

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Доксорубицин-ЛЭНС®

Торговое название: Доксорубицин-ЛЭНС®

Международное непатентованное название: доксорубицин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения

Состав:

1 флакон содержит

Активное вещество:

доксорубицина гидрохлорид в пересчете на 100 % вещество - 10 мг и 50 мг;

Вспомогательное вещество: маннитол (манит) – 40 или 200 мг.

Описание:

Пористая масса красного цвета. Гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик.

Код АТХ: L01DB01

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика Противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, выделенный из культуры *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие. Механизм действия заключается во взаимодействии с ДНК, образовании свободных радикалов и прямом воздействии на мембраны клеток с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. Клетки чувствительны к препарату в S- и G2-фазах.

Фармакокинетика Абсорбция - высокая, распределение - относительно равномерное. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Связь с белками плазмы составляет около 75 %.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита доксорубицинола. Ферментативное восстановление доксорубицина под действием оксидаз, редуктаз и

дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что может способствовать проявлению кардиотоксического действия. После в/в введения быстро исчезает из крови, концентрируясь в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Период полувыведения – 20-48 ч для доксорубина и доксорубинола. Выведение: с желчью – 40 % в неизменном виде в течение 7 дней, с мочой – 5-12 % доксорубина и его метаболитов в течение 5 дней.

Показания к применению:

Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, рак пищевода, рак желудка, первичный гепатоцеллюлярный рак, инсулинома, карциноид, злокачественные опухоли головы и шеи, рак щитовидной железы, злокачественная тимома, рак яичников, герминогенные опухоли яичка, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря (лечение и профилактика рецидивов после оперативного вмешательства), рак эндометрия, рак шейки матки, саркома матки, саркома мягких тканей, саркома Юинга, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, нейробластома, опухоль Вильмса, саркома Капоши при СПИДе, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, множественная миелома.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к доксорубину или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклам и антрацендионам.
- Беременность и период кормления грудью.
- Внутривенное введение противопоказано при: выраженной миелосупрессии, выраженной печеночной недостаточности, тяжелой сердечной недостаточности и аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, предшествующей терапии другими антрациклами или антрацендионами в предельных суммарных дозах, острых вирусных инфекциях (в т. ч. ветряной оспе и опоясывающем герпесе).
- Введение в мочевой пузырь противопоказано при: инвазивных опухолях с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, инфекции мочевыводящих путей, воспалении мочевого пузыря, гематурии.

С осторожностью

Пациенты с факторами риска развития кардиотоксичности; пациенты, получавшие ранее интенсивную химиотерапию, дети, пожилые пациенты, пациенты с ожирением, пациенты с опухолевой инфильтрацией костного мозга (может потребоваться снижение стартовых

доз или увеличение интервалов между дозами); применение в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой или другой противоопухолевой терапией; пациенты с нарушением функции печени; пациенты с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (при внутриаптериальном введении доксорубина).

Способ применения и дозы:

Доксорубин может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Внутривенное введение

- в качестве монотерапии рекомендованная доза на цикл составляет 60-75 мг/м² каждые три недели. Обычно препарат вводится однократно в течение цикла; однако, цикловую дозу можно разделить на несколько введений (например, вводить в течение первых трех дней подряд, или в первый и в восьмой день цикла), при этом циклы повторяются каждые 3-4 недели.
- для уменьшения токсического действия доксорубина, особенно кардиотоксичности применяется еженедельный режим введения препарата по 10-20 мг/м²;
- в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами доксорубин назначается в цикловой дозе 30-60 мг/м² каждые 3-4 недели.

Нарушение функции печени. У пациентов с гипербилирубинемией доза доксорубина должна быть уменьшена в соответствии с концентрацией общего билирубина:

- на 50 % при концентрации билирубина в сыворотке крови 12-30 мг/л;
- на 75 % при концентрации билирубина в сыворотке крови выше 30 мг/л.

