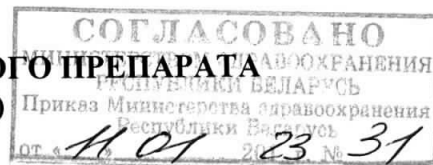


0282 Б-2018

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
(информация для специалистов)**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Доксорубицина гидрохлорид, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующим веществом препарата Доксорубицина гидрохлорид является доксорубицина гидрохлорид. Каждый флакон содержит 10 мг доксорубицина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Пористая масса красного цвета. Гигроскопична.

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

Доксорубицин применяется для лечения широкого спектра новообразований, таких как острый лейкоз, лимфомы, саркомы мягких тканей и остеогенные саркомы, злокачественные новообразования у детей и солидные опухоли у взрослых, в частности, рак молочной железы, рак легкого и рак мочевого пузыря.

Доксорубицин может применяться в качестве компонента комбинированной терапии в сочетании с другими цитотоксическими препаратами. Доксорубицин нельзя использовать в качестве антибактериального препарата.

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияВнутривенное введение

Суммарная доза доксорубицина на цикл может быть различной, в зависимости от определенной схемы лечения (например, при монотерапии или в комбинации с другими цитотоксическими препаратами) и показаний.

При монотерапии рекомендованная стандартная начальная доза доксорубицина на цикл для взрослых составляет 60-75 мг/м² площади поверхности тела. Общую начальную дозу на цикл можно вводить за один раз либо разделить на три приема в течение трех последовательных дней или на два приема – в первый и восьмой день. При условии нормального восстановления после токсического воздействия препарата, которое проявляется, в частности, угнетением костного мозга и стоматитом, курс лечения можно повторять каждые 3-4 недели. Если препарат применяют в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, которые могут усиливать токсическое воздействие (например, циклофосфамид или антрациклины, такие как даунорубин, идарубин, эпирубин), может потребоваться снижение дозы доксорубицина до 30-60 мг/м² каждые три недели.

Если дозу рассчитывают, исходя из массы тела, следует вводить 1,2-2,4 мг/кг препарата в виде разовой дозы каждые три недели. При введении доксорубицина в виде разовой дозы каждые три недели в значительной степени уменьшаются проявления неблагоприятного токсического воздействия, мукозита. Однако некоторые специалисты считают, что распределение дозы для введения в течение трех последовательных дней (0,4-0,8 мг/кг или 20-25 мг/м² в день) обеспечивает большую эффективность при большей токсичности. Было показано, что еженедельное применение доксорубицина

так же эффективно, как и введение 1 раз в три недели. Рекомендуемая доза составляет 20 мг/м² 1 раз в неделю, хотя объективный ответ наблюдался при дозе 16 мг/м². При еженедельном применении уменьшается кардиотоксичность.

Для пациентов, ранее получавших лечение другими цитотоксическими препаратами, и для пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга может быть целесообразным уменьшение начальных доз или увеличение интервалов между циклами (см. раздел 4.4).

Внутрипузырное введение

Внутрипузырное введение доксорубина может применяться для лечения поверхностного рака мочевого пузыря или профилактики рецидива опухоли после трансуретральной резекции (ТУР). Рекомендуемая доза доксорубина гидрохлорида при местном внутрипузырном лечении поверхностного рака мочевого пузыря составляет 30-50 мг в 25-50 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида для инъекций. Оптимальная концентрация составляет около 1 мг/мл. В зависимости от того, является ли целью лечение или профилактика, возможно повторение инстилляций с интервалом от 1 недели до 1 месяца.

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.

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

Особые группы пациентов

Дети

Детям может требоваться уменьшение дозы.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста может требоваться уменьшение дозы.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушении функции печени дозу доксорубина следует уменьшить в соответствии со следующей таблицей:

Уровень билирубина в сыворотке крови	Рекомендуемая доза
1,2-3 мг/100 мл	50% обычной дозы
>3мг/100мл	25% обычной дозы

Доксорубин не следует применять для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с ожирением

Пациентам с ожирением может требоваться уменьшения дозы доксорубина ввиду снижения его системного клиренса.

Способ применения

Перед введением препарат необходимо развести в соответствии с инструкцией, приведенной в разделе 6.6.

