

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ДОКСОРУБІЦИН**  
**(DOXORUBICIN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* doxorubicin;

1 флакон містить доксорубіцину гідрохлориду, у перерахуванні на 100 % речовину 0,01 г (10 мг);

*допоміжна речовина:* маніт (E 421).

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні антибіотики. Антрацикліни та споріднені сполуки.  
Код АТС L01D B01.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Гострий лімфобластний та мієлобластний лейкоз, хронічні лейкози, лімфогранулематоз (хвороба Ходжкіна), неходжкінська лімфома, множинна мієлома, остеосаркома, саркома Юінга, саркома м'яких тканин, нейробластома, рабдоміосаркома, пухлина Вільмса, рак молочної залози, рак ендометрія, яєчників, передміхурової залози, легень, шлунка, щитовидної залози, несеїноматозного раку яєчок, перехідного раку сечового міхура, первинного гепатоцелюлярного раку.

**Протипоказання.**

- Гіперчутливість до доксорубіцину або інших компонентів препарату, інших антрациклінів чи антраценоїдів;
- тяжке порушення кровотворної функції кісткового мозку внаслідок попередньої хіміотерапії або променевої терапії (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія);
- тяжкі захворювання серцево-судинної системи (міокардит, гострий інфаркт міокарда, виражені порушення серцевого ритму);
- вагітність, період годування груддю;
- тяжкі порушення функції печінки (білірубін > 85,5 мкмоль/л) та нирок;
- гострий гепатит;
- внутрішньоміхурове введення при інвазивних пухлинах, які проростають у стінку сечового міхура, інфекції сечовидільного тракту, запалення сечового міхура.

**Спосіб застосування та дози.**

Доксорубіцин вводять тільки внутрішньовенно!

Внутрішньоміхуровий і внутрішньоартеріальний шляхи введення застосовують лише за показаннями. Внутрішньоміхуровий шлях введення доцільний в лікуванні поверхневого раку сечового міхура і для профілактики рецидиву пухлини після трансуретральної резекції. Внутрішньоартеріальний шлях введення також використовують для інтенсивного місцевого впливу з метою зменшення загальної інтоксикації.

Дозу препарату встановлюють індивідуально, залежно від характеру та фази захворювання, віку, стану хворого та гемопоетичної функції.

Найпоширенішою є схема, яка передбачає внутрішньовенне введення препарату в дозі 60 - 75 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла один раз через кожні 3 тижні. Альтернативна схема лікування: по 20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла один раз на тиждень. Вважається, що такий спосіб застосування супроводжується більш поодинокими кардіотоксичними ефектами.

Доксорубіцин можна застосовувати також у дозуванні, що становить 30 - 40 мг/м<sup>2</sup>, 3 дні поспіль з повторенням курсу через кожні 3 тижні. Сумарна доза Доксорубіцину не повинна перебільшувати 550

мг/м<sup>2</sup>.

У випадку порушення функції печінки дозу Доксорубіцину зменшують відповідно до рівня білірубіну в сироватці, а саме:

білірубін у сироватці:	доза:
20,5 - 51,3 мкмоль/л	50 % дози;
51,3 - 85,5 мкмоль/л	25 % дози;
понад 85,5 мкмоль/л	застосування препарату не рекомендується.

Хворим з порушеною кровотворною функцією кісткового мозку дозу Доксорубіцину зменшують згідно з кількістю лейкоцитів у крові, а саме:

кількість лейкоцитів у крові:	доза:
3,0 - 4,0 x 10 <sup>9</sup> /л	75 % дози;
менше 3,0 x 10 <sup>9</sup> /л	застосування препарату не рекомендується.

Хворим з порушеннями функції нирок (гломерулярна фільтрація <10 мл/хв) застосовується 75 % дози. При комбінованому введенні Доксорубіцину з іншими протипухлинними засобами його доза коливається на рівні 25 - 50 мг/м<sup>2</sup> кожні 4 тижні, якщо він вводиться разом з мієлопригнічуючими препаратами. Для хворих, які одержували радіотерапію на ділянку легенів та органів середостіння, а також у комбінації Доксорубіцину з циклофосфаном сумарна доза Доксорубіцину становить не більше 400 мг/м<sup>2</sup>.

