегка вязким.

6.5 Характер и содержимое упаковки

Флаконы из стекла янтарного цвета с пробкой из хлорбутилкаучука и алюминиевым колпачком с пластиковой откидной крышкой.

Флакон упакован в маркированную картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Размер упаковки: 1 флакон x 10 мг/5 мл.
1 флакон x 50 мг/25 мл.



6.6 Специальные меры предосторожности при обращении и утилизации

Лечение проводить только под контролем врача, имеющего опыт проведения химиотерапии цитостатиками.

Для приготовления раствора для инфузии можно использовать физиологический раствор или 5%-ный раствор глюкозы.

Доксорубин можно разбавлять до концентраций от 0,1 мг/мл до 1 мг/мл физиологическим раствором (0,9 %) или раствором глюкозы (5 %) для инфузии. Во время приготовления раствора необходимо строго соблюдать правила асептики.

Препарат токсичен и требует соблюдения особых мер предосторожности при обращении и утилизации.

Только для однократного применения.

Персонал должен быть обучен работе с цитостатиками и использовать защитную одежду, очки, одноразовые перчатки и маску. Рекомендуется работать в помещениях с системой вертикального ламинарного воздушного потока.

Беременные не допускаются к работе с доксорубином.

При случайном контакте препарата с кожей или слизистыми необходимо немедленно промыть соответствующие участки большим количеством воды (можно с мылом). Обратиться к врачу.

При попадании в глаза промыть их водой или стерильным физиологическим раствором. Обратиться к офтальмологу.

Пролитый доксорубин следует обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (1 % доступного хлорита), который желательно оставить на ночь, а затем промыть водой.

После использования все материалы, использовавшиеся для инъекции или очистки (включая перчатки), а также неиспользованные остатки препарата и первичная упаковка, должны быть утилизированы как опасные отходы в соответствии с местными нормативными требованиями для цитостатиков или сожжены при высокой температуре (700 °С).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Производитель: Фарэва Унтерах ГмбХ, Мондзеештрассе 11, А-4866 Унтерах, Австрия.

8. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Применять только в условиях стационара.

Отпускается по рецепту врача.

НД РБ

1679 - 2015

9. ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА

Март 2022 г.

