

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ДОКСОРУБІЦИН МЕДАК

(Doxorubicin MEDAC)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* доксорубіцину гідрохлорид;

1 мл розчину містить 2 мг доксорубіцину гідрохлориду;

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

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

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

#### **Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Цитотоксичні препарати (антрацикліни та споріднені сполуки). Код АТХ L01D B01.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.* Доксорубіцин медак – антрацикліновий антибіотик. Він чинить протипухлинну дію завдяки цитотоксичному механізму дії, зокрема шляхом інтеркаляції в ДНК, пригнічення ферменту топоізомерази II і утворення активних форм кисню (АФК). Все це виявляє шкідливий вплив на синтез ДНК: інтеркаляція молекули доксорубіцину призводить до пригнічення синтезу ДНК- та РНК-полімерази внаслідок порушень в основному розпізнаванні та специфічності послідовності. Пригнічення топоізомерази II призводить до розриву одиничних і подвійних спіралей ДНК. Розділення ДНК також відбувається у результаті хімічної реакції з високоактивними формами кисню, такими як, наприклад гідроксильний ОН-радикал. Наслідками цього є мутагенні та хромосомні відхилення.

Специфіка токсичності доксорубіцину пов'язана перш за все з проліферативною активністю здорової тканини. Таким чином, кістковий мозок, шлунково-кишковий тракт та гонади є основними здоровими тканинами, які зазнають ушкодження.

Однією з головних причин неефективності лікування доксорубіцином та іншими антрациклінами є розвиток резистентності. Для подолання клітинної резистентності до доксорубіцину застосовують антагоністи кальцію, такі як верапаміл, оскільки основною мішенню є клітинна мембрана. Верапаміл блокує повільні кальцієві канали і може посилювати клітинне захоплення доксорубіцину. В ході експериментів на тваринах спостерігалися тяжкі токсичні ефекти при комбінованому застосуванні доксорубіцину і верапамілу.

#### *Фармакокінетика.*

*Виведення.* Після внутрішньовенного введення спостерігається швидке виведення доксорубіцину із плазми крові і розподіл його по тканинах, включаючи легені, печінку, серце, селезінку, лімфатичні вузли, кістковий мозок і нирки. Відносно низькі, але стабільні рівні виявляються у тканині пухлини. Доксорубіцин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, але проникає через плаценту та проникає в грудне молоко. Об'єм розподілу — 25 л; ступінь зв'язування доксорубіцину з білками плазми крові становить 60–70 %.

*Біотрансформація.* Доксорубіцин швидко метаболізується у печінці. Найбільш розповсюдженим метаболітом є доксорубіцинол, хоча у значній кількості пацієнтів утворюється доксорубіцин-7-діоксіяглікон та доксорубіцинол-7-діоксіяглікон. Існують істотні міжсуб'єктні відмінності в біотрансформації доксорубіцину.

*Елімінація.* Близько 40–50 % дози екскретується з жовчю протягом 7 днів, із яких майже половина екскретується у вигляді незміненої активної речовини. Приблизно 5 % дози виводиться з сечею протягом 5 днів. Доксорубіцинол, головний (активний) метаболіт, екскретується і з жовчю, і з сечею. Виведення доксорубіцину з плазми є трифазовим із періодами напіввиведення 12 хвилин, 3,3 години та 30 годин.

Кліренс очевидно не є дозозалежним, але він більший у чоловіків, ніж у жінок.

*Порушення функції печінки.* При порушенні функції печінки екскреція доксорубіцину уповільнюється і, як наслідок, збільшується затримка і накопичення його в плазмі і тканинах. У таких випадках рекомендується зниження дози, хоча чіткого взаємозв'язку між печінковими пробами, кліренсом доксорубіцину і клінічною токсичністю не існує.

*Порушення функції нирок.* Оскільки доксорубіцин та його метаболіти лише незначною мірою виділяються з сечею, немає чітких доказів того, що фармакокінетичні параметри чи токсичність доксорубіцину змінюються у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Хоча ниркова екскреція є незначним шляхом виведення доксорубіцину, тяжка ниркова недостатність може впливати на загальну елімінацію і потребувати зменшення дози.