Другие специальные группы пациентов. Рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию, у детей, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с ожирением (если масса тела составляет более 130 % от идеальной, отмечается снижение системного клиренса доксорубина), а также у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга. Повторное введение препарата возможно только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической).

Правила приготовления раствора и введение: лиофилизат доксорубина растворяется 0,9 % раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Полученный раствор с необходимым количеством доксорубина дополнительно разбавляется 0,9 % раствора

натрия хлорида или водой для инъекций до концентрации не более 1мг/1мл. Препарат вводится внутривенно медленно (в течение 3-5 мин) в порт для инъекций системы для внутривенных вливаний, во время быстрой инфузии 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Перед инъекцией необходимо убедиться, что игла или катетер установлены точно в вене. Избегать введения в мелкие вены и в вены над суставами; следует соблюдать осторожность и не производить венепункции и последующее введение доксорубина на конечностях, где имеются нарушения венозного и лимфатического оттока.

Суммарная доза доксорубина не должна превышать 550 мг/м². Пациентам, получавшим ранее лучевую терапию на область средостения/перикардальную область или принимавшим другие кардиотоксичные препараты, при необходимости увеличения суммарной дозы доксорубина более 450 мг/м², введение препарата следует проводить под строгим мониторингом функции сердца.

Перед введением необходимую дозу препарата следует растворить в 0,9 % растворе натрия хлорида или воде для инъекций до концентрации 2 мг/мл. Препарат вводят внутривенно струйно медленно.

Введение в мочевого пузырь

Рекомендуемая доза для внутрипузырного введения - 30-50 мг на инстилляцию, с интервалами между введениями от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от целей терапии – лечение или профилактика. Рекомендуемая концентрация раствора - 1 мг/1 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида. После завершения инстилляции, для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые пятнадцать минут. Как правило, препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1-2 часов. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Чтобы не допустить чрезмерного разбавления препарата мочой, пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует воздерживаться от приема жидкости в течение 12 часов перед инстилляцией. Системное всасывание доксорубина при инстиляции в мочевой пузырь является очень низким.

При проявлениях местного токсического действия (химический цистит, который может проявляться дизурией, полиурией, никтурией, болезненным мочеиспусканием, гематурией, дискомфортом в области мочевого пузыря, некрозом стенки мочевого пузыря) дозу, предназначенную для повторной инстилляции, следует растворить в 50-100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Особое внимание следует уделить проблемам,

связанным с катетеризацией (например, при обструкции мочеиспускательного канала, обусловленной массивными внутривузовыми опухолями).

Внутриартериальное введение

Больным с гепатоцеллюлярным раком для обеспечения интенсивного местного воздействия при одновременном уменьшении общего токсического действия доксорубицин может быть введен 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 тех случаях, когда одновременно осуществляется экстракорпоральное выведение препарата.

Поскольку этот метод потенциально опасен, и при его использовании может произойти распространенный некроз ткани, внутриартериальное введение могут осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.

Меры предосторожности при применении:

Лечение доксорубицином должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов.

- Для снижения риска токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии доксорубицином проводить регулярный контроль его функции, включая оценку фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии или многоканальной радиоизотопной ангиографии, а также ЭКГ-контроль. Ранний клинический диагноз сердечной недостаточности, обусловленной применением препарата, очень важен для его успешного лечения. При обнаружении признаков хронической кардиотоксичности лечение доксорубицином немедленно прекращают.
- Острая кардиотоксичность в большинстве случаев носит транзиторный (обратимый) характер, и обычно ее не рассматривают как показание к отмене терапии доксорубицином. Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность (кардиомиопатия) зависит от суммарной дозы. Вероятность развития нарушения функции миокарда составляет примерно 1-2 % при суммарной дозе, равной 300 мг/м²; вероятность этого медленно возрастает при общей суммарной дозе в 450-550 мг/м². Затем риск развития застойной сердечной недостаточности резко возрастает, поэтому рекомендуется не превышать общую суммарную дозу в 550 мг/м². При наличии у пациента какого-либо дополнительного риска возникновения кардиотоксичности (например, указания в анамнезе на заболевание сердца, предшествующая терапия антрациклинами или антрацендионами, предшествующая лучевая терапия области средостения, одновременное применение других потенциально кардиотоксичных препаратов, таких

как циклофосфамид и фторурацил), токсическое действие может проявляться и при более низких кумулятивных дозах. В этих случаях контроль функции сердца должен быть особенно строгим. Вызванная доксорубицином кардиотоксичность развивается преимущественно в ходе курса терапии или в течение двух месяцев после его окончания, однако, могут возникать отсроченные побочные эффекты (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии). Кардиотоксичность может развиваться при применении кумулятивных доз доксорубицина менее 550 мг/м^2 независимо от наличия факторов риска. У детей и подростков риск развития поздней кардиотоксичности доксорубицина повышен. У женщин этот риск, может быть выше, чем у мужчин.

- В процессе лечения доксорубицином необходимо проводить оценку гематологических показателей до и во время каждого цикла терапии, включая определение количества лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови и печеночных функциональных тестов.
- При появлении первых признаков экстравазации доксорубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить, а затем возобновить инфузию в другую вену до введения полной дозы. Местно провести мероприятия по устранению последствий экстравазации: немедленно удалить инъекционную иглу, обколоть раствором гидрокортизона в дозе 100 мг, оросить хлорэтилом или положить лед, затем наложить спиртовую повязку. Целесообразно использовать пакеты со льдом.
- По возможности следует избегать введения в вены над суставами или в вены конечностей с нарушенным венозным или лимфатическим дренированием.
- При применении доксорубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина. Такие мероприятия как повышенная гидратация, ощелачивание мочи и профилактическое назначение аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли. При лечении гиперурикемии и подагры может потребоваться корректировка доз противоподагрических средств в результате повышения концентрации мочевой кислоты на фоне лечения препаратом.
- Больных с развившейся нейтропенией/лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения инфекции.
- Отказ от иммунизации, если она не одобрена врачом в интервале от 3 мес. до 1 года

после приема препарата; др. членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

- Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения доксорубицином и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.
- При работе с доксорубицином необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (содержащим 1 % хлора). При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором натрия гидрокарбоната; при попадании в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.

Передозировка:

Острая передозировка доксорубицина может привести к тяжелой миелосупрессии (преимущественно к лейкопении и тромбоцитопении), к токсическим эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта, вызвать острые поражения сердца.

Антидот к доксорубицину не известен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

Побочные действия:

Со стороны органов кроветворения: дозозависимая, обратимая лейкопения и нейтропения. Возможно также развитие тромбоцитопении и анемии. Лейкопения обычно достигает наиболее низкого значения через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается на 21 день.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности – ранней (т.е. острой) или поздней (отсроченной). Кардиотоксическое действие проявляется обычно в течение 1-6 мес. после начала лечения. Проявлением **ранней (острой)** кардиотоксичности доксорубицина является в первую очередь синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T). Также могут отмечаться тахикардии (включая и желудочковую тахикардию), желудочковая экстрасистолия, а также брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада пучка Гиса. Возникновение этих явлений не всегда является

прогностическим фактором развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, они редко бывают клинически значимыми, и не требуют отмены терапии доксорубицином.

Позднее (отсроченное) поражение миокарда проявляется снижением фракции выброса левого желудочка без клинических симптомов и/или симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (одышка, отек легких, периферические отеки, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа). Также могут отмечаться подострые явления (перикардит/миокардит). Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии является опасная для жизни ЗСН, которая представляет собой токсичность, ограничивающую кумулятивную дозу препарата. Флебит, тромбофлебит, тромбэмболические осложнения, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота/рвота, мукозит/стоматит, гиперпигментация слизистой оболочки полости рта, эзофагит, боли в области живота, эрозии желудка, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, диарея, колит, дегидратация, изменение уровня трансаминаз.

Со стороны мочевыделительной системы: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения доксорубицина.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит, кератит, слезотечение.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея (по окончании терапии происходит восстановление овуляции, однако может наступить преждевременная менопауза); олигоспермия, азооспермия (в ряде случаев количество сперматозоидов восстанавливается до нормального уровня; это может произойти через несколько лет после окончания терапии).

Со стороны кожи и кожных придатков: в большинстве случаев развивается обратимая полная алопеция. Возобновление роста волос обычно начинается через 2-3 месяца после прекращения введения препарата. Также могут возникать гиперпигментация кожи и ногтей, фоточувствительность, крапивница, сыпь, зуд. У некоторых больных, которым ранее проводилась лучевая терапия после введения доксорубицина (обычно через 4-7 дней) отмечались гиперчувствительность раздраженной кожи, появление эритемы с образованием пузырьков, отек, сильная боль, влажный эпидермит в местах, соответствующих полям облучения.

Аллергические реакции: кожная сыпь, дерматит, крапивница, гиперемия кожи ладоней и подошв, бронхоспазм, анафилаксия (редко).

Местные реакции: нередко выявляется эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую производилась инфузия, затем может возникнуть местный флебит или

тромбофлебит. Также может развиваться флебосклероз, особенно, если доксорубицин вводится повторно в небольшую вену. В случае попадания препарата в окружающие ткани могут возникать местная болезненность, тяжелое воспаление подкожной клетчатки и некроз тканей.

При внутриартериальном введении: в дополнение к системной токсичности могут наблюдаться язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (вероятно, за счет рефлюкса препаратов в желудочную артерию); сужение желчных протоков вследствие вызванного препаратом склерозирующего холангита, распространенный некроз перфузируемой ткани.

При внутривенном введении: цистит, констрикция мочевого пузыря.

Прочие: недомогание, астения, лихорадка, озноб, «прилив» крови к коже лица (при быстром внутривенном введении), гиперурикемия или нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты, развитие острого лимфоцитарного или миелоцитарного лейкоза, присоединение вторичных инфекций, сепсис/септицемия, окрашивание мочи в красный цвет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Доксорубицин может усиливать токсичность других противоопухолевых средств, особенно миелотоксичность и токсическое воздействие на желудочно-кишечный тракт.

При одновременном использовании доксорубицина с другими цитотоксическими препаратами, которые обладают потенциальной кардиотоксичностью (например, фторурацил и/или циклофосфамид), а также с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (например, верапамил) требуется проведение более тщательного контроля функции сердца в течение всего курса терапии.

На фоне доксорубицина возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого циклофосфамидом и усиление гепатотоксичности меркаптопурина.

Стрептозотоцин увеличивает период полувыведения доксорубицина.

Введение паклитаксела перед доксорубицином может привести к увеличению плазменных концентраций доксорубицина и/или его метаболитов в плазме. Этот эффект является минимальным при введении доксорубицина перед паклитакселом.

Доксорубицин усиливает вызванное облучением токсическое действие на миокард, слизистые оболочки, кожу и печень.

Урикозурические противоподагрические препараты увеличивают риск развития нефропатии.

Гепатотоксичные препараты, ухудшая функцию печени, могут приводить к повышению токсичности доксорубицина.

Одновременное применение с прогестероном усиливает доксорубицин-индуцированную нейтро- и тромбоцитопению.

Доксорубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу доксорубицина. Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином, фторурацилом и др. противоопухолевыми препаратами.

При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:

Некоторые побочные действия препарата могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Следует соблюдать осторожность при занятии данными видами деятельности.

Форма выпуска: Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения по 10 мг и 50 мг активного вещества во флаконах.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 10, 25, 50, 85 или 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробку из картона.

Срок годности: 3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения:

При температуре не выше 8 °С в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53 или

Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71