Внутривенное введение

Восстановленный раствор вводят в виде внутривенной инфузии со свободным потоком жидкости в течение не менее 3, но не более 10 минут. Это позволяет снизить риск тромбоза и экстравазации, которая может привести к целлюлиту, образованию волдырей и некрозу. Введение путем струйной инъекции не рекомендуется из-за риска

экстравазации, что может происходить даже при наличии адекватного обратного тока крови при аспирации через иглу (см. раздел 4.4).

Внутрипузырное введение

Раствор должен находиться в полости пузыря в течение 1-2 ч. На протяжении этого периода пациента следует переворачивать на 90° каждые 15 мин. Пациенту следует воздерживаться от питья в течение 12 ч до начала лечения во избежание разбавления мочой (при этом образование мочи должно снизиться до 50 мл/ч). После завершения процедуры пациенту следует опорожнить мочевой пузырь.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к доксорубину или другим компонентам препарата, указанным в разделе 6.1;
- повышенная чувствительность к антрациклам или антрацендионам.

При внутривенном введении:

- угнетение функции костного мозга или тяжелый стоматит после предшествующей цитотоксической и/или лучевой терапии;
- общая инфекция;
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- тяжелая аритмия;
- острый миокардит;
- предшествующее лечение доксорубином, даунорубином, эпирубином, идарубином и/или другим препаратом из группы антрациклинов и антрацендионов в максимальной кумулятивной дозе (см. раздел 4.4);
- лактация.

При внутрипузырном введении:

- инвазивные опухоли (более T1);
- инфекции мочевыводящих путей;
- цистит;
- затруднение катетеризации, например, при стенозе уретры;
- гематурия;
- лактация.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение доксорубином следует проводить под контролем опытного врача-онколога. Рекомендуются, чтобы, по крайней мере, первая фаза терапии доксорубином проходила в условиях стационара, поскольку в это время пациенты нуждаются в тщательном наблюдении и регулярном контроле основных лабораторных показателей. До начала лечения доксорубином необходимо провести исследование функции сердца и печени, а также анализ крови с определением основных гематологических показателей. Лечение не следует начинать до устранения острых токсических эффектов предшествующей цитотоксической терапии, таких как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и генерализованные инфекции.

Кардиотоксичность

Кардиотоксический эффект доксорубина может проявляться ранними (острыми) и поздними (отсроченными) осложнениями.

Ранние (острые) осложнения

Ранними признаками кардиотоксического действия доксорубина могут быть тахикардия и/или изменения ЭКГ, такие как неспецифические изменения волн ST-T. Также имеются данные о развитии тахиаритмии, в том числе преждевременного сокращения желудочков и желудочковой тахикардии, брадикардии, атриовентрикулярной блокады и блокады ножек пучка Гиса. Перечисленные эффекты

обычно не влекут за собой отсроченной кардиотоксичности и не требуют прекращения терапии доксорубицином.

Поздние (отсроченные) осложнения

Отсроченная кардиотоксичность обычно проявляется на поздних этапах лечения доксорубицином или через 2-3 месяца после его окончания, однако может наблюдаться и в течение нескольких лет после окончания терапии. Отсроченная кардиомиопатия проявляется снижением фракции выброса левого желудочка и/или признаками и симптомами застойной сердечной недостаточности, такими как одышка, отек легких, гравитационный отек, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, плевральный выпот и ритм галопа. Имеются сведения о развитии перикардита и миокардита. Угрожающая жизни застойная сердечная недостаточность представляет собой наиболее тяжелую форму кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами.

Функцию сердца необходимо оценивать до начала лечения доксорубицином, регулярно контролировать в процессе лечения, а также проверять после окончания терапии доксорубицином. Оптимальным методом прогнозирования развития кардиомиопатии является оценка снижения фракции выброса левого желудочка, которую следует проводить методом радионуклидной ангиографии или ультразвукового исследования сердца. В течение всего периода наблюдения следует использовать одинаковый метод исследования. При появлении первых признаков нарушения функции сердца необходимо прекратить терапию доксорубицином.

Риск развития застойной сердечной недостаточности составляет 1-2% при кумулятивной дозе доксорубицина 300 мг/м^2 , медленно возрастает вплоть до кумулятивной дозы $450\text{-}550 \text{ мг/м}^2$, после чего наблюдается его резкое увеличение. В связи с этим, кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м^2 .