*Внутрішньоміхурові інстиляції.* Препарат може застосовуватись для внутрішньоміхурового введення для лікування поверхневого раку сечового міхура або з метою профілактики чи зменшення ймовірності рецидиву раку після трансуретральної резекції. Рекомендується проводити інстиляції 30 - 50 мг препарату, розчиненого в 25 - 50 мл фізіологічного розчину. Якщо виникають місцеві прояви токсичності (хімічний цистит), вказану дозу слід розчинити в 50 - 100 мл фізіологічного розчину. Інстиляції можуть проводитись з тижневим або місячним інтервалом.

Для інстиляції розчин препарату вводять в сечовий міхур через катетер на 1 - 2 години. Під час інстиляції пацієнту слід змінювати положення тіла, щоб уся слизова сечового міхура контактувала з розчином. З метою уникнення небажаного розведення розчину препарату сечею, слід попередити пацієнта про те, що небажано вживати напої протягом 12 годин до початку проведення інстиляції. Після закінчення інстиляції пацієнт повинен випорожнити сечовий міхур.

*Внутрішньоартеріальне введення.* Препарат можна вводити внутрішньоартеріально з метою посилення локального впливу і зменшення системної токсичності у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою. Оскільки ця техніка введення є потенційно небезпечною і може призвести до обширного некрозу перфузованої тканини, внутрішньоартеріальне введення препарату повинно здійснюватися лише кваліфікованими спеціалістами, які мають досвід застосування цієї методики введення.

### **Побічні реакції.**

*Інфекції та інфікування* – інфекції, сепсис/септицемія.

*Розвиток доброякісних і злоякісних пухлин* – гострий лімфоцитарний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз.

*З боку серцево-судинної системи:* застійна серцева недостатність; гостра передсерцева недостатність та аритмія шлуночка (переважно у перші години після введення); рідко, протягом декількох днів чи тижнів після введення, токсичний міокардит чи синдром перикардиту – міокардиту (тахікардія, серцева недостатність, перикардит), зміни ЕКГ, безсимптомне зменшення фракції викиду лівого

шлуночка, зміни рівнів трансаміназ.

*З боку системи кровотворення:* тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, анемія. Флебосклероз (при введенні у малі вени чи повторному введенні в одну й ту ж саму вену), приплив крові до лица та гіперемія вени (при дуже швидкому введенні).

*З боку органів шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, стоматит чи езофагіт, виразки у шлунково-кишковому тракті; рідко – анорексія, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, коліт.

*З боку сечостатевої системи:* гіперурикемія, нефропатія (пов'язана з підвищеним утворенням сечової кислоти), червонувате забарвлення сечі (зникає протягом 48 годин).

При введенні у внутрішній міхур подразнення в сечовому міхурі та уретрі, порушення виведення сечі (больові відчуття), гематурія.

*З боку шкірних покривів:* алопеція (повна чи оборотна) потемніння підошов, долоней та нігтів, рецидив променевої еритеми.

*Алергічні реакції:* шкірні висипи, свербіж, підвищення температури тіла, озноб, анафілаксія.

*З боку органа зору:* кон'юнктивіт, кератит, слъзотеча.

*З боку репродуктивної системи:* аменорея, олігоспермія, азооспермія.

*Інші:* екстравазат, целюліт, некроз (при потраплянні у навколишні тканини).

### ***Передозування.***

Гостре передозування Доксорубіцину виявляється токсичним ураженням слизових оболонок, гастроінтестинальних токсичних ефектів (мукозид), лейкопенією, тромбоцитопенією та гострого ураження серцевого м'яза.

*Лікування:* хворого одразу госпіталізують та призначають лікування антибіотиками, проводять трансфузію еритроцитів та тромбоцитів, разом із симптоматичним лікуванням уражень слизової оболонки.

Хронічне передозування Доксорубіцину, яке є наслідком більш тривалого застосування загальної дози препарату, що перебільшує 550 мг/м<sup>2</sup>, значною мірою збільшує ризик розвитку кардіоміопатії та подальшої серцевої недостатності.

*Лікування:* препарати дигіталісу, діуретики та периферичні вазодилататори.

### ***Застосування в період вагітності або годування груддю.***

Застосування доксорубіцину у період вагітності може завдати шкоди плоду. Жінок, які починають лікування доксорубіцином під час вагітності або у яких вагітність настає у період лікування, слід попереджати про потенційний ризик для плода.

Доксорубіцин виділяється в грудне молоко. Жінкам слід утримуватися від годування груддю протягом лікування Доксорубіцином.

### ***Діти.***

Дози для дітей можуть бути знижені, оскільки кардіотоксичні ураження (особливо через деякий час після закінчення лікування) у дітей спостерігаються частіше. З цієї ж причини після закінчення курсу терапії рекомендується проводити регулярні кардіологічні обстеження пацієнтів.

У дітей, як і у дорослих, також спостерігається пригнічення функції кісткового мозку. Кількість формених елементів крові знижується до мінімуму через 10 - 14 діб від початку лікування, однак після цього гематологічні показники звичайно швидко повертаються до норми завдяки великим резервам кісткового мозку у дітей порівняно з такими резервами у дорослих.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Особливу обережність потрібно виявляти при приготуванні та введенні препарату.

Медичному персоналу рекомендується користуватись захисними засобами: захисними окулярами,

халатом, одноразовими рукавичками і маскою.

Всі матеріали, що використовуються для розчинення, введення або прибирання, у тому числі рукавички, слід збирати в пакети, призначені для високотоксичних відходів, з метою подальшої високотемпературної утилізації.

Спочатку вміст флакона розчиняють при збовтуванні в 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (концентрація препарату становить 2 мг/мл). Суша речовина та розчин червоного кольору.

Рекомендується розчин вводити протягом 3 - 5 хвилин через трубку системи для проведення інфузії (0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % водний розчин глюкози). Почервоніння навколо ін'єкції або почервоніння обличчя можуть бути ознаками надто швидкого введення препарату.

Препарат потрібно вводити з обережністю, оскільки може виникнути перивенозна екстравазація, наслідком якої є сильно виражений місцевий некроз тканини. Відчуття печіння у місці застосування препарату може бути ознакою екстравазації. У такому випадку введення в цю вену відразу припиняють і продовжують введення в іншу вену.

### ***Особливості застосування.***

Доксорубіцин слід застосовувати лише під наглядом лікаря, який має досвід проведення цитотоксичної терапії.

Лікування необхідно проводити при суворому гематологічному та кардіологічному контролі, здійснюючи дослідження картини крові та ЕКГ до початку терапії та перед кожним наступним курсом. Кардіотоксичність, що важко компенсується, частіше за все виявляється у хворих при досягненні сумарної дози препарату, що перевищує 550 мг/м<sup>2</sup>, тому при встановленні дози для застосування слід враховувати дозу Доксорубіцину чи інших антрациклінів, що була отримана раніше. При появі клінічних ознак кардіоміопатії (зменшення вольтажу комплексу QRS, зменшення фракції серцевого викиду) лікування препаратом рекомендується припинити. Тромбоцитопенія і лейкопенія сягає піку через 10 - 15 днів після початку лікування (картина крові відновлюється зазвичай на 21<sup>й</sup> день після припинення введення); у разі повільного встановлення рівня нейтрофілів та тромбоцитів дозу Доксорубіцину потрібно знизити.

З обережністю призначають пацієнтам із захворюваннями серця (у тому числі в анамнезі); через можливість розвитку застійної серцевої недостатності, що виявляється задишкою, набряклістю стоп і щиколоток, прискореним або неритмічним серцевиттям, що вимагає негайного припинення лікування через можливість розвитку незворотної та летальної кардіоміопатії (залежно від дози або тривалості лікування вона може розвинути і через декілька тижнів після відміни препарату); вітряну віспу (у тому числі недавно перенесену або після контакту з хворими), оперізувальний герпес, інші гострі інфекційні захворювання, подагру або нефролітіаз (у тому числі в анамнезі), а також хворим, яким проводилась медіастинальна променева терапія або які одночасно застосовували циклофосфамід.

Через різкий розпад пухлинних клітин під час лікування Доксорубіцином може виникнути вторинна гіперурикемія, яку потрібно контролювати та, у випадку необхідності, лікувати.

Доксорубіцин широко застосовують у схемах комплексної поліхіміотерапії, проте його слід призначати не раніше ніж через місяць після попередньої хіміотерапії іншими протипухлинними засобами.

Протипухлинна активність препарату приблизно однакова незалежно від схеми введення: чи вводиться він болюсно (загальною дозою) 1 раз на місяць, щотижневими дозами або шляхом поступового тривалого введення, але схеми введення значно відрізняються за проявами побічних реакцій. Зокрема, при тривалому введенні, на відміну від болюсного, значно меншою мірою проявляються нудота та блювання. Стоматит чи езофагіт можуть виникнути через 5 - 10 днів, зокрема при введенні препарату протягом трьох послідовних днів, і призвести до розвитку тяжких інфекцій.

Доксорубіцин може забарвлювати сечу в червоний колір протягом 1-2 днів після введення.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Вплив Доксорубіцину на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами детально не досліджувався.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

- При одночасному застосуванні Доксорубіцин може потенціювати гепатотоксичну дію 6-меркаптопурину;
- при застосуванні Доксорубіцину (внутрішньовенно протягом 3 діб) у комбінації з цитарабіном (у вигляді інфузії протягом 7 днів) описані випадки розвитку некротичного коліту та тяжких інфекційних ускладнень;
- при одночасному застосуванні препарату з циклоспорином описані випадки розвитку коми та/або судом;
- з Доксорубіцином сумісні блеоміцин, вінбластин, вінкрисин, тіофосфамід, метотрексат, етопозид, преднізолон, 5-фторурацил і цисплатин;
- одночасне лікування хворих Доксорубіцином з циклофосфаном, мітоміцином, вінкрисином або застосування його разом з радіотерапією органів середостіння збільшує ризик розвитку кардіотоксичного ефекту, анемії та лейкопенії;
- при одночасному застосуванні зі стрептозоцином можливе збільшення періоду напіввиведення Доксорубіцину.

**Фармакологічні властивості.*****Фармакодинаміка.***

Доксорубіцин чинить виражену протипухлинну і протилейкозну дію. Препарат швидко проникає в клітини, зв'язується з перинуклеїновим хроматином, пригнічує поділ клітин та синтез нуклеїнових кислот, виявляючи специфічну дію на фазу S поділу клітин, спричиняючи хромосомні аберації.

***Фармакокінетика.***

Після внутрішньовенного введення Доксорубіцин швидко розподіляється в плазмі та тканинах – вже через 30 с препарат виявляється в печінці, легенях, серці та нирках. Об'єм розподілу в рівноважному стані становить 20 - 30 л/кг. Протягом години після введення Доксорубіцин частково метаболізується в печінці в активний метаболіт. Не проникає крізь ГЕБ. Період напіввиведення для Доксорубіцину та його метаболіту становить від 20 до 48 годин. Виводиться з жовчю в незміненому вигляді (приблизно 40 % протягом 5 днів) та нирками в незміненому вигляді та у вигляді метаболітів (майже 5 - 12 % протягом 5 днів).

**Фармацевтичні характеристики.**

***Основні фізико-хімічні властивості:*** Пориста маса червоно-оранжевого кольору.

***Несумісність.***

Доксорубіцин не слід змішувати з іншими препаратами. Слід уникати контакту з лужними розчинами, щоб уникнути гідролізу доксорубіцину.

Доксорубіцин не сумісний з еуфіліном, натрієвою сіллю цефалатину, дексаметазоном і гідрокортизоном.

Препарат не можна вводити в одному шприці з гепарином і 5-фторурацилом.

***Термін придатності.*** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі від 2 °С до 8 °С.

**Упаковка.** У флаконах по 0,01 г.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

**Виробник.** ВАТ “Київмедпрепарат”.

**Місцезнаходження.** Україна, 01032, Київ, вул. Саксаганського,139.