*Пацієнти з ожирінням.* У дослідженнях за участю пацієнтів із надмірною масою тіла (> 130 % ідеальної маси тіла) кліренс доксорубіцину зменшувався, а період напіввиведення збільшувався порівняно з відповідними показниками у контрольній групі пацієнтів з нормальною масою тіла. Тому пацієнтам із надмірною масою тіла потрібне регулювання дози.

#### **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Доксорубіцин медак – цитотоксичний лікарський засіб, показаний при таких непластичних захворюваннях:

- дрібноклітинний рак легенів;
- рак молочної залози;
- рецидивуюча карцинома яєчників;
- системна терапія місцевопоширеного або метастазуючого раку сечового міхура;
- внутрішньоміхурова профілактика рецидиву захворювання при поверхневому раку сечового міхура після трансуретральної резекції;
- ад'ювантна та неоад'ювантна терапія при остеосаркомі;
- розповсюджені форми саркоми м'яких тканин у дорослих;
- саркома Юінга;
- лімфома Ходжкіна;
- неходжкінська лімфома;
- гострий лімфобластний лейкоз;
- гострий мієлобластний лейкоз;
- розповсюджена множинна мієлома;
- пізня стадія або рецидив ендометріальної карциноми;
- пухлина Вільямса;
- пізня стадія папілярного/фолікулярного раку щитовидної залози;
- анапластичний рак щитовидної залози;
- розповсюджена нейробластома.

Доксорубіцин медак часто застосовується разом з іншими цитостатичними засобами у схемах комплексної хіміотерапії.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини або допоміжних речовин, які входять до складу лікарського засобу, чи до інших антрациклінів чи антрацендіонів. Вагітність та період годування груддю.

Протипоказання при внутрішньовенному введенні:

- персистуюча міелосупресія або тяжкий стоматит, спричинені попереднім цитотоксичним лікуванням та/або опроміненням;
- системні інфекції;
- тяжкі порушення функції печінки;
- захворювання серця (нестабільна стенокардія, прогресуюча серцева недостатність, тяжкі серцеві аритмії та порушення провідності, гострі запальні захворювання серця, інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців, міокардіопатія);
- попереднє лікування максимальними кумулятивними дозами антрациклінів;
- підвищена схильність до кровотеч.

Протипоказання при внутрішньоміхуровому введенні:

- інвазивні пухлини, що проростають в сечовий міхур;
- інфекції сечовидільного тракту;
- запалення сечового міхура;
- проблеми при катетеризації, наприклад стеноз уретри;
- гематурія.

**Особливі заходи безпеки.**

Лише для одноразового застосування.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або непотрібний матеріал необхідно знищити відповідно до місцевих вимог.

При маніпуляціях з цитотоксичними лікарськими засобами необхідно дотримуватися відповідних рекомендацій.

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 Доксорубіцином медик необхідно користуватися захисним одягом: окулярами, халатами, одноразовими рукавичками та масками).
- Для розбавлення розчину повинно бути виділено відповідне місце (бажано під системою з ламінарним потоком). Робоча поверхня повинна бути захищена одноразовим абсорбуючим папером, зі зворотного боку покритим пластмасою.
- Всі матеріали, які використовувались для прибирання, включаючи захисні рукавички, повинні бути вміщені у пакети, призначені для вивозу відходів високого ступеня ризику, для

спалювання їх при високій температурі (700 °C).

- У разі потрапляння препарату на шкіру необхідно промити уражену зону водою і милом або розчином натрію бікарбонату. Але не слід протирати шкіру за допомогою жорсткої щітки.
- У разі потрапляння препарату в очі слід відтягнути повіку і промивати уражене око великою кількістю води протягом 15 хвилин. Після цього потрібно проконсультуватися з лікарем.
- При розбризкуванні або розливанні розчину забруднене місце необхідно обробити 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.
- Завжди слід мити руки після зняття рукавичок.