Факторами риска поражения сердца являются наличие в данный момент или в анамнезе пациента заболеваний сердечно-сосудистой системы, предшествующее или одновременное проведение лучевой терапии области средостения или перикарда, предшествующая терапия антрациклинами и/или антрацендионами, применение доксорубицина в сочетании с препаратами, снижающими сердечную сократимость или обладающими кардиотоксическим действием (например, трастузумабом), и возраст старше 70 лет. Пациенты, получающие антрациклины после прекращения лечения другими кардиотоксическими препаратами, особенно с длительным периодом полувыведения, такими как трастузумаб, также могут подвергаться повышенному риску развития кардиотоксичности. Указанный период полувыведения трастузумаба является переменным. Трастузумаб может сохраняться в кровотоке до 7 месяцев. Поэтому врачам следует по возможности избегать терапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после прекращения приема трастузумаба. В случае применения антрациклинов до истечения этого периода рекомендуется тщательный мониторинг функции сердца.

Необходимо проводить тщательный мониторинг функции сердца пациентов, получающих высокую кумулятивную дозу доксорубицина, а также при наличии у них факторов риска. Однако следует учитывать, что кардиотоксическое действие доксорубицина может проявляться при невысокой кумулятивной дозе и в отсутствие факторов риска.

Риск развития отсроченных осложнений повышен у детей и подростков. У женщин риск может быть выше, чем у мужчин. В связи с этим, рекомендуется периодическая оценка функции сердца после окончания лечения доксорубицином.

Возможно, что токсические эффекты доксорубицина и других антрациклинов являются аддитивными.

Миелосупрессия

Поскольку при терапии доксорубицином часто наблюдается угнетение функции костного мозга, перед каждым циклом терапии и на его протяжении необходимо выполнять анализ гематологических показателей, включая подсчет отдельных видов

лейкоцитов. Дозозависимая обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения) представляют собой наиболее частый дозолимитирующий токсический эффект доксорубина. Минимальное количество лейкоцитов и нейтрофилов в крови наблюдается через 10-14 дней после введения доксорубина. Эти показатели обычно нормализуются через 21 день после введения препарата. Также возможно снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов. Тяжелая миелосупрессия может приводить к развитию лихорадки, инфекций, сепсиса/септицемии, септического шока, геморрагии, тканевой гипоксии и летального исхода.

Поскольку доксорубин действует как иммуносупрессор, следует принимать меры для предотвращения развития вторичной инфекции.

Вторичный лейкоз

У пациентов, получающих терапию антрациклинами, возможно развитие вторичного лейкоза, в том числе без стадии предлейкоза. Вторичный лейкоз чаще развивается при применении антрациклинов в сочетании с противоопухолевыми препаратами, которые вызывают повреждение ДНК, у пациентов, ранее получавших терапию другими цитотоксическими препаратами, или в случае увеличения дозы антрациклинов. Развитию вторичного лейкоза может предшествовать латентный период продолжительностью 1-3 года.

Нарушение функции печени

Поскольку доксорубин выводится преимущественно с желчью, при наличии нарушений функции печени или печеночной недостаточности выведение доксорубина может замедляться, а токсические эффекты – усиливаться. Поэтому перед началом и в процессе терапии рекомендуется определять концентрацию общего билирубина в крови. Пациентам с повышенным уровнем билирубина рекомендуется снизить дозу доксорубина (см. раздел 4.2). Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью терапия доксорубином противопоказана (см. раздел 4.3).

Синдром лизиса опухоли

Быстрый лизис неопластических клеток (синдром лизиса опухоли) при терапии доксорубином вызывает усиление катаболизма пуринов и может приводить к развитию гиперурикемии, острой подагры или уратной нефропатии. Поэтому после начала лечения в крови следует определить уровень мочевого кислоты, калия, фосфата кальция и креатинина. Употребление достаточного количества жидкости (минимум 3 л/м² поверхности тела в сутки), алкализация мочи и профилактика гиперурикемии аллопуринолом могут свести к минимуму вероятность осложнений синдрома лизиса опухоли.

Вакцинация

Применение живых или живых ослабленных вакцин у пациентов с иммунитетом, ослабленным вследствие химиотерапии, в том числе доксорубином, может привести к серьезным или смертельным инфекциям. Следует избегать применения живых вакцин у пациентов, получающих доксорубин. Использование инактивированных вакцин допустимо, но ответ на такую вакцинацию может быть слабым. Следует избегать контактов с лицами, недавно вакцинированными против полиомиелита.

