

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ДОКСОРУБІЦИН «ЕБЕВЕ»
(DOXORUBICIN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: doxorubicin;

1 мл розчину містить 2 мг доксорубіцину гідрохлориду;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антрацикліни та споріднені сполуки.

Код АТС L01D B01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Саркома м'яких тканин, остеогенна саркома, хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, рак щитовидної залози, рак молочної залози, рак яєчника, рак сечового міхура, дрібноклітинний бронхогенний рак легенів, нейробластома.

Доксорубіцин також застосовують для лікування множинної мієломи, раку ендометрія, раку шийки матки, пухлин Вільмса, пухлин голови та шиї, раку шлунка, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, раку яєчка і раку печінки.

Доксорубіцин можна застосовувати внутрішньоміхурово для лікування поверхневого раку сечового міхура і карциноми *in situ*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до доксорубіцину, хімічно споріднених речовин або до інших інгредієнтів препарату.

Виражене пригнічення функції кісткового мозку (наприклад, внаслідок попередньої хіміотерапії).

Гостра серцева недостатність (наявна або в анамнезі).

Попереднє лікування доксорубіцином або даунорубіцином з введенням максимально допустимої кумулятивної дози.

Не рекомендується повторювати курси лікування при наявності виразкового стоматиту (його розвитку може передувати відчуття печії у роті).

Вагітність і період годування груддю.

Доксорубіцин не можна застосовувати внутрішньоміхурово для лікування раку сечового міхура у пацієнтів зі стенозом уретри, якщо неможлива катетеризація.

Доксорубіцин не слід застосовувати внутрішньоміхурово у разі інвазивних пухлин, які проросли крізь стінку сечового міхура, а також при наявності інфекцій сечового тракту, запальних процесів у сечовому міхурі, гематурії.

Не застосовується для лікування саркоми Капоші, спричиненої ВІЛ-інфекцією, яка контролюється місцевою терапією або системною терапією α -інтерфероном.

Спосіб застосування та дози.

Доксорубіцин можна вводити:

шляхом внутрішньовенної (болюсної) ін'єкції тривалістю 2-5 хвилин або шляхом безперервної інфузії через бічний порт інфузійної системи у струмінь 0,9 % розчину натрію хлориду, 5 % розчину глюкози або суміші 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину глюкози;

шляхом внутрішньовенної інфузії після розведення 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози або сумішшю 0,9 % розчину натрію хлориду і 5 % розчину глюкози.

При введенні препарату шляхом болюсної ін'єкції максимальна концентрація доксорубіцину в плазмі крові вища, ніж при внутрішньовенній інфузії, тому ризик кардіотоксичних ефектів, імовірно, вищий.

При внутрішньовенному введенні доксорубіцину необхідно вживати всі заходи для запобігання перивенозній екстравазації, яка спричиняє місцевий некроз тканин і тромбофлебіт.

Доксорубіцин не можна застосовувати інтратекально, внутрішньом'язово або підшкірно.

Доксорубіцин не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами.

Дози для дорослих

Дози доксорубіцину визначають з урахуванням виду пухлини, функції серця і печінки, а також супутньої хіміотерапії.

У разі монотерапії рекомендована доза доксорубіцину становить 60-75 мг/м² поверхні тіла при введенні шляхом внутрішньовенних ін'єкцій один раз на три тижні. Альтернативно доксорубіцин можна вводити внутрішньовенно три дні поспіль у дозі 20 мг/м² поверхні тіла з повторенням курсів кожні три тижні. Кумулятивна доза доксорубіцину за все життя при монотерапії не повинна перевищувати 550 мг/м² поверхні тіла.

Було показано, що при щотижневому введенні препарату ефективність терапії така ж сама, що і при повторенні курсів з інтервалами в три тижні, проте кардіотоксичні ефекти спостерігаються рідше. Рекомендована доза при такій схемі лікування становить 20 мг/м² поверхні тіла один раз на тиждень, хоча об'єктивний ефект може спостерігатися вже при дозах 6-12 мг/м² поверхні тіла.

При застосуванні у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами з подібним профілем токсичності дози доксорубіцину необхідно зменшувати.

Корекція доз для особливих груп пацієнтів

Дози для пацієнтів з порушеннями функції печінки

При наявності у пацієнта порушень функції печінки дози доксорубіцину необхідно знижувати. При рівні білірубіну в сироватці крові 12-30 мг/100 мл дози зменшують удвічі, а при рівні білірубіну понад 30 мг/100 мл – у 4 рази.

Дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок

При наявності у пацієнта порушень функції нирок корекція доз зазвичай не потрібна.

Дози для пацієнтів групи ризику розвитку кардіологічної патології

Пацієнтам групи підвищеного ризику розвитку кардіологічної патології доксорубіцин рекомендується вводити шляхом 24-годинних безперервних внутрішньовенних інфузій, а не ін'єкцій. При такому способі введення кардіотоксичні ефекти спостерігаються рідше, а ефективність лікування не зменшується. Крім того, перед початком кожного курсу терапії у таких пацієнтів необхідно вимірювати фракцію викиду лівого шлуночка.

При наявності у пацієнта кардіологічних захворювань, після променевої терапії ділянки серця або середостіння, а також лікування іншими кардіотоксичними неантрацикліновими протипухлинними препаратами кумулятивна доза не повинна перевищувати 400 мг/м² поверхні тіла і необхідний ретельний моніторинг функції серця.

Дози для дітей

Дітям доксорубіцин призначають у нижчих дозах через підвищений ризик кардіотоксичних ефектів (особливо відстрочених).

Внутрішньоміхурова терапія поверхневого раку сечового міхура і карциноми in situ

Рекомендована доза при внутрішньоміхуровому введенні – 50 мг доксорубіцину. Препарат розводять 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і вводять через стерильний катетер спочатку щотижня, а потім щомісяця. Оптимальна тривалість лікування дотепер не визначена, вона може бути у межах від 6 до 12 місяців.

При внутрішньоміхуровому застосуванні (на відміну від внутрішньовенного) немає обмеження максимальної кумулятивної дози, оскільки в цьому випадку системна абсорбція доксорубіцину дуже незначна.

Побічні реакції.

Дозолімітуючими токсичними ефектами є пригнічення функції кісткового мозку і кардіотоксичність. Доксорубіцин може потенціювати побічні ефекти променевої терапії та інших хіміотерапевтичних препаратів (стрептозоцину, метотрексату, циклофосфаміду).

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100 - < 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$).

З боку серцевої системи

Дуже поширені: кардіоміопатія, серцева недостатність; симптоми кардіотоксичності, зокрема аритмія, можуть з'являтися одразу ж після введення препарату; зміни ЕКГ (зокрема ознаки блокади серця, сплюснення зубця Т і депресія сегменту ST) можуть спостерігатися до двох тижнів після введення доксорубіцину; можливі перикардит і міокардит, артеріальна гіпертензія, задишка, вазодилатація, зменшення фракції викиду.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже поширені: пригнічення функції кісткового мозку (можливі транзиторна лейкопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, анемія, гіпохромна анемія, тромбоцитопенія, пропасниця, підвищений ризик розвитку інфекцій). Кількість формених елементів крові знижується до мінімуму через 10-14 діб після введення препарату.

З боку органа зору

Рідко поширені: кон'юнктивіт, посилене сльозовиділення, нечіткість зору, кератит.

З боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння

Поодинокі: токсичне ураження легенів (з такими проявами, як часте дихання, ядуха/плевральний випіт, облітеруючий бронхіоліт з пневмонією, що організується, бронхоцентричний гранулематоз/пригнічення дихання, що загрожує життю, синдром, що нагадує постпульмонектомічний, інтерстиціальний пневмоніт, променеви пневмоніт, емболія легеневої артерії); посилення кашлю, фарингіт, інфекції верхніх відділів респіраторного тракту.

З боку травного тракту

Дуже поширені: через 5-10 діб після введення доксорубіцину можуть спостерігатися нудота, блювання, запалення слизових оболонок (стоматит, езофагіт, проктит), діарея, біль у животі, анорексія, запор, диспепсія, біль у роті, кандидоз слизової оболонки рота, гастрит, дисфагія, сухість у роті, метеоризм, гінгівіт. Ураження шлунково-кишкового тракту може спричинити утворення виразок, кровотечі, некроз і перфорацію кишечника.

Першою ознакою розвитку запалення слизових оболонок зазвичай є відчуття печіння у роті та горлі через 5-10 діб після введення доксорубіцину. У подальшому можуть утворюватися виразки з ризиком розвитку вторинної інфекції. Також можливе запалення слизових оболонок піхви, прямої кишки та стравоходу.

З боку нирок та сечовидільної системи

Поширені: при внутрішньоміхуровому застосуванні доксорубіцину можливі такі побічні ефекти, як гематурія, подразнення сечового міхура та уретри, біль при сечовипусканні, поліурія. Зазвичай ці реакції помірної тяжкості та нетривалі. При внутрішньоміхуровому застосуванні також інколи розвивається геморагічний цистит, що може спричинити зменшення місткості сечового міхура. Доксорубіцин може забарвлювати сечу в червоний колір. Можливі інфекції сечовидільних шляхів, дизурія та вагініт.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже поширені: оборотна алопеція розвивається у більшості пацієнтів. Можливі гіперпігментація

нігтьового ложа і шкірних складок, аномальна пігментація, знебарвлення шкіри, оніхоліз, сухість шкіри; долонно-підшовна еритродизестезія (ДПЕ), відкриті пошкодження шкіри (негерпетичні), грибова інфекція, бульозний висип, дерматит, еритематозний висип, дефекти нігтів, лущення шкіри, везикулобульозний висип, ексфолювативний дерматит, макулопапульозний висип, пітливість, акне, оперізуючий герпес, петехії. Доксорубіцин спричиняє сильне подразнення тканин, при екстравазації у місці введення можливі біль, подразнення, запалення, тромбофлебіт і навіть серйозні виразки та некроз тканин.

Непоширені: реакції гіперчутливості, зокрема шкірні реакції (висипання, еритема, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, пропасниця, анафілаксія), фотосенсибілізація. Доксорубіцин потенціює реакцію нормальних тканин на опромінення. У разі застосування доксорубіцину через деякий час після закінчення курсу променевої терапії також можлива пізня реакція (повернення симптомів радіаційного ураження).

З боку ендокринної системи

Поодинокі: порушення росту і ендокринні порушення у дітей препубертатного віку при інтенсивній хіміотерапії.

З боку метаболізму

Дуже поширені: гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіпокаліємія, гіпомagneмія, гіпонатріємія.

Доброякісні і злоякісні новоутворення (включаючи кістки та поліпи)

Непоширені: у дітей можливий підвищений ризик розвитку в майбутньому вторинних неопластичних захворювань, особливо гострого мієлоїдного та лімфоїдного лейкозів.

Рідко поширені: вторинний гострий мієлоїдний лейкоз (з передлейкозною фазою або без неї) у пацієнтів, які лікувалися доксорубіцином у поєднанні з іншими антинеопластичними препаратами, що пошкоджують ДНК. Латентний період у таких випадках може бути коротким (1-3 роки).

З боку судинної системи

Поодинокі: тромбофлебіт, кровотечі.

З боку гепатобіліарної системи

Поширені: незначне транзиторне підвищення рівнів печінкових ферментів, підвищення рівня загального білірубину. У разі супутньої променевої терапії на ділянку печінки можливі тяжкі гепатотоксичні ефекти, що можуть призвести до цирозу печінки.

З боку репродуктивної системи

Аменорея, олігоспермія чи азоспермія.

З боку нервової системи

Парестезія, сонливість, периферична нейропатія, головний біль, запаморочення, безсоння, тривога, депресія, невралгія, летаргія, периферична сенсорна нейропатія, порушення смаку.

Ефекти загального характеру та місцеві реакції

Рідко поширені: астенія, відчуття втоми, слабкість, у разі занадто швидкого введення препарату можливий приплив крові до обличчя.

Інші ефекти

Біль у кістках, м'язово-скелетний біль, фолікуліт, біль у грудях, судоми ніг, набряки, набряк ніг, носова кровотеча, біль у спині, нездужання, зниження маси тіла, кахексія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, дегідратація.

Передозування.

При передозуванні спостерігаються ті ж симптоми, що і при терапевтичному застосуванні доксорубіцину, проте їх інтенсивність вища. Одноразове введення доксорубіцину в дозах 250 мг і 500 мг призводило до фатального кінця. Протягом 24 годин після передозування може розвинути гостра дегенерація міокарда. Можливе тяжке пригнічення функції кісткового мозку зі зниженням

кількості формених елементів крові до мінімуму через 10-15 днів після введення доксорубіцину. Серцева недостатність може розвинути протягом 6 місяців після передозування.

У разі передозування необхідно якнайскоріше розпочати симптоматичне лікування, зокрема призначити серцеві глікозиди та діуретики.

Оскільки внаслідок тяжкої мієло- та імуносупресії можуть розвинути кровотечі та інфекції, слід вживати відповідні заходи. У таких випадках можуть бути необхідними переливання крові та ізоляція хворих у стерильних лікарняних боксах.

Гемодіаліз у разі передозування неефективний, оскільки доксорубіцин екскретується переважно з жовчю і через кишечник.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Протипоказаний. Є підстави вважати, що доксорубіцин може спричинити серйозні вади розвитку плода, тому його не слід застосовувати у період вагітності. Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах показали, що доксорубіцин є тератогенним та ембріотоксичним.

Пацієнтки репродуктивного віку мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії препаратом.

Доксорубіцин виводиться в материнське молоко, тому препарат не можна застосовувати у період годування груддю.

Діти.

Препарат застосовують за показаннями дітям.

Дітям доксорубіцин призначають у нижчих дозах через підвищений ризик кардіотоксичних ефектів (особливо відстрочених). З цієї ж причини рекомендується проводити регулярні кардіологічні обстеження пацієнтів після закінчення терапії доксорубіцином.

Внаслідок пригнічення функції кісткового мозку кількість формених елементів крові у дітей знижується до мінімуму через 10-14 днів після початку лікування, проте потім гематологічні показники зазвичай швидко нормалізуються завдяки великим резервам кісткового мозку в дітей порівняно з дорослими.

Особливі заходи безпеки.

Допускається лише одноразовий відбір препарату з флакона.

При маніпуляціях з препаратом необхідно дотримуватися правил роботи з цитотоксичними речовинами.

Враховуючи токсичність препарату, рекомендуються такі запобіжні заходи:

Персонал необхідно ознайомити з правилами роботи з препаратом.

Вагітним медичним працівникам забороняється працювати з препаратом.

При маніпуляціях з препаратом необхідно користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами, шапочками).

Невикористані залишки лікарського засобу і всі інструменти та матеріали, які використовувалися при приготуванні розчинів для інфузій і введенні препарату, включаючи рукавички, необхідно знищувати згідно із затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин.

У разі випадкового потрапляння розчину доксорубіцину на шкіру або в очі уражене місце слід негайно промити великою кількістю води, водою з милом або розчином натрію бікарбонату і звернутися за медичною допомогою.

При розбризкуванні або розливанні розчину доксорубіцину забруднене місце необхідно обробити (залити) розведеним розчином натрію гіпохлориту (з концентрацією активного хлору 1 %), бажано на тривалий час (на ніч), а потім промити водою. Всі матеріали, які використовувалися під час прибирання, необхідно знищувати так само, як це зазначено вище.

Особливості застосування.

Лікування доксорубіцином має здійснюватися під контролем досвідченого лікаря-онколога. Рекомендується, щоб принаймні перша фаза терапії доксорубіцином проходила в умовах стаціонару,

оскільки в цей час пацієнти потребують ретельного нагляду і регулярного контролю головних лабораторних показників. До початку лікування доксорубіцином необхідно провести дослідження функції серця і печінки, а також аналіз крові з визначенням головних гематологічних показників.

При терапії доксорубіцином нудота, блювання і запалення слизових оболонок часто бувають важкими і вимагають відповідного лікування.

Пацієнти репродуктивного віку (і жінки, і чоловіки) мають користуватися ефективними контрацептивними засобами під час і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення лікування доксорубіцином.

Екстравазація

Екстравазація доксорубіцину спричиняє тяжкий і прогресуючий некроз тканин. Симптомами екстравазації є біль та/або печіння у місці внутрішньовенного введення препарату. У разі підозрюваної екстравазації слід негайно припинити введення доксорубіцину і продовжити його в іншу вену. До ураженого місця необхідно прикласти пакет з льодом. Повідомлялося про вживання в таких випадках з різним успіхом таких заходів, як негайне охолодження і часті аплікації диметилсульфоксиду. У разі екстравазації слід проконсультуватися з фахівцем з пластичної хірургії стосовно необхідності широкого розтину ураженої ділянки.

Кардіотоксичність

Оскільки встановлено, що зі збільшенням кумулятивної дози антрациклінів зростає ризик розвитку кардіоміопатії, кумулятивна доза доксорубіцину не повинна перевищувати 450-550 мг/м² поверхні тіла. При вищих дозах ризик розвитку серцевої недостатності значно зростає.

Ознаками кардіотоксичної дії доксорубіцину можуть бути тахікардія, зміни ЕКГ або серцева недостатність, яка може розвиватися раптово як під час лікування доксорубіцином, так і через кілька місяців або навіть років після закінченні терапії без появи будь-яких попередніх змін ЕКГ. Ризик розвитку серцевої недостатності у онкологічних пацієнтів, які лікувалися доксорубіцином, зберігається впродовж всього життя. Серцева недостатність, спричинена доксорубіцином, може бути резистентною до традиційного лікування.

Ризик розвитку кардіотоксичних уражень вищий у пацієнтів, які отримували променеви терапію на ділянку середостіння або перикарда, лікувалися раніше антрациклінами та/або антрацендіонами, хворих з кардіологічними захворюваннями в анамнезі, літніх пацієнтів (віком старше 70 років) і дітей (молодше 15 років).

Кардіотоксичні ефекти можуть виявлятися при дозах нижче рекомендованої максимальної кумулятивної дози. Необоротна застійна серцева недостатність може розвинути навіть при загальній дозі 240 мг/м² поверхні тіла. Тому при визначенні допустимої кумулятивної дози для кожного пацієнта слід враховувати попередню або супутню терапію іншими потенційно кардіотоксичними препаратами, зокрема циклофосфамідом (внутрішньовенно), мітоміцином С або дакарбазином, іншими антрациклінами (наприклад, даунорубіцином), а також променеви терапію на ділянку середостіння або перикарду.

Повідомлялося про розвиток гострих тяжких аритмій під час або через кілька годин після введення доксорубіцину.

При лікуванні доксорубіцином можуть спостерігатися такі зміни ЕКГ, як зменшення амплітуди комплексу QRS і пролонгація систолічного інтервалу, а також зниження фракції викиду лівого шлуночка.

Особлива обережність необхідна при лікуванні доксорубіцином хворих з кардіологічними захворюваннями в анамнезі (такими, як недавній інфаркт міокарда, серцева недостатність, кардіоміопатія, перикардит, аритмії), а також пацієнтів, які отримували інші кардіотоксичні препарати, наприклад, циклофосфамід.

Контроль функції серця

Функцію серця необхідно оцінювати до початку лікування доксорубіцином, регулярно контролювати у процесі лікування, а також перевіряти після закінчення терапії доксорубіцином. Рекомендується проводити ЕКГ-дослідження до і після кожного введення препарату. Такі зміни ЕКГ, як депресія або

інверсія зубця Т, депресія сегменту ST або аритмії, є звичайними ознаками гострої, але транзиторної (оборотної) токсичної дії доксорубіцину і не є підставами для призупинення терапії препаратом. Проте стійке зниження амплітуди комплексу QRS і подовження систолічного інтервалу вважаються ознаками розвитку кардіотоксичних уражень, спричинених антрациклінами. При зниженні на 30 % амплітуди комплексу QRS або зменшенні на 5 % фракції вкорочення лікування доксорубіцином рекомендується припинити.

Оптимальним методом прогнозування розвитку кардіоміопатії є оцінка зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), яка визначається за допомогою ультразвукового або сцинтиграфічного дослідження серця. ФВЛШ необхідно визначати до початку лікування доксорубіцином і перевіряти кожного разу після збільшення кумулятивної дози на 100 мг/м^2 поверхні тіла. Дослідження також слід проводити при появі будь-яких клінічних ознак розвитку серцевої недостатності. Як правило, зниження абсолютного показника ФВЛШ до рівня нижче 50 % або більше ніж на 10 % у пацієнтів з нормальними вихідними показниками (ФВЛШ ≥ 50 %) вважається ознаками розвитку порушень функції серця. У таких випадках необхідно ретельно оцінювати потенційний ризик і користь від продовження терапії доксорубіцином.

Мієлосупресія

Оскільки при терапії доксорубіцином часто спостерігається пригнічення функції кісткового мозку, необхідний регулярний моніторинг гематологічних показників. При комбінованій хіміотерапії мієлосупресія може бути більш вираженою внаслідок адитивної дії препаратів.

Частіше за все розвивається нейтропенія, рідше – тромбоцитопенія та анемія. Мінімальна кількість формених елементів крові спостерігається через 10-14 діб після введення доксорубіцину. Гематологічні показники зазвичай нормалізуються через 21 добу після введення препарату. Терапію доксорубіцином не можна розпочинати або продовжувати, якщо кількість полінуклеарних гранулоцитів менша за $2000/\text{мм}^3$. При лікуванні гострого лейкозу ця межа, залежно від обставин, може бути нижчою.

Внаслідок тяжкої мієлосупресії можуть розвиватися кровотечі або суперінфекція, що свідчить про необхідність зниження доз або призупинення терапії доксорубіцином.

Оскільки доксорубіцин діє як імуносупресор, слід вживати заходи для запобігання розвитку вторинної інфекції.

Легенева токсичність

У разі комбінованої хіміотерапії з іншими цитостатиками (наприклад, гемцитабіном, блеоміцином, таксанами або ритуксимабом) у поєднанні з променевою терапією на ділянку середостіння або без неї, а також при лікуванні пацієнтів зі схильністю до легневих захворювань необхідно враховувати можливість токсичної дії доксорубіцину на легені.

Гіперурикемія

Як і при лікуванні іншими антинеопластичними препаратами, при терапії доксорубіцином швидкий лізис пухлини може спричинити гіперурикемію з розвитком гострої подагри або уратної нефропатії.

Необхідно регулярно контролювати рівень сечової кислоти у крові. Пацієнти повинні вживати достатню кількість рідини (мінімум 3 л/м^2 поверхні тіла на добу). При необхідності можна застосовувати інгібітори ксантинооксидази (алопуринол).

Порушення функції печінки

Оскільки доксорубіцин екскретується переважно з жовчю, при наявності порушень функції печінки або печінкової недостатності виведення доксорубіцину може уповільнюватися, а токсичні ефекти – посилюватися. Тому перед початком і в процесі терапії рекомендується проводити функціональні печінкові тести (визначати рівні аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази і білірубину).

Зміна забарвлення сечі

Пацієнтів слід попереджати, що доксорубіцин може забарвлювати сечу в червоний колір, особливо незабаром після введення. Це не повинно викликати у них тривогу.

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

Доксорубіцин чинить помірний негативний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо у пацієнта спостерігаються такі побічні ефекти, як запаморочення, нудота або блювання, йому не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

При застосуванні доксорубіцину після або у поєднанні з іншими кардіотоксичними або протипухлинними (особливо мієлотоксичними) препаратами необхідна обережність.

Максимальна концентрація доксорубіцину в плазмі крові, термінальний період напіввиведення і об'єм розподілу можуть збільшуватися при одночасному застосуванні верапамілу.

Доксорубіцин може спричинити загострення геморагічного циститу, який розвинувся внаслідок попередньої терапії циклофосфамідом.

Оскільки доксорубіцин швидко метаболізується і виводиться переважно з жовчю, при одночасному застосуванні гепатотоксичних хіміотерапевтичних засобів (наприклад, метотрексату) токсичність доксорубіцину потенційно може збільшуватися внаслідок зниження печінкового кліренсу препарату.

При комбінованій терапії циклоспорином у високих дозах і доксорубіцином концентрації обох сполук у сироватці крові підвищуються. Це може спричинити більш виражене пригнічення функції кісткового мозку та надмірну імуносупресію.

Інгібітори ферментів системи цитохрому P450 (наприклад, циметидин і ранітидин) можуть уповільнювати метаболізм доксорубіцину, що призводить до посилення токсичних ефектів. Індуктори ферментів системи цитохрому P450 можуть стимулювати метаболізм доксорубіцину з можливим зниженням ефективності терапії.

Доксорубіцин потенціє дію опромінення і може, навіть через деякий час після закінчення курсу променевої терапії, спричинити тяжкі симптоми в опроміненій ділянці.

При комбінованій терапії доцетакселом і доксорубіцином вища імовірність розвитку нейтропенії.

При комбінованій терапії доксорубіцином і циклофосфамідом, паклітакселом, доцетакселом, ритуксимабом, трастузумабом або зосуквидаром токсичні ефекти можуть посилюватися.

Фармакологічні властивості.***Фармакодинаміка.***

Експерименти на тваринах і клінічні дослідження довели антинеопластичну активність доксорубіцину, проте механізм його дії (як і інших антрациклінів) ще точно не з'ясований. Були висунуті припущення щодо трьох головних біохімічних механізмів дії доксорубіцину. Це інтеркаляція у подвійну спіраль ДНК, зв'язування з клітинними мембранами та метаболічна активація через відновлення.

Однією з головних причин неефективності лікування доксорубіцином та іншими антрациклінами є розвиток резистентності. Для подолання клітинної резистентності до доксорубіцину застосовують антагоністи кальцію (наприклад, верапаміл). Верапаміл блокує повільні кальцієві канали і може посилювати клітинний захват доксорубіцину. Експерименти на трьох клітинних лініях раку підшлункової залози показали, що верапаміл потенціє цитотоксичну дію доксорубіцину *in vitro*. Слід зазначити, що при комбінованому застосуванні доксорубіцину і верапамілу спостерігаються тяжкі токсичні ефекти. Доксорубіцинол (головний метаболіт доксорубіцину, який виявляється у плазмі крові людини) не впливає на внутрішньоклітинну кумуляцію і утримування доксорубіцину.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення препарату спостерігається швидкий кліренс доксорубіцину з плазми крові (період напіввиведення – 10 хвилин) і значне зв'язування з тканинами. Період напіввиведення в термінальній фазі становить приблизно 30 годин.

Доксорубіцин частково метаболізується з утворенням переважно доксорубіцинолу і, у меншій мірі, аглікону доксорубіцину, з наступною кон'югацією з утворенням глюкуроніду і сульфату. Екскретується доксорубіцин переважно з жовчю і калом. Приблизно 10 % дози виводиться нирками. Зв'язування

доксорубіцину з білками плазми крові становить 50-85 %, а об'єм розподілу – 800-3500 л/м².

Доксорубіцин не абсорбується при пероральному застосуванні. Він не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

При наявності порушень функції печінки кліренс доксорубіцину та його метаболітів може знижуватися.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин криваво-червоного кольору.

Несумісність.

Не можна допускати контакту препарату з будь-якими лужними розчинами, оскільки це спричиняє гідроліз доксорубіцину.

Без проведення досліджень сумісності Доксорубіцин «Ебеве» не слід змішувати з іншими препаратами. Особливо його не слід змішувати з гепарином і 5 фторурацилом, оскільки при цьому може утворюватися осад.

Термін придатності.

Лікарський препарат в оригінальній упаковці – 2 роки.

Набирати розчин з флакону необхідно безпосередньо перед використанням.

З мікробіологічної точки зору препарат слід вводити одразу ж після відбору з флакону, а розчин для інфузій – одразу ж після приготування. Якщо препарат або розчин для інфузій не використали негайно, за тривалістю і умовами їх зберігання має стежити медичний персонал. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8°C, якщо тільки всі маніпуляції не виконували у контрольованих і атестованих асептичних умовах. Дослідження не виявили істотних фізичних і хімічних змін препарату після першого відкриття упаковки, а також розчинів для інфузій після зберігання протягом 24 годин при температурі від 2°C до 8°C у захищеному або не захищеному від світла місці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі 2-8°C.

Упаковка.

По 5 мл (10 мг), 25 мл (50 мг), 50 мл (100 мг) або 100 мл (200 мг) у флаконі з коричневого скла, закупореному пробкою з галобутилового каучуку з фторполімерним покриттям і алюмінієвим ковпачком; 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ.

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG.

Місцезнаходження.

Мондзештрассе, 11

А-4866 Унтерах, Австрія.