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

Сумісне застосування інших протипухлинних засобів, наприклад антрациклінів (даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин), цисплатину, циклофосфаміду, циклоспорину, цитарабіну, дакарбазину, дактиноміцину, фторурацилу, мітоміцину С та таксанів, може потенціювати ризик застійної серцевої недостатності, спричиненої доксорубіцином. Було виявлено, що розподіл доксорубіцину значною мірою змінювався, коли він застосовувався одразу після короткої внутрішньовенної інфузії паклітакселу. Сумісне застосування паклітакселу спричиняє зменшення кліренсу доксорубіцину та збільшує кількість випадків нейтропенії та стоматиту.

Застосування *трастузумабу* в комбінації з антрациклінами (такими як доксорубіцин) пов'язане з високим ризиком кардіотоксичного ефекту. Трастузумаб і антрацикліни не слід застосовувати одночасно, за винятком добре контрольованих клінічних досліджень із моніторингом стану серця. Див. розділ «Особливості застосування».

При одночасному застосуванні 400 мг сорафенібу 2 рази на день у деяких випадках спостерігалось збільшення АУС доксорубіцину на 21–47 %, а в деяких випадках цей показник не змінювався. Клінічна значущість цих результатів невідома. Токсичні ефекти терапії доксорубіцином можуть посилюватись при комбінації з іншими цитостатиками (наприклад, цитарабін, цисплатин, циклофосфамід). Повідомлялося про некроз товстого кишечника з масивною кровотечею та тяжкі інфекції при комбінованій терапії з цитарабіном. Якщо терапію доксорубіцином супроводжувало введення циклофосфаміду, спостерігалось збільшення частоти геморагічного циститу. Оскільки доксорубіцин швидко метаболізується та переважно виводиться жовчовивідною системою, одночасне застосування відомих гепатотоксичних хіміотерапевтичних засобів (наприклад, меркаптопурину, метотрексату, стрептозоцину) може підвищити токсичність доксорубіцину внаслідок зниження печінкового кліренсу лікарського засобу. Дозування доксорубіцину необхідно змінити, якщо супутня терапія гепатотоксичними лікарськими засобами є обов'язковою. Доксорубіцин є сильнодіючим радіосенсибілізуючим засобом (радіосенсибілізатор), і викликаний ним анамнестичний радіаційний феномен може бути небезпечним для життя. Будь-яка попередня, супутня або наступна променева терапія може посилити кардіотоксичність або гепатотоксичність доксорубіцину.

Доксорубіцин є основним субстратом цитохрому P450 CYP3A4 і CYP2D6, а також P-

глікопротеїну (P-gp). Повідомлялося про клінічно значущу взаємодію з інгібіторами CYP3A4, CYP2D6 та/або P-gp (наприклад, верапаміл), що призводило до підвищення концентрації та клінічних ефектів або токсичності доксорубіцину.

З іншого боку, одночасне застосування індукторів CYP450, таких як рифампіцин і барбітурати, може знижувати концентрацію доксорубіцину в плазмі крові і зменшувати його ефективність.

Циклоспорин, інгібітор CYP3A4 та Pgp, збільшує AUC доксорубіцину і доксорубіцинолу на 55 % і 350 % відповідно. Така комбінація може потребувати корекції дози.

Згідно з опублікованими даними, додавання циклоспорину до доксорубіцину призводить до більш серйозної та тривалої гематологічної токсичності, ніж при застосуванні доксорубіцину окремо. Також повідомлялося про розвиток коми та судом при одночасному застосуванні циклоспорину і доксорубіцину. Циметидин зменшує плазмовий кліренс і збільшує AUC доксорубіцину.

Порушення гемопоезу спостерігалось після сумісного застосування лікарських засобів, що впливають на функцію кісткового мозку (наприклад похідних амідопіріну, антиретровірусних препаратів, хлорамфеніколу, фенітоїну, сульфонамідів). Про посилення нейтропенії і тромбоцитопенії повідомлялося після одночасного застосування прогестерону. Під час сумісного застосування доксорубіцину і амфотерицину В може відмічатися нефротоксичний ефект останнього. Після сумісного застосування доксорубіцину і ритонавіру відмічалось підвищення концентрації доксорубіцину в сироватці крові.

Також повідомлялося про посилення кардіотоксичності після одночасного прийому кардіоактивних лікарських засобів, наприклад блокаторів кальцієвих каналів і верапамілу (зі збільшенням пікових рівнів доксорубіцину, термінального періоду напіввиведення та об'єму розподілу). Під час терапії доксорубіцином біодоступність дигоксину знижується. У всіх таких супутніх схемах лікування потрібен ретельний моніторинг функції серця. Всмоктування протиепілептичних лікарських засобів (наприклад, карбамазепіну, фенітоїну, вальпроату) знижується після одночасного застосування доксорубіцину.

Клозапін збільшує ризик і тяжкість гематологічної токсичності доксорубіцину.

Доксорубіцин може зменшувати пероральну біодоступність дигоксину.

Лікування із застосуванням доксорубіцину може призвести до підвищення рівня сечової кислоти в сироватці, таким чином, може виникнути необхідність у коригуванні дози засобів, які знижують рівень сечової кислоти.

Під час лікування доксорубіцином не слід використовувати живі вакцини через ризик розвитку генералізованого захворювання, яке може призвести до летального наслідку. Ризик збільшується у пацієнтів з пригніченням імунітету внаслідок основного захворювання. Під час лікування доксорубіцином пацієнтам слід утримуватися від контактів з особами, які нещодавно проходили вакцинацію проти поліомієліту.

Доксорубіцин зв'язується з гепарином і 5-фторурацилом (5-ФУ). Тому можливе утворення осаду та втрата дії обох речовин. Також див. розділ «Несумісність».

### **Особливості застосування.**

Як і всі інші хіміотерапевтичні препарати, доксорубіцину гідрохлорид слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування хіміотерапевтичних засобів. Належне ведення терапії і ускладнень можливе лише в умовах відповідних лікувально-діагностичних закладів.

До початку лікування Доксорубіцином медак пацієнти повинні оправитися від гострої токсичності попереднього цитостатичного лікування (наприклад стоматиту, нейтропенії, тромбоцитопенії та генералізованих інфекцій).

До початку або під час лікування доксорубіцином рекомендується проводити такі моніторингові дослідження (частота цих досліджень залежатиме від загального стану пацієнта, дози та супутніх лікарських засобів):

- рентгенограма легень, грудної клітки та ЕКГ;
- регулярний моніторинг серцевої функції (ФВЛШ за допомогою, наприклад, ЕКГ, УДС (ультразвукове дослідження серця), РАГ (радіонуклідна ангиографія);
- щоденний огляд ротової порожнини та гортані щодо змін у слизовій оболонці;
- аналізи крові: гематокрит, тромбоцити, диференційний підрахунок лейкоцитів, АСТ, АЛТ, ЛДГ, білірубін, сечова кислота.

Функцію нирок також слід перевіряти до і під час терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Кардіотоксичність*

Прояви кардіотоксичності можуть розвинути в ранньому (гостра кардіотоксичність) або пізньому (відстрочена кардіотоксичність) періоді після застосування антрациклінів.

#### *Ранні (гострі) прояви кардіотоксичності (дозозалежні)*

Ранні прояви кардіотоксичного впливу доксорубіцину, в першу чергу, полягають у синусовій тахікардії та/або змінах електрокардіограми, таких як неспецифічні зміни інтервалу та зубців ST-T. Повідомлялося також про тахіаритмії, включаючи шлуночкові екстрасистоли, шлуночкову тахікардію та брадикардію, а також передсердно-шлуночкову блокаду та блокаду ніжок пучка Гіса. Ці симптоми, як правило, вказують на гостру минущу кардіотоксичність. Вирівнювання і розширення QRS-комплексу поза нормальними межами може вказувати на кардіоміопатію, спричинену доксорубіцину гідрохлоридом. Як правило, у пацієнтів з нормальним початковим значенням ФВЛШ (фракції викиду лівого шлуночка, 50 %) 10 % зменшення абсолютної величини або зниження нижче 50 % порогу вказує на дисфункцію серця, і в таких випадках лікування доксорубіцину гідрохлоридом слід ретельно зважити.

#### *Пізні (відстрочені) прояви кардіотоксичності (дозозалежні)*

Відстрочена кардіотоксичність, як правило, виникає в пізній період застосування доксорубіцину або через 2-3 місяці після завершення лікування. Однак повідомлялося про розвиток більш пізніх проявів, через кілька місяців або років після завершення лікування. Віддалена кардіоміопатія проявляється зменшенням ФВЛШ (фракції викиду лівого шлуночка) та/або ознаками і симптомами застійної серцевої недостатності, такими як диспное, набряк легенів, периферичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, плевральний випіт і ритм галопу. Відмічені також підгострі прояви, такі як перикардит/міокардит.

Найважчою і небезпечною для життя формою антрацикліндукованої кардіоміопатії є застійна серцева недостатність, яка є кумулятивним дозообмежуючим проявом токсичності препарату.

Функцію серця слід оцінювати до початку лікування доксорубіцином і контролювати її протягом курсу лікування з метою зменшення ризику розвитку тяжких порушень з боку серця. Ризик може бути зменшений при регулярному моніторингу фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) протягом курсу лікування з припиненням застосування препарату при перших ознаках погіршення функції серця. Відповідний кількісний метод для регулярної оцінки функції серця (величини ФВЛШ) включає багатопроекційну радіонуклідну ангиографію (MUGA) або ехокардіографію (ЕхоКГ). Рекомендується оцінювати початковий стан серця за допомогою ЕКГ та MUGA або ЕхоКГ, зокрема у пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку підвищеної кардіотоксичності. Регулярне визначення ФВЛШ за допомогою MUGA або ЕхоКГ особливо важливе при застосуванні високих кумулятивних доз антрациклінів. Оцінку слід проводити за допомогою одного і того самого методу протягом усього періоду спостереження.

Вірогідність розвитку застійної серцевої недостатності, за оцінками, становить приблизно 1-2 % при кумулятивній дозі 300 мг/м<sup>2</sup> і повільно зростає при збільшенні загальної кумулятивної дози до 450-550 мг/м<sup>2</sup>. При подальшому збільшенні дози ризик розвитку застійної серцевої недостатності стрімко зростає, тому рекомендується не перевищувати максимальну кумулятивну дозу 550 мг/м<sup>2</sup>. Якщо у пацієнта є інші потенційні фактори ризику кардіотоксичності (серцево-судинні захворювання в анамнезі, попередня терапія іншими антрациклінами або антраценедіонами, попередня або супутня променева терапія середостіння чи перикардіальної зони, одночасне застосування препаратів, що мають здатність пригнічувати скоротливу функцію серця, включаючи циклофосфамід і 5-фторурацил), кардіотоксичний вплив доксорубіцину може проявитися при застосуванні більш низьких кумулятивних доз, тому слід ретельно контролювати функцію серця. Функцію нирок також слід перевіряти до і під час терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дітей та підлітків підвищений ризик розвитку пізньої кардіотоксичності при застосуванні доксорубіцину. У жінок може бути більший ризик кардіотоксичності, ніж у чоловіків. Для контролю за можливим розвитком проявів кардіотоксичності рекомендовано періодичний контроль функції серця.

Існує ймовірність того, що токсичний вплив доксорубіцину та інших антрациклінів або антраценедіонів може бути адитивним.

Попереднє лікування дигоксином (250 мкг на добу, починаючи з 7 дня до застосування доксорубіцину) продемонструвало захисну дію щодо кардіотоксичного впливу доксорубіцину. Рання клінічна діагностика ураження міокарда, спричиненого доксорубіцином, є важливою для користі фармакологічного лікування. Показано лікування дигіталісом, діуретиками, обмеження споживання натрію та постільний режим. Пацієнти, які отримують антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними агентами, особливо препаратами з тривалим періодом напіввиведення, такими як трастузумаб, також мають підвищений ризик розвитку кардіотоксичності. Період напіввиведення трастузумабу є змінним. Трастузумаб може залишатися в кровообігу до 7 місяців. Таким чином, лікарі повинні уникати призначення терапії на основі антрациклінів протягом 7 місяців після припинення застосування трастузумабу. Якщо це неможливо, слід ретельно контролювати серцеву функцію пацієнта.

### *Мієлосупресія*

Оскільки при терапії доксорубіцином часто спостерігається пригнічення функції кісткового мозку, зокрема зменшення кількості лейкоцитів, необхідний регулярний моніторинг



гематологічних показників. При застосуванні препарату в рекомендованих дозах лейкопенія зазвичай є транзиторною досягає максимуму на 10-14-й день після введення препарату і повертається до норми, як правило, на 21-й день.

Під час лікування відповідними дозами доксорубіцину кількість лейкоцитів може зменшитися до  $1000/\text{мм}^3$ . Слід також контролювати рівні еритроцитів та тромбоцитів, оскільки їх рівень може також знижуватися. Клінічними проявами тяжкої мієлосупресії є гарячка, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, кровотеча, тканинна гіпоксія або смерть.

Мієлосупресія найчастіше спостерігається у пацієнтів, яким проводилась екстенсивна радіотерапія, при інфільтрації пухлини у кістки, при порушенні функції печінки (якщо відповідне зменшення дози не було прийняте) та при одночасному застосуванні інших мієлосупресивних засобів. При гематологічній токсичності може бути необхідним зниження дози доксорубіцину, припинення або відстрочення його застосування. Внаслідок тяжкої стійкої мієлосупресії можуть розвинути кровотеча або суперінфекція. Тому необхідний ретельний контроль гематологічних показників у зв'язку з мієлосупресивним впливом препарату.

Рідко повідомлялося про випадки вторинного гострого мієлолейкозу із прелейкемічною фазою або без неї у пацієнтів, які лікувалися доксорубіцином у комбінації із ДНК-пошкоджуючими антинеопластичними засобами. У таких випадках латентний період може бути коротким (1-3 роки).

### *Радіотерапія*

Особливої обережності слід дотримуватись пацієнтам, яким проводилась радіотерапія раніше, проводиться на даний час сумісно із застосуванням доксорубіцину або планується проводитись надалі. Ці пацієнти мають особливий ризик розвитку місцевих реакцій в ділянці опромінення (анамнестичний радіаційний феномен). У зв'язку з цим повідомлялося про тяжкі, іноді летальні випадки гепатотоксичності (ураження печінки). У пацієнтів, які раніше отримували променеу терапію в медіастинальну ділянку, посилюється кардіотоксичність доксорубіцину. У такому випадку максимальна кумулятивна доза доксорубіцину не повинна перевищувати  $400 \text{ мг}/\text{м}^2$  площі поверхні тіла.

### *Імунодепресія*

Доксорубіцин медак - сильний, але тимчасово діючий імунодепресант. Слід вживати відповідних заходів, щоб уникнути розвитку вторинної інфекції.

### *Вакцинація*

Введення живих або атенуйованих живих вакцин пацієнтам з ослабленим імунітетом внаслідок застосування хіміопрепаратів, у тому числі доксорубіцину, може призвести до розвитку тяжких або навіть летальних інфекцій. Пацієнтам, яким призначено доксорубіцин, слід уникати щеплень живими вакцинами. Дозволяється вводити убиті та інактивовані вакцини, проте реакція на щеплення може бути ослаблена. Слід уникати контакту з особами, які нещодавно були щеплені проти поліомієліту.

### *Посилення токсичності*

Доксорубіцин може потенціювати токсичність інших протипухлинних препаратів. Повідомлялося про випадки загострення геморагічного циститу, спричиненого циклофосфамідами, мукозиту, спричиненого променевою терапією, посилення

гепатотоксичності 6-меркаптопурину і токсичності стрептозоцину або метотрексату.

### *Порушення функції печінки*

Токсичність Доксорубіцину медак в рекомендованих дозах збільшується при порушенні функції печінки. Тому перед початком терапії рекомендується проводити оцінку функції печінки, використовуючи стандартні клінічні лабораторні дослідження, такі як визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, білірубину та БСФ. У разі необхідності дозу препарату слід відповідно зменшити.

### *Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності.*

Доксорубіцин медак проявляв генотоксичні та мутагенні властивості в тестах *in vitro* та *in vivo*.

У жінок Доксорубіцин медак може спричиняти аменорею. Овуляція та менструальний цикл повертаються до норми після завершення терапії, хоча можливе передчасне настання менопаузи.

Доксорубіцин медак проявляє мутагенні властивості і може спричиняти пошкодження хромосом у сперматозоїдах людини. Олігоспермія або азооспермія можуть бути необоротними; однак повідомлялось, що кількість сперматозоїдів у деяких випадках поверталася до норми. Це може статися через кілька років після завершення терапії.

### *Реакції у місці введення препарату*

При надто швидкому введенні доксорубіцину може спостерігатися місцева еритема вздовж вени, а також почервоніння обличчя.

При внутрішньовенному введенні доксорубіцину відчуття гострого болю або печіння є ознаками екстравазації. Навіть якщо зворотній потік крові при видаленні інфузійної голки хороший, ін'єкцію чи інфузію слід негайно припинити і продовжити в іншу вену..

Помилкові ін'єкції навколо вени призводять до місцевого некрозу та тромбофлебиту. Відчуття печіння в області інфузійної голки свідчить про введення навколо вени. Якщо відбувається екстравазація, інфузію або ін'єкцію слід негайно припинити; голку слід ненадовго залишити на місці, а потім видалити після короткої аспірації.

У разі екстравазації розпочніть внутрішньовенну інфузію дексразоксану не пізніше ніж через 6 годин після екстравазації. У випадку, якщо дексразоксан протипоказаний, рекомендується застосовувати 99% диметилсульфоксиду (ДМСО) місцево на ділянку, що вдвічі перевищує відповідну область (4 краплі на 10 см<sup>2</sup> поверхні шкіри), і повторювати це тричі на день протягом періоду не менше 14 днів. За необхідності слід розглянути питання про спрощення. Через антагоністичний механізм область слід охолодити після застосування ДМСО (звуження судин проти розширення судин), наприклад, для зменшення болю. Не використовуйте ДМСО у пацієнтів, які отримують дексразоксан для лікування антрациклінової екстравазації. Інші заходи розглядаються в літературі суперечливо і не мають певного значення.

Доксорубіцин медак не можна вводити інтратекально, внутрішньом'язово або шляхом тривалої інфузії. Пряма внутрішньовенна інфузія не рекомендується у зв'язку з можливістю ушкодження тканин у разі просочення інфузійного розчину у тканини. Якщо використовується центральний венозний катетер, введення доксорубіцину рекомендується здійснювати у розчині натрію хлориду 0,9 %.

## *Інше*

Слід також дотримуватись обережності при одночасній або попередній променевої терапії в медіастинальну/перикардіальну ділянку або після лікування іншими кардіотоксичними препаратами.

Доксорубіцин медак може спричинити гіперурикемію внаслідок широкого катаболізму пурину, що супроводжується швидким лізисом клітин пухлини, викликаним препаратом (синдром лізису пухлини). Після початку лікування необхідно регулярно контролювати рівень сечової кислоти у крові, калію, кальцію фосфату та креатиніну. Гідратація, форсований діурез і профілактика алопуринолом для запобігання гіперурикемії можуть мінімізувати потенційні ускладнення синдрому лізису пухлини.

Введення лікарського засобу не слід повторювати, якщо розвивається пригнічення кісткового мозку або виникають виразки слизової оболонки щік. Останнім може передувати відчуття печіння в щіці, тому повторне введення за наявності цього симптому не рекомендується.

Доксорубіцин викликає нудоту.

Мукозит найчастіше розвивається через 5–10 днів після лікування і зазвичай починається як відчуття печіння в ротовій порожнині та глотці. Він може охоплювати піхву, пряму кишку та стравохід і прогресувати до виразки з ризиком вторинної інфекції, але зазвичай зникає через 10 днів. Мукозит може бути важким у пацієнтів, які раніше проходили опромінення слизових оболонок.

У поодиноких випадках повідомлялося про тромбофлебіт і тромбоемболічні прояви, включаючи легенеvu емболію (іноді з летальним наслідком).

## Натрій

Цей лікарський засіб містить 0,154 ммоль (або 3,54 мг) натрію на мл розчину для інфузій, що слід враховувати пацієнтам, які харчуються натрієвою дієтою. Різні розміри упаковки цього лікарського засобу містять такі кількості натрію:

Флакон на 5 мл: ця форма випуску містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільна від натрію.

Флакон на 10 мл: ця форма випуску містить 35,42 мг натрію, що відповідає 1,77% рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини.

Флакон на 25 мл: ця форма випуску містить 88,55 мг натрію, що еквівалентно 4,43% рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини.

Флакон на 100 мл: ця форма випуску містить 354,20 мг натрію, що відповідає 17,71% рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини.

## *Внутрішньоміхурове введення*

Внутрішньоміхурове введення доксорубіцину може призвести до виникнення симптомів хімічного циститу (таких як дизурія, часте сечовипускання, ноктурія, утруднене

сечовипускання, гематурія, некроз стінки міхура). Особливу увагу слід приділяти проблемам катетеризації (наприклад, при обструкції уретри, спричиненої інвазією внутрішньоміхурової пухлини).

Внутрішньоміхурове введення протипоказано при пухлинах, які проросли крізь стінку сечового міхура.

Внутрішньоміхурове введення препарату не слід проводити пацієнтам з проліферуючими пухлинами, які проросли крізь стінку сечового міхура, при наявності інфекцій сечовивідних шляхів, запальних захворювань сечового міхура.

Пацієнта слід попередити, що сеча може набувати червонуватого кольору, особливо в перші дні після застосування (перший аналіз), але це не причина для тривоги.

Цей лікарський препарат містить 3,5 мг натрію на 1 мл розчину доксорубіцину гідро- хлориду, розчину для інфузій. Це слід враховувати пацієнтам, які перебувають на безсольовій дієті.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Доксорубіцин медак не слід застосовувати в період вагітності. У дослідженнях на тваринах доксорубіцин продемонстрував ембріотоксичний, фетотоксичний та тератогенний ефект. Пацієнтки не повинні вагітніти під час лікування доксорубіцином та протягом 6 місяців після його завершення.

Якщо пацієнти бажають мати дітей після завершення терапії доксорубіцином, рекомендується попередньо звернутися до генетичної консультації.

#### Контрацепція у чоловіків і жінок

Чоловіки і жінки повинні користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії препаратом. Див. також розділ «Особливості застосування».

#### Годування груддю

Доксорубіцин секретується у грудне молоко людини. Ризик для немовляти не може бути виключений. Застосування доксорубіцину під час годування груддю протипоказане.

#### Фертильність

У жінок доксорубіцин може спричиняти безпліддя протягом періоду застосування препарату. Чоловікам, які лікуються доксорубіцином, рекомендується кріоконсервація сперми до початку лікування через можливе безпліддя, спричинене терапією доксорубіцином.

У дослідженнях на тваринах спостерігався токсичний вплив доксорубіцину на чоловічі репродуктивні органи (атрофія яєчок, дифузна дегенерація сім'яних проток і гіпоспермія).

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими*

механізмами.

У зв'язку з частим виникненням нудоти та блювання під час лікування препаратом не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Лікування Доксорубіцином медак слід розпочинати після консультації з кваліфікованим лікарем, що має досвід застосування цитотоксичної терапії, або під його наглядом.

З огляду на ризик розвитку кардіоміопатії, що може загрожувати життю пацієнта, перед кожним застосуванням препарату слід зважувати ризик і користь для кожного окремого пацієнта.

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

Примітка. Дозування S-ліпосомального доксорубіцину і (звичайного) доксорубіцину відрізняються. