

Пам'ятка щодо застосування препарату
Доксорубіцин 2 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів (20 мл – 1000 мл)

Склад

- 1 мл препарату містить 2,0 мг доксорубіцину

Допоміжні речовини:

- Натрію гідроксид або кислота хлористоводнева
- Натрію хлорид, розчин для ін'єкцій або інфузій 9 мг/мл

Лікарська форма

Концентрат для інфузійних лікарських засобів.

Інформація щодо застосування

(Витяг з Державного формуляру лікарських засобів, затвердженого Наказом міністерства охорони здоров'я України 13.06.2022 № 1011).

Фармакотерапевтична група

L01DB01 – антинеопластичні та імуномодулюючі засоби; цитотоксичні а/б та споріднені сполуки.

Основна фармакотерапевтична дія

Принцип дії пов'язаний зі здатністю зв'язуватися з ДНК та пригнічувати синтез нуклеїнових кислот; проникає в середину клітини, безпосередньо в навколядерцевий хроматин; спостерігається швидке пригнічення синтезу нуклеїнових кислот та мітотичної активності, а також поява хромосомних аберацій.

Показання

Послаблення симптомів при ряді неопластичних патологій, у тому числі при лікуванні раку молочної залози, легень, сечового міхура, щитовидної залози, яєчників.

Остеосаркоми та саркоми м'яких тканин, лімфоми Ходжкіна та неходжкінські лімфоми, нейробластоми, пухлини Вільмса, гострий лімфобластний лейкоз, гостра мієлобластна лейкемія. Виявляє позитивний ефект у разі поверхневого раку сечового міхура при інтравезикальному введенні як після трансуретральної резекції (профілактичне лікування), так і з терапевтичною метою.

Спосіб застосування та дози

Доксорубіцин має призначатися виключно фахівцем, компетентним у застосуванні протиракової хіміотерапії!

Увага! Доксорубіцин 2 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів має бути розведений перед використанням!

Застосовується внутрішньовенно та інтравезикально.

Моноterapia.

Дорослі – доза 60-75 мг/м² поверхні тіла внутрішньовенною інфузією з 21-денним інтервалом; дозу можна вводити у вигляді разової дози або розподілити на 2-3 щоденних введення. Діти – доза 30 мг/м²/добу внутрішньовенно протягом 3-х днів поспіль. Повторювати курс через кожні 4 тижні; сумарна доза при внутрішньовенному введенні не повинна перевищувати 550 мг/м² поверхні тіла незалежно від схеми застосування.

Поліхіміотерапія.

Доза 25-50 мг/м² кожні 3-4 тижні з іншими міелосупресивними засобами та доза 60-75 мг/м² з іншими мієлодепресивними засобами. Внутрішньовенно вводити протягом 5-10 хвилин.

Зовнішнє інтравезикальне введення: 30-50 мг на інстиляцію з інтервалом від 1 тижня до 1 місяця. Інтравезикальне введення не призначають при проліферуючих пухлинах, що проникають у м'язовий шар стінок сечового міхура; вводять у концентрації 1 мг/мл через катетер і залишають у сечовому міхурі на 1-2 год.; після інфузії пацієнта необхідно перевернути для збільшення площі дії розчину на сечовий міхур і слизову оболонку сечового міхура. Щоб уникнути небажаного розведення препарату сечею, пацієнтів попередити, щоб вони не вживали рідину протягом 12 годин до інфузії і випорожнилися після закінчення інфузії.

Для дітей (менше 12 років) максимальна сукупна доза становить 300 мг/м², в той час як для підлітків (старше 12 років) максимальна сукупна доза становить 450 мг/м². Для немовлят максимальна сукупна доза залишається невизначеною, оскільки очікується значно нижчий поріг переносимості.

Визначена добова доза (DDD): парентерально – не визначено.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні

Інфекція, інвазії, сепсис, септицемія, гострий нелімфоцитарний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз, лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, септичний шок, кровотеча, тканинна гіпоксія або смерть.

Анафілактична реакція, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк повік і язика з дихальною недостатністю.

Гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія зниження апетиту, втрата ваги, зневоднення, анорексія, кон'юнктивіт, кератит, підвищена сльозоточивість.

Застійна серцева недостатність, синусова тахікардія, вентрикулярна тахікардія, атріовенцикулярна блокада, тахіаритмія, блокада ніжок пучка Гіса, асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, рідкісні: неспецифічні зміни на ЕКГ (зміни ST, низький вольтаж, подовження інтервалу QT), окремі випадки аритмії із загрозою для життя, гостра лівошлуночкова недостатність, перикардит, синдром перикардиту/міокардиту з летальним наслідком.

Емболії, шок, геморагія, тромбофлебіт, флебіт, припливи крові.

Запалення слизової оболонки/стоматит, діарея, блювання, нудота, коліт, езофагіт, біль у животі, кровотеча шлунково-кишкового тракту, ерозивний гастрит, коліт, зміна кольору слизової оболонки.

Еритродизестезія долонь і підшов, алопеція, кропив'янка, висипання, місцева токсичність, гіперпігментація шкіри і нігтів, фотосенсибілізація, свербіж, гіперчутливість шкіри до опромінення, запалення шкіри.

Спазми сечового міхура, подразнення міхура, гематурія, геморагічний цистит, некроз стінки сечового міхура, зниження ємкості сечового міхура; хроматурія, аменорея, олігоспермія, азооспермія.

Підвищена температура, астенія, гарячка, озноб; реакції в місці введення (еритематозні реакції по ходу вени, біль, флебіт, флебосклероз), запаморочення, загальне нездужання.

Зміни рівнів трансаміназ, підвищення/втрата маси тіла.

Протипоказання

Гіперчутливість до доксирубіцину або до інших компонентів препарату, інших антрациклінів чи антрацендіонів.

Вагітність.

При внутрішньовенному введенні – персистуюча мієлосупресія; тяжка печінкова недостатність; нещодавно перенесений інфаркт міокарда; тяжка аритмія; тяжка серцева недостатність; попереднє

лікування максимальними кумулятивними дозами доксорубіцину, даунорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину та/або іншими антрациклінами та антрацендіонами.

При інтравезикальному введенні – інфекції сечовивідного тракту; запалення сечового міхура; гематурія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

5-фторурацил – підвищує ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності.

Амфотерицин – уникати комбінації, так як може виникнути виражена нефротоксичність.

Антиретровірусні препарати – можливе порушення гемопоезу.

Антрацикліни – підвищують ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності (даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин).

Верапаміл – підвищує концентрацію та клінічний ефекту доксорубіцину.

Гепарин – не змішувати! Може призвести до преципітації.

Дакарбазин – підвищує ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності.

Дактиноміцин – підвищує ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності.

Дигоксин – знижує пероральну біодоступність дигоксину.

Живі вакцини – протипоказано!

Інгібітори цитохрому Р450 – знижують плазмовий кліренс і підвищують АУС доксорубіцину.

Індуктори СYP3A4 – знижують концентрацію доксорубіцину (фенобарбітал, фенітоїн, звіробій).

Інші ЛЗ Потенційно кардіотоксичні препарати або інші ЛЗ, що впливають на серце (блокатори кальцієвих каналів) – необхідно контролювати функцію серця.

Клозапін – підвищує ризик і тяжкість гемотоксичного впливу доксорубіцину.

Метотрексат – підвищує токсичність доксорубіцину.

Мітоміцин – підвищує ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності.

Паклітаксел – може призвести до підвищення концентрації доксорубіцину та/або метаболітів або знижує зростання концентрацій, якщо він застосовується перед паклітакселом.

Похідні амідопіріну – можливе порушення гемопоезу.

Прогестерон – підвищення нейтропенії і тромбоцитопенії.

Протиепілептичні препарати – абсорбція останніх (наприклад, карбамазепіну, фенітоїну, вальпроату) знижується після одночасного застосування доксорубіцину.

Радіотерапія – одночасні чи послідовні процедури, можуть підвищити кардіотоксичний або гепатотоксичний ефект доксорубіцину.

Ритонавір – підвищує концентрації доксорубіцину в сироватці крові.

Сульфаніламід – можливе порушення гемопоезу, гіперурикемія.

Таксани – підвищує ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності.

Трастузумаб – не застосовувати одночасно, підвищує ризик кардіотоксичності.

Фенітоїн – можливе порушення гемопоезу.

Хлорамфенікол – можливе порушення гемопоезу.

Циклоспорин – гематологічна токсичність, коми та судоми.

Циклофосфамід – підвищує ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності; геморагічний цистит внаслідок попередньої терапії циклофосфамідом.

Цисплатин – підвищує ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності.

Цитарабін – підвищує ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності; некрози товстої кишки.

Особливості застосування

При порушенні функції печінки.

Перед початком і в процесі терапії проводити функціональні печінкові тести (АСТ, АЛТ, лужної фосфатази та білірубину). Зменшити дозу. При рівні білірубину в сироватці крові 1,2 мг/100 мл дози, дозу знизити удвічі, а при рівні білірубину понад 3 мг/100 мл – у 4 рази.

При порушенні функції нирок.

Пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 10 мл/хв) застосовують лише 75 % рекомендованої дози.

При порушенні функції серцево-судинної системи.

Регулярний контроль функції серця слід проводити протягом усього курсу лікування.

Рекомендується не перевищувати максимальну кумулятивну дозу 550 мг/м². Для пацієнтів з високим ризиком кардіотоксичності розглянути можливість терапії у вигляді одноразової дози 24-годинної безперервної інфузії замість ін'єкції, що може знизити кардіотоксичність без зниження ефективності терапії, у таких пацієнтів слід вимірювати фракцію викиду перед кожним курсом лікування.

У період лактації.

Припинити годування груддю впродовж лікування.

Особливості застосування і обмеження у дітей до 12 років.

Застосовується з народження. У дітей та підлітків вищий ризик виникнення проявів віддаленої кардіотоксичності внаслідок застосування доксорубіцину.

Особливості застосування і обмеження у осіб похилого та старечого віку.

Неодхідно зменшити дозу.

Умови та термін зберігання

Зберігати у захищеному від світла місці. При температурі від 2 °С до 8 °С.

Термін придатності: 90 діб.

Категорія відпуску

За рецептом лікаря (паперовим) або на вимогу лікувально-профілактичного закладу.

Фармацевтична опіка

Фармацевтична опіка, скерована на лікарів та медичний персонал.

Приготування розчинів для інфузій має здійснювати підготовлений персонал, в спеціально відведеній зоні, з додержанням правил асептики. Користуватися захисними рукавичками. Уникати потрапляння розчину на шкіру та слизові оболонки.

До початку лікування слід пролікувати такі гострі токсичні наслідки попереднього курсу лікування як стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія та генералізовані інфекції.

Перед або під час лікування рекомендовано проводити такі обстеження: рентгенограма органів грудної клітки та ЕКГ; моніторинг функції серця (ЕКГ, УЗД серця та багатоканальна радіонуклідна ангіографія).

Регулярний моніторинг фракції викиду лівого шлуночка протягом курсу лікування з негайним припиненням застосування препарату при перших ознаках порушення серцевої діяльності; щоденне обстеження ротової порожнини та глотки на наявність змін слизової оболонки; аналізи крові: гематокрит, лейкоцити, АЛТ, АСТ, ЛДГ, білірубін, сечова кислота.

У пацієнтів із ожирінням системний кліренс доксорубіцину знижений.

Лікування антрациклінами асоційоване із ризиком кардіотоксичності, що може маніфестувати у вигляді ранніх (гострих) та пізніх (відстрочених) проявів.

Застосування живих або живих ослаблених вакцин у пацієнтів із послабленим імунітетом внаслідок хіміотерапії може призвести до серйозних або фатальних інфекцій, уникати щеплення живою вакциною. Дозволяється вводити убиті та інактивовані вакцини, проте реакція на щеплення може бути послаблена.

До початку лікування і протягом кожного курсу препаратом слід досліджувати розгорнуту формулу крові, включно з лейкоцитарною формулою для попередження мієлосупресії.

Слід визначати рівень білірубину в сироватці крові, хворим з підвищеним рівнем білірубину рекомендовано знизити дози препарату.

Після початку лікування контролювати рівень сечової кислоти, калію, фосфату кальцію і креатиніну в сироватці крові, щоб попередити розвиток гіперурикемії і мінімізувати можливі ускладнення при синдромі лізису пухлини, рекомендується проведення гідратації, алкалізації сечі та профілактичне застосування алопуринолу.

Препарат може потенціювати токсичність інших протипухлинних препаратів. Внутрішньоміхурове введення може спричинити синдром хімічного циститу, тому особливу увагу слід приділити проблемам при катетеризації, після видалення катетера з сечового міхура рекомендовано провести ретельне промивання періуретральної зони.

У пацієнтів з гострим нелімфоцитарним лейкозом, які проходять курс поліхіміотерапії, включаючи доксорубіцин і цитарабін, протягом 3-х днів, можуть спостерігатися виразки або некроз товстої кишки, ці прояви можуть призвести до летального наслідку у результаті геморагії та інτερкурентних інфекцій.

Особливої обережності слід дотримуватись щодо пацієнтів, яким проводилась променева терапія раніше, проводиться на даний час сумісно із застосуванням доксорубіцину або планується проводитись надалі, можливі місцеві реакції в ділянці опромінення (анамнестичний радіаційний феномен), тяжкі, іноді летальні випадки гепатотоксичності (ураження печінки), у такому випадку максимальна кумулятивна доза препарату не повинна перевищувати 400 мг/м² площі поверхні тіла.
Фармацевтична опіка, скерована на пацієнтів.

Застосовувати лише під наглядом спеціаліста із досвідом проведення терапії цитотоксичними препаратами. Застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування. Після застосування сеча може набути червонуватого кольору. При внутрішньоміхуровому введенні для уникнення небажаного розбавлення сечею слід утриматись від вживання напоїв протягом 12 год до інстиляції. Якщо у пацієнта спостерігаються такі побічні ефекти, як запаморочення, нудота або блювання, йому не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Систематизація повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів від замовників (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 п. 5.5.24)

У разі виявлення/отримання інформації про непередбачену побічну реакцію або відсутність ефективності лікарського засобу необхідно протягом 24 годин повідомити про це уповноважену особу ЦПФ «ХЕМОТЕКА» за телефоном +380504540690, завантажити/заповнити **карту-повідомлення** і надіслати її на office@chemoteka.com.ua:

<https://docs.google.com/document/d/1da2Afm9Q3syJv-j1kQq7eHYq7KocplqV/>