

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДОКСОРУБІЦИН-ТЕВА
(DOXORUBICIN-TEVA)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: Doxorubicin;

основні фізико-хімічні властивості: оранжево-червоні, ліофілізовані часточки або порошок;

склад: 1 флакон містить доксорубіцину гідрохлориду 10 мг або 50 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат.

Форма випуску. Ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Протипухлинні антибіотики.

Код АТС L01D B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Доксорубіцин - цитотоксичний антибіотик антрациклінового ряду, що має структуру глікозиду. Виділений із культури променистого гриба *Streptomyces peucetius var. caesius*.

Через високу токсичність препарату його протимікробна активність клінічного застосування не знайшла. Механізм антинеопластичної дії доксорубіцину до кінця не вивчений. За експериментальними даними він має здатність зв'язуватися з ДНК, пригнічуючи синтез нуклеїнових кислот.

Фармакокінетика. У шлунково-кишковому тракті доксорубіцину гідрохлорид не всмоктується, тому застосовується лише для парентерального введення. Будучи дуже сильним подразнювальним засобом для тканин, препарат слід вводити лише внутрішньовенно. Доксорубіцин добре розподіляється у плазмі та тканинах. Безпосередньо після внутрішньовенного введення він зв'язується з клітинними компонентами, переважно з нуклеїновими кислотами. Доксорубіцин не має здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр, його концентрація в лікворі мізерно мала. Доксорубіцин метаболізується у печінці та інших тканинах. Головним метаболітом з антинеопластичною активністю є доксорубіцинол. Доксорубіцин екскретується переважно з жовчю; 40-50% введеної дози екскретується з жовчю або калом протягом 7 днів. Близько 4-5% введеної дози екскретується із сечею у незмінній формі через 5 діб після введення препарату.

Показання для застосування.

Препарат застосовується з метою досягнення регресії при розповсюджених формах таких захворювань: гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, пухлина Вільмса, нейробластома, саркоми м'яких тканин і кісток, рак молочної залози, рак яєчників, перехідно-клітинний рак сечового міхура, рак щитовидної залози, лімфоми як ходжкінські, так і неходжкінські, бронхогенний рак (особливо високу чутливість до доксорубіцину має дрібноклітинний рак), рак шлунка.

Спосіб застосування та дози. Розчин препарату перед парентеральним введенням завжди слід оглянути на предмет наявності зважених часток і зміни кольору. Доксорубіцину гідрохлорид призначений лише для внутрішньовенного введення. Передбачається повільне введення препарату в катетер, по якому через ін'єкційну голку типу "метелик" у велику вену вільно надходить фізіологічний розчин хлориду натрію або 5%-й розчин глюкози. Не рекомендується вводити у вени поблизу суглобів і на кінцівках з порушеним венозним кровоотоком і патологією лімфатичної системи. Швидкість введення препарату залежить від розташування вени і від дози, що вводиться. Однак час

введення не повинен бути меншим 3-5 хв. Оскільки доксорубіцин є дуже сильним подразнювальним засобом для тканин, слід вжити всіх запобіжних заходів, щоб уникнути його екстравазації.

Необхідно пам'ятати, що потрапляння препарату до паравазальної клітковини може не супроводжуватися відчуттям печіння у хворого і відбуватися навіть тоді, коли при аспірації кров вільно надходить до шприца і коли є всі ознаки нормального розташування голки у просвіті вени. З появою найменших ознак екстравазації введення препарату необхідно негайно припинити і відновити в іншому місці. Якщо таки відбулося потрапляння доксорубіцину до підшкірної клітковини або є підозри на це, введення препарату слід негайно припинити і відразу вжити таких заходів:

слід спробувати аспірувати інфільтрат; рекомендується зону ушкодження інфільтрувати кортикостероїдними препаратами для парентерального введення і здійснити промивання її введенням великої кількості фізіологічного розчину хлориду натрію; рекомендується періодично протягом 3-х днів до місця ушкодження прикладати лід; слід часто оглядати зону ушкодження і консультиватися з фахівцем в області пластичної хірургії через можливе наростання екстравазації; з появою ознак виразки рекомендується зробити висічення уражених ділянок.

Загальноприйнята максимальна сумарна доза доксорубіцину становить 550 мг/м². Для хворих, що отримували променево лікування на ділянку середостіння, чи у разі одночасного лікування потенційно кардіотоксичними препаратами (наприклад, циклофосфан) сумарна максимальна доза доксорубіцину зменшується (до 400 мг/м²).

Рекомендована схема лікування: разова доза доксорубіцину становить 60-75 мг/м², вводиться у вену, повторюється через 21 день. Доза препарату може бути зменшена для пацієнтів з малими резервами кісткового мозку, що може бути зумовлено похилим віком, попереднім хіміолікуванням або променевою терапією, неопластичною інфільтрацією кісткового мозку.

Альтернативні схеми лікування: а) 20 мг/м² доксорубіцину вводиться 1 раз на тиждень.

б) 30 мг/м² доксорубіцину вводиться щодня 3 дні підряд, такий режим повторюється кожні 4 тижні.

Дозування при порушенні функції печінки: у хворих з гіпербілірубінемією доза доксорубіцину гідрохлориду обов'язково повинна бути зменшена відповідно до таких рекомендацій. При рівні білірубін в сироватці крові 1.2-3 мг/дл: вводиться 50% рекомендованої дози. При рівні білірубін у сироватці більше 3 мг/дл: вводиться 25% рекомендованої дози.

Розведення ліофілізованого порошку доксорубіцину для ін'єкцій: в умовах асептики вміст флакона - ліофілізований порошок доксорубіцину для ін'єкцій – необхідно розчинити у відповідному об'ємі стерильної води для ін'єкцій або 0.9% фізіологічному розчині натрію хлориду. В 1 мл отриманого розчину повинно міститися 2 мг доксорубіцину гідрохлориду.

З метою безпечного застосування препарату слід дотримуватися таких вимог: приготуванням розчину доксорубіцину гідрохлориду повинен займатися лише навчений медичний персонал; з числа осіб, що мають справу з препаратом, повинні бути виключені вагітні жінки; приготування розчину повинне виконуватися в спеціальному приміщенні з бездоганим вертикальним повітряним потоком (Біологічна Витяжна шафа, Клас 2) на робочій поверхні, вкритій абсорбуючим папером разового використання на пластиковій основі; при роботі з препаратом персонал повинен мати захисний одяг: рукавички з полівінілхлориду, захисні окуляри, одноразові халати і маски. При випадковому потрапленні доксорубіцину на шкіру місце забруднення слід промити милом і великою кількістю води; якщо препарат потрапив в очі, необхідно промити їх негайно відповідно до загальноприйнятої методики; усі шприци і набір інструментів для приготування розчину доксорубіцину гідрохлориду повинні мати люерівське блокування. Можливість утворення аерозолу може бути знижена використанням голок із широким просвітом та голок з вентиляційним відводом; усі невикористані матеріали, голки, шприци, флакони й інші предмети, що мали зіткнення з цитотоксичним препаратом, повинні бути ізольовані, вкладені в поліетиленові пакети з подвійною герметизацією і спалені при температурі 1000⁰С чи вище. Подібним чином варто зробити з екскрементами хворого. Рідкі відходи повинні вимиватися великою кількістю води.

Побічна дія. Пригнічення апарату кровотворення та кардіотоксичність є основними факторами, що обмежують дозу доксорубіцину.

Мукозити, виразкові та некротичні коліти. Нерідко спостерігаються нудота і блювання; іноді ці стани мають тяжкі клінічні прояви, купірувати які допомагають протиблювотні засоби. Можливі зниження апетиту та діарея.

Майже в усіх випадках лікування доксорубіцином гідрохлоридом спостерігається повна алопеція, про що хворих варто попереджати заздалегідь. Поновлення росту волосся як правило починається через 2-3 місяці після припинення введення препарату. Алопеція може бути зменшена охолодженням волосистої частини шкіри голови на 30 хвилин до і після введення доксорубіцину. Є повідомлення про гіперпігментацію в ділянці нігтьових лож, появу пігментних смужок на нігтях рук, зморщок на шкірі, відшарування нігтьових пластинок від нігтьового ложа. У деяких хворих, яким раніше проводилося променево лікування, у відповідь на введення доксорубіцину з'являється еритема з утворенням пухирців, набряк, сильний біль, вологий епідерміт в місцях, що відповідають полям опромінення, усі ці зміни надалі зникають зовсім.

Екстравазація доксорубіцину при його введенні у вену викликає тяжкий некроз м'яких тканин, целюліт, утворення пухирів, тромбофлебіт, болючий індурат. Описана поява смужки гіперемії уздовж вени поблизу місця ін'єкції препарату.

Підвищена чутливість виявляється пропасницею, ознобом, кропив'янкою, анафілаксією, перехресною чутливістю до лінкоміцину.

Іноді відзначаються кон'юнктивіт, сльозотеча.

Можливий розвиток флебосклерозу. Частіше це спостерігається при введенні доксорубіцину гідрохлориду в невелику вену або при багаторазових введеннях препарату в ту саму вену. При швидкому введенні доксорубіцину може спостерігатися почервоніння обличчя.

Гіперурикемія і дуже рідко - генералізована м'язова слабкість.

Протипоказання. Виражене пригнічення кісткового мозку іншими хіміотерапевтичними препаратами або променевою терапією.

Супутня серцева патологія; однак на даний час немає єдиної думки щодо зростання ризику клінічних проявів кардіотоксичності доксорубіцину при введенні його хворим із захворюваннями серця.

Попереднє завершене лікування доксорубіцином, даунорубіцином і/або іншим препаратом із групи антрациклінів і антраценів.

Особливості застосування. Розпочинаючи лікування доксорубіцином, лікар повинен постійно спостерігати за станом пацієнта і проводити лабораторний контроль його показників. Розочинати лікування препаратом слід в умовах стаціонару.

Доксорубіцин - токсичний препарат. Імовірність досягнення терапевтичного ефекту від його застосування без ознак токсичності вкрай мала. Тому всякий раз перед початком лікування цим препаратом необхідно ретельно досліджувати функцію печінки, серця, кровотворної системи та повторювати ці дослідження з обов'язковою регулярністю в процесі лікування. При лікуванні доксорубіцином, як і в разі інших цитотоксичних препаратів, нерідко розвивається гіперурикемія як наслідок посиленого пуринового катаболізму, зумовленого деструкцією клітин. Це спричиняє необхідність регулярного контролю плазмового рівня сечової кислоти. З метою профілактики гіперурикемії або зведення до мінімуму її проявів рекомендується адекватна гідратація пацієнта, вилучування сечі і/чи призначення алопуринолу. При порушенні функцій печінки у хворого введення доксорубіцину навіть у рекомендованих дозах супроводжується посиленням клінічних проявів токсичності препарату, тому що екскреція його з організму відбувається переважно з жовчю. Тому дослідження функції печінки обов'язкове перед введенням кожної чергової дози доксорубіцину. Контролю підлягають плазмові рівні АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубину. Протягом 2-3 днів після введення доксорубіцину сеча набуває червоного забарвлення, про що хворих варто попереджати

заздалегідь.

Доксорубіцин є сильнодіючим препаратом. Він повинен вводитися під наглядом лікаря, що має досвід лікування протипухлинними хіміотерапевтичними препаратами. Лікар повинен мати у своєму розпорядженні всі діагностичні і лікувальні засоби для запобігання і лікування можливих ускладнень у процесі лікування. Щоб уникнути передозування препарату, усі причетні до лікування особи повинні неухильно дотримуватися правил застосування препарату. Доксорубіцин необхідно вводити тільки у вену.

Основним проявом токсичного впливу доксорубіцину на кровотворну систему є лейкопенія. При використанні рекомендованої схеми лікування вона носить мінущий характер, досягаючи найбільшої вираженості на 10-14-й день після ін'єкції, до 21-го дня як правило вміст лейкоцитів у периферичній крові відновлюється до початкового рівня. Нерідко відзначається тромбоцитопенія та анемія. При вираженому пригніченні апарату кровотворення може виникнути необхідність зменшення дози або припинення лікування доксорубіцином до відновлення показників крові. У тяжких випадках лікування повинне бути припинене. Хворі з тяжким пригніченням кровотворної системи повинні знаходитися під пильним наглядом, поява у них ознак інфекції вимагає антибактеріального лікування. Введення доксорубіцину в цьому періоді може бути припинено. Стійке тяжке пригнічення кісткового мозку може призвести до розвитку суперінфекції, викликати кровотечу. Тому лікування доксорубіцином потребує ретельного постійного контролю гематологічних показників пацієнта.

Особливої уваги вимагає кардіотоксичний ефект доксорубіцину. Описано випадки розвитку гострої лівовшлуночкової недостатності у хворих при введенні їм препарату в сумарній дозі, що перевищує рекомендовану на 550 мг/м². При проведенні променевої терапії на область середостіння або при одночасному лікуванні хіміопрепаратами з різним ступенем вираженості кардіотоксичної дії (наприклад, циклофосфан) максимальна рекомендована сумарна доза знижується (до 400 мг/м²). При розрахуванні сумарної дози в кожному конкретному випадку слід враховувати попереднє чи одночасне лікування спорідненими хіміопрепаратами (наприклад, даунорубіцином). Можливий розвиток серцевої недостатності та/або кардіоміопатії навіть через кілька тижнів після завершення лікування доксорубіцином. До групи підвищеного ризику щодо розвитку серцевої недостатності входять підлітки в період раннього статевого дозрівання, оскільки доксорубіцин порушує ріст серцевого м'яза. Нерідко розвинена серцева недостатність не піддається лікуванню відомими лікарськими препаратами і фізіотерапевтичними процедурами. Рання діагностика цього ускладнення служить запорукою успішного застосування серцевих глікозидів, діуретиків, обмеження прийому повареної солі, режиму зменшених фізичних навантажень. Обов'язковим є кардіографічне дослідження до початку курсу лікування доксорубіцином і перед кожним введенням чергової дози препарату після введеної сумарної дози 300 мг/м². Лікар повинен знати, що тяжкі клінічні прояви кардіотоксичності, включаючи фатальну серцеву недостатність, можуть виникати раптово, без будь-яких попередніх змін на електрокардіограмі. Вважається припустимим згладжування зубця Т та зниження інтервалу ST, аритмія протягом двох тижнів після введення однієї дози або завершення курсу лікування доксорубіцином. Ці зміни не є показниками для припинення лікування. Для кардіоміопатії, що розвивається при лікуванні доксорубіцином, характерне стійке зниження вольтажу комплексу GRS, подовження систолічного інтервалу, зниження фракції викиду (за даними ехокардіографії та радіонуклідної ангіографії). Однак жоден з названих показників не є патогномонічним для серцевої недостатності, що розвивається. Тому при наявності цих чи інших ознак порушення серцевої діяльності в ході лікування доксорубіцином лікар повинен прийняти рішення про подальше введення препарату, ретельно порівнявши очікувану від нього користь з ризиком розвитку необоротної серцевої недостатності. Необхідно пам'ятати про те, що сумарна токсична дія доксорубіцину, циклофосфаміду і променевої терапії на ділянку серця може викликати фатальне ушкодження серцевого м'яза при введенні доксорубіцину гідрохлориду в дозі сумарно значно меншій, ніж 550 мг/м². Повідомлялося про гостру загрозу життю при аритмії, що з'являлася в межах декількох годин після введення доксорубіцину.

При лікуванні доксорубіцином можливий розвиток стоматиту та езофагіту (мукозиту). Ймовірність таких ускладнень зростає при введенні препарату протягом декількох днів підряд. Стоматит може

прогресувати з утворенням виразок у порожнині рота. Є повідомлення про випадки утворення виразок, некрозу товстої кишки, переважно сліпої, з наступною кровотечею, фатальними септичними ускладненнями при одночасному застосуванні доксорубіцину та цитарабіну при лікуванні гострого мієлолейкозу.

В експерименті підтверджуються мутагенні і канцерогенні властивості доксорубіцину.

Експерименти на щурах свідчать про тератогенність доксорубіцину. В експериментах на кролях показана ембріотоксичність препарату та його здатність викликати викидні.

Застосування доксорубіцину під час вагітності небезпечно і вимагає попереднього ретельного порівняльного розгляду очікуваного лікувального ефекту та ризику для плоду.

Доксорубіцин виявляється в людському молоці. Через загрозу для розвитку та тяжких побічних реакцій у дитини необхідно прийняти рішення або про припинення грудного годування дитини, або про припинення лікування доксорубіцином. При цьому повинна братися до уваги необхідність для матері введення препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Доксорубіцин/інші протипухлинні засоби: доксорубіцин має здатність потенціювати токсичні ефекти інших хіміотерапевтичних препаратів. Є повідомлення про загострення геморагічного циститу, індукованого циклофосфаном, і про посилення гепатотоксичності 6-меркаптопурину.

Доксорубіцин / вакцини, вбиті віруси: пригнічення нормальних захисних механізмів під час лікування доксорубіцином є причиною зниження реакції антитіл пацієнта на введення вакцини. Тривалість тимчасового інтервалу від моменту припинення введення препарату, що знижує імунітет, до відновлення здатності імунної системи хворого реагувати на вакцину залежить від інтенсивності імунодепресії, характеру імунодепресанта, основного захворювання та інших факторів; як правило цей період триває від 3 місяців до 1 року.

Доксорубіцин / віруси, живі віруси: введення пацієнту живої вірусної вакцини на тлі пригнічених доксорубіцином захисних механізмів може потенціювати розмноження вірусу в організмі людини, посилювати побічні ефекти вакцини та/або знижувати реакцію антитіл. Імунізація таких пацієнтів вимагає виняткової обережності, повинна виконуватися після ретельного дослідження гематологічних показників і тільки за відома і згоди лікаря, що проводить лікування доксорубіцином. Тривалість тимчасового інтервалу від моменту припинення введення препарату, що знижує імунітет, до відновлення здатності імунної системи хворого реагувати на вакцину залежить від інтенсивності імунодепресій, характеру імунодепресанта, основного захворювання й інших факторів; як правило цей період триває від 3 місяців до року. При лейкозах у фазі ремісії введення вакцини, що містить живий вірус, протипоказане протягом щонайменше 3 місяців після завершення хіміолікування. Більш того, варто відкласти імунізацію оральною вакциною проти поліомієліту осіб, що знаходяться в близькому контакті з хворим, особливо членів родини.

Доксорубіцин/променева терапія: існують повідомлення про те, що введення доксорубіцину на тлі променевої терапії, посилює патогенний вплив останньої на міокард, слизові оболонки, шкіру, печінку.

Умови та терміни зберігання. Зберігають при температурі +15 – +25° С, в місцях, недоступних для дітей.

Приготовлений розчин стабільний протягом 24 год при кімнатній температурі (15-25 С), при зберіганні у захищеному від світла місці, або 48 год при зберіганні у холодильнику (2-8 С).

Термін придатності - 5 років.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 1 флакон разом з інструкцією для застосування вміщують у картонну пачку.

Виробник. Фармахеми Б.В., Нідерланди.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 6 з 6. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

Адреса. Нідерланди, 2031 ГА м. Харлем, вул. Свенсвег 5.

Телефон: (3123) 5147968. **Факс:** (3123) 5329869.