Легочная токсичность

При комбинированной химиотерапии с другими цитостатиками (например, гемцитабином, блеомицином, таксанами или ритуксимабом) в сочетании с лучевой терапией на область средостения или без нее, а также при лечении пациентов со склонностью к легочным заболеваниям необходимо учитывать возможность токсического действия доксорубина на легкие.

Экстравазация

Местные эритематозные полосы вдоль вены, а также покраснение лица могут свидетельствовать о слишком быстром введении препарата.

Экстравазация доксорубина вызывает тяжелый и прогрессирующий некроз тканей.

02825-2018

Симптомами экстравазации являются боль и/или жжение в месте введения препарата. При подозрении на экстравазацию следует немедленно прекратить введение доксорубина и продолжить его введение в другую вену. Если происходит экстравазация, инфузию или инъекцию необходимо немедленно прекратить; иглу следует оставить на месте на короткое время, а затем удалить после короткой аспирации. В случае экстравазации начните внутривенную инфузию дексразоксана не позднее, чем через 6 часов после экстравазации (дозировку и дополнительную информацию см. в инструкции по применению дексразоксана). В случае, если дексразоксан противопоказан, рекомендуется наносить 99%-ный диметилсульфоксид (ДМСО) локально на область, вдвое превышающую размер соответствующей области (4 капли на 10 см² поверхности кожи), и повторять это 3 раза в день в течение не менее 14 дней. При необходимости следует рассмотреть возможность санации. Из-за антагонистического механизма для уменьшения боли область должна быть охлаждена после нанесения ДМСО. Не используйте ДМСО у пациентов, которые получают дексразоксан для лечения вызванной антрациклином экстравазации.

Доксорубин нельзя вводить интратекально, внутримышечно или путем длительной инфузии. Прямая внутривенная инфузия не рекомендуется из-за повреждения тканей, которое может произойти, если инфузия проникнет в ткани. Если используется катетер в центральную вену, то рекомендуется инфузия доксорубина в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций.

Прочее

Доксорубин может потенцировать токсичность других противоопухолевых препаратов. Сообщалось о случаях обострения геморрагического цистита, вызванного циклофосфамидом, и усилении гепатотоксичности 6-меркаптопурина (см. раздел 4.5). Также отмечалось токсическое воздействие лучевой терапии (на миокард, слизистые оболочки, кожу и печень).

Как и в случае применения других цитотоксических препаратов, при применении доксорубина иногда отмечались случаи тромбоза и тромбозов, в том числе эмболии легочных артерий (в некоторых случаях – летальные).

Препарат не следует вводить при развитии угнетения костного мозга или появлении язв на поверхности щек. Изъязвлению щек может предшествовать ощущение жжения, повторное введение препарата при появлении этого симптома не рекомендуется.

Доксорубин вызывает тошноту. Мукозит чаще всего развивается через 5-10 дней после лечения и обычно начинается с ощущения жжения во рту и глотке. Он может поражать влагалище, прямую кишку и пищевод и прогрессировать до изъязвления с риском вторичной инфекции и обычно проходит через 10 дней. Мукозит может быть тяжелым у пациентов, которые ранее подвергались облучению слизистой оболочки.

Внутрипузырное введение

Внутрипузырное введение доксорубина может привести к возникновению симптомов химического цистита (таких как дизурия, полиурия, никтурия, затрудненное мочеиспускание, гематурия, некроз стенки пузыря).

Особое внимание следует уделить проблемам катетеризации (например, при обструкции уретры из-за объемных внутрипузырных опухолей).

Внутрипузырное введение противопоказано при опухолях, проникших в мочевой пузырь (за пределы T1).

Внутрипузырное введение не следует применять пациентам с инвазивными опухолями, проникшими в стенку мочевого пузыря, инфекциями мочевыводящих путей, воспалительными заболеваниями мочевого пузыря.

Пациентов следует предупреждать, что доксорубин может окрашивать мочу в красный цвет, особенно вскоре после введения. Это не должно вызывать у них тревогу.

0282 Б-2018



4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Доксорубин является субстратом цитохромов P450 CYP3A4 и CYP2D6, а также Р-гликопротеина. Максимальная концентрация доксорубина в плазме крови, терминальный период полувыведения и объем распределения могут увеличиваться при его применении в сочетании с ингибиторами CYP3A4, CYP2D6 и/или Р-гликопротеина, такими как верапамил. Индукторы изофермента CYP3A4 (такие как фенobarбитал, фенитоин, зверобой) и индукторы Р-гликопротеина могут вызывать снижение концентрации доксорубина.

Применение доксорубина в сочетании с циклоспорином может приводить к увеличению сывороточной концентрации доксорубина и доксорубинола, возможно, за счет снижения клиренса доксорубина и замедления метаболизма доксорубинола. В этом случае возможен более выраженный и продолжительный гематотоксический эффект, чем при монотерапии доксорубином. Кома и судороги также были описаны при одновременном применении циклоспорина и доксорубина. Циклоспорин в высоких дозах приводит к увеличению концентрации доксорубина в сыворотке крови и усилению его миелотоксического действия.

Также было показано, что циметидин снижает плазменный клиренс и увеличивает AUC доксорубина.

Доксорубин преимущественно применяется в сочетании с другими цитотоксическими препаратами, при этом возможно усиление токсического воздействия на костный мозг и желудочно-кишечный тракт (см. раздел 4.4). Сообщалось о некрозах толстой кишки с массивными кровотечениями и тяжелыми инфекциями в связи с комбинированной терапией цитарабином.

Доксорубин может вызывать обострение геморрагического цистита, развившегося вследствие предшествующей терапии циклофосфамидом.

Применение доксорубина в сочетании с другими кардиотоксическими препаратами, а также кардиоактивными препаратами (такими как блокаторы кальциевых каналов) требует мониторинга функции сердца на всем протяжении лечения. Изменение функции печени при сочетанной терапии может оказывать влияние на метаболизм, фармакокинетику, терапевтическую эффективность и/или токсичность доксорубина. При одновременном применении гепатотоксических химиотерапевтических препаратов (например, метотрексата, меркаптопурина, стрептозоцина) токсичность доксорубина может увеличиваться вследствие снижения печеночного клиренса препарата.

Одновременное применение других противоопухолевых препаратов, например: антрациклинов (даунорубин, эпирубин, идарубин), цисплатина, циклофосфида, циклоспорина, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, фторурацила, митомицина С и таксанов может увеличить риск застойной сердечной недостаточности, вызванной доксорубином.

Введение паклитаксела перед доксорубином может вызывать увеличение плазменной концентрации доксорубина и/или его метаболитов. Рост их концентрации менее выражен при введении паклитаксела после доксорубина.

Одновременное применение паклитаксела вызывает снижение клиренса доксорубина, и наблюдалось больше эпизодов нейтропении и стоматита.

Доксорубин потенцирует действие облучения и может даже через некоторое время после окончания курса лучевой терапии вызывать тяжелые симптомы в облученной области. Любая предшествующая, сопутствующая или последующая лучевая терапия может усилить кардиотоксичность или гепатотоксичность доксорубина.

Применение трастузумаба в комбинации с антрациклинами (такими как доксорубин гидрохлорид) связано с повышенным риском кардиотоксичности. Трастузумаб и антрациклины не следует применять совместно, за исключением применения в хорошо контролируемых клинических исследованиях с мониторингом сердечной функции

(см. раздел 4.4).

Имеются данные об увеличении AUC доксорубина на 21% при его применении в сочетании с 400 мг сорафениба дважды в день. Клиническая значимость этих данных не установлена.

Нарушение гемопоэза наблюдалось после одновременного применения веществ, влияющих на функцию костного мозга (например, производных амидопирина, антиретровирусных препаратов, хлорамфеникола, фенитоина, сульфаниламидов). Сообщалось об усилении нейтропении и тромбоцитопении после одновременного применения прогестерона. Выраженная нефротоксичность амфотерицина В может проявляться во время терапии доксорубином. Сообщалось о повышении концентрации доксорубина в сыворотке крови после одновременного применения доксорубина и ритонавира.

Всасывание противоэпилептических лекарственных препаратов (например, карбамазепина, фенитоина, вальпроата) снижается после одновременного применения доксорубина.

Клозапин может увеличить риск и тяжесть гематологической токсичности доксорубина.

Доксорубин может снижать биодоступность дигоксина при приеме внутрь.

Терапия доксорубином может привести к повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, поэтому может потребоваться коррекция дозы препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты.

Живые вакцины не должны использоваться во время терапии доксорубином из-за риска генерализованного заболевания, которое может привести к летальному исходу. Риск повышается у пациентов со сниженным иммунитетом из-за основного заболевания. Во время лечения доксорубином пациентам также следует избегать контактов с недавно вакцинированными от полиомиелита лицами.

Доксорубин связывается с гепарином и 5-ФУ. Поэтому возможны выпадение осадка и потеря действия обоих веществ.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Доксорубин может оказывать неблагоприятное воздействие на течение беременности, обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием, поэтому его не следует применять в период беременности. Применение доксорубина во время беременности требует предварительного тщательного сравнительного анализа ожидаемого лечебного эффекта и риска для плода. Женщинам и мужчинам с детородным потенциалом следует применять эффективные средства контрацепции в период лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом.

Лактация

Доксорубин секретируется в грудное молоко. Нельзя исключать риск для грудного ребенка. Поскольку применение доксорубина во время грудного вскармливания противопоказано, грудное вскармливание следует прекратить во время лечения доксорубином (см. раздел 4.3).

Фертильность

У женщин доксорубин может вызывать аменорею. Овуляция и менструальный цикл нормализуются после завершения терапии, однако возможна ранняя менопауза.

Доксорубин является мутагеном и может вызывать повреждение хромосом в сперматозоидах человека. Олигоспермия и азооспермия могут носить необратимый характер, однако в некоторых случаях количество сперматозоидов нормализуется в течение нескольких лет после окончания лечения доксорубином. Перед началом лечения пациентам мужского пола следует получить консультацию по поводу консервации спермы в связи с риском развития бесплодия.



4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Доксорубин может вызывать тошноту и рвоту, поэтому во время применения препарата не рекомендуется управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Лечение доксорубином часто вызывает нежелательные реакции, и некоторые из них достаточно серьезны и требуют тщательного наблюдения за пациентом. Частота развития и тип нежелательных реакций зависят от величины используемой дозы и скорости введения доксорубина. Дозолимитирующими токсическими эффектами являются угнетение функции костного мозга и кардиотоксичность. У большинства пациентов наблюдаются тошнота, рвота и алоpecia.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	инфекция	очень часто
	сепсис, септицемия	часто
	септический шок	нечасто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	миелосупрессия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, тканевая гипоксия или отмирание тканей, фебрильная нейтропения	очень часто
Нарушения со стороны иммунной системы	анафилактическая реакция	редко
Нарушения метаболизма и питания	снижение аппетита	часто
	обезвоживание	нечасто
	синдром лизиса опухоли	редко
	гиперурикемия	очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	конъюнктивит	часто
	усиление лакримации	редко
	кератит	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	кардиотоксичность, т.е. кардиомиопатия; застойная сердечная недостаточность, синусовая тахикардия; тахиаритмия, желудочковая тахикардия, брадикардия, блокада ножек пучка Гиса	часто
	атриовентрикулярная блокада	очень редко
	аритмия; тяжелая сердечная недостаточность может возникнуть внезапно, без предупреждающих изменений ЭКГ	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	тромбофлебит	очень часто
	флебит, геморрагия	часто

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
	тромбоз, флебит, флебоэксклероз	нечасто
	шок	очень редко
	прилив крови	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	респираторные расстройства, отек слизистой оболочки носа, тахипноэ и одышка, лучевой пневмонит	редко
	бронхоспазм	частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота/рвота, мукозит, стоматит, диарея	очень часто
	эзофагит, боль в животе или ощущение жжения	часто
	желудочно-кишечное кровотечение, колит, эрозивный гастрит, некротизирующий колит иногда с серьезными инфекциями при сочетании доксорубина и цитарабина, изъязвление и некроз толстой кишки	нечасто
	эрозии, изменение окраски слизистой оболочки	очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатотоксичность	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	местная токсичность, онихолизис, эритема, светочувствительность, ладонно-подошвенный синдром, алоpecia, сыпь	очень часто
	зуд, повторение кожной реакции из-за предшествующей лучевой терапии, крапивница, гиперпигментация кожи и ногтей	часто
	некроз тканей, местные эритематозные реакции вдоль вены, которая использовалась для инъекции	редко
	акральная эритема	очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	общая мышечная слабость	очень редко
	боль в суставах	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	геморрагический цистит; при внутрипузырном лечении могут возникнуть местные реакции (химический цистит) (например, дизурия, учащенное мочеиспускание, никтурия, странгурия, гематурия, некроз стенки мочевого пузыря и спазмы мочевого пузыря)	часто
	красная окраска мочи через 1-2 дня после введения, острая почечная недостаточность, повреждение почек	частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	аменорея, азооспермия, олигоспермия	очень редко
	бесплодие	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, астения, озноб	очень часто
	головокружение	редко

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	
		Частота
	общее недомогание	очень редко
	ощущение покалывания или жжения в месте введения	частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), нарушения ЭКГ, повышение уровня трансаминаз, увеличение массы тела ^а	очень часто
Хирургические и медицинские процедуры	экстравазация может привести к серьезному целлюлиту, пузырчатке и местному некрозу тканей, что может потребовать хирургических вмешательств (включая пересадку кожи)	частота неизвестна

а – у пациентов, получавших адъювантную терапию доксорубицином по поводу раннего рака молочной железы (клиническое испытание NSABP B-15)

Описанные нежелательные реакции терапии доксорубицином в основном обратимы.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

При передозировке наблюдаются те же симптомы, что и при терапевтическом применении доксорубицина, однако интенсивность их выше. Доза 250-500 мг доксорубицина является летальной. В течение 24 часов после передозировки может развиваться острая дегенерация миокарда. Возможна тяжелая миелосупрессия со снижением количества форменных элементов крови до минимума через 10-15 дней после введения доксорубицина. Поскольку в результате тяжелой миело- и иммуносупрессии могут возникать кровотечения и развиваться инфекции, необходимо принимать соответствующие меры. Может потребоваться переливание крови и изоляция пациентов в стерильных больничных боксах.

Острая передозировка доксорубицина приводит к развитию токсического поражения желудочно-кишечного тракта (мукозита) через короткое время после введения препарата, но у большинства пациентов излечение наступает в течение трех недель.

Сердечная недостаточность может развиваться в течение 6 месяцев после передозировки. Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за состоянием пациента и необходимое лечение при появлении признаков сердечной недостаточности.

Хроническая передозировка с кумулятивной дозой более 550 мг/м² увеличивает риск развития кардиомиопатии и может привести к сердечной недостаточности, которую следует лечить обычным способом.

Гемодиализ при передозировке доксорубицина неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты. Антрациклины и родственные соединения.

Код АТХ: L01DB01.

Международное непатентованное название: Doxorubicin.

Доксорубин представляет собой противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, выделенный из культуры *Streptomyces peucetius* или *Streptomyces coeruleorubidus*. Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие.

Полагают, что в основе механизма действия доксорубина лежит образование комплексов с ДНК посредством интеркаляции между парами азотистых оснований, что ведет к подавлению синтеза ДНК и РНК. Противоопухолевое действие может быть обусловлено также изменением клеточных функций в результате связывания с липидами клеточных мембран, взаимодействием с топоизомеразой II, образованием свободных радикалов и супероксидов, образованием хелатов двухвалентных катионов, ингибированием Na-K-АТФазы.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

После внутривенного введения доксорубин распределяется в тканях, включая легкие, печень, сердце, селезенку, лимфатические узлы, костный мозг и почки. В опухолевой ткани обнаруживаются относительно низкие, но устойчивые уровни. Он не проникает через гематоэнцефалический барьер, но проникает через плаценту и проникает в грудное молоко. Объем распределения V_d составляет 25 л; степень связывания с белками составляет 60-70 %.

Метаболизм

Доксорубин подвергается быстрому метаболизму в печени. Доксорубинол является наиболее распространенным метаболитом, хотя у значительной части пациентов образуется доксорубин-7-дезоксиягликон и доксорубинол-7-дезоксиягликон. Существуют значительные различия в биотрансформации между пациентами.

Выведение

Около 40-50 % дозы выводится с желчью в течение 7 дней, из которых около половины - в виде неизмененного активного вещества. Только около 5 % дозы выводится с мочой в течение 5 дней. Доксорубинол, основной (активный) метаболит, выводится как с желчью, так и с мочой. Выведение доксорубина из крови происходит трехфазно со средним периодом полураспада 12 минут, 3,3 часа и около 30 часов.

Клиренс, по-видимому, не зависит от дозы, но у мужчин он выше, чем у женщин.

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени приводит к замедлению выведения и, следовательно, к увеличению задержки и накопления в плазме и тканях. Обычно рекомендуется снизить дозу, хотя нет четкой взаимосвязи между функциональными тестами печени, клиренсом доксорубина и клинической токсичностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку доксорубин и его метаболиты выводятся с мочой лишь в незначительной степени, нет точных данных касательно изменения фармакокинетики или токсичности доксорубина у пациентов с нарушением функции почек.

Хотя почечная экскреция является незначительным путем выведения доксорубина, тяжелая почечная недостаточность может повлиять на общую элиминацию и потребовать снижения дозы.

Пациенты с ожирением

В исследовании у пациентов с ожирением ($> 130\%$ от идеальной массы тела) клиренс доксорубицина был снижен, а период полувыведения увеличен по сравнению с контрольной группой с нормальным весом. У людей с ожирением может потребоваться коррекция дозы.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных было показано, что доксорубин влияет на фертильность, обладает тератогенным, эмбрио- и фетотоксическим действием, а также является мутагеном.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (маннит).

6.2 Несовместимость

Доксорубин не следует смешивать с гепарином, т.к. это может привести к образованию осадка. Доксорубин также не следует смешивать с 5-фторурацилом, т.к. это может привести к деградации. При необходимости сочетанной терапии доксорубином и 5-фторурацилом рекомендуется промывать инфузионную систему между введением этих препаратов. Доксорубин не следует смешивать с другими препаратами. Щелочные растворы могут гидролизовать доксорубин.

При отсутствии исследований совместимости этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

2 года.

После восстановления: С микробиологической точки зрения, если метод восстановления не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C .

Условия хранения разведенного лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

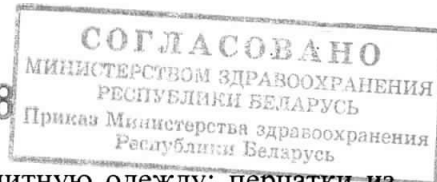
По 10 мг во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Упаковка для стационаров: 40 флаконов с листком-вкладышем в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Доксорубин является сильным цитотоксическим препаратом, приготовлением раствора которого должен заниматься только обученный медицинский персонал, который прошел подготовку по безопасному использованию, применению и утилизации отходов доксорубина гидрохлорида. Из числа лиц, имеющих дело с препаратом, должны быть исключены беременные.

Меры предосторожности

1. Приготовление раствора нужно выполнять в специальном помещении с безупречным вертикальным воздушным потоком (биологический вытяжной шкаф, класс 2), на рабочей поверхности, покрытой абсорбирующей бумагой одноразового



- использования на пластиковой основе.
2. Для работы с препаратом персонал должен иметь защитную одежду: перчатки из поливинилхлорида, защитные очки, одноразовые халаты и маски.
 3. При случайном попадании доксорубина на кожу место загрязнения промыть большим количеством воды или физиологическим раствором, если препарат попал в глаза, необходимо промыть их немедленно в соответствии с общепринятой методикой.
 4. Все шприцы и набор инструментов для приготовления раствора доксорубина гидрохлорида должны иметь люеревские блокировки. Возможность образования аэрозоля можно снизить использованием игл с широким просветом и игл с вентиляционным отводом.
 5. При разбрызгивании раствора смочить губку или ткань 1% раствором гипохлорита натрия, удалить с поверхности цитостатический препарат, промыть ткань или губку два раза водой и сложить в пластиковый пакет для уничтожения.
 6. Все использованные материалы, иглы, шприцы, флаконы и другие предметы, соприкасающиеся с цитотоксическим препаратом, нужно изолировать, сложить в полиэтиленовые пакеты с двойной герметизацией и сжечь при температуре 700°C или выше.
 7. После снятия перчаток необходимо вымыть руки.

Приготовление раствора

Содержимое флакона необходимо развести водой для инъекций, раствором натрия хлорида 0,9% либо 5% раствором декстрозы до концентрации 1-2 мг/мл.

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

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 25 августа 1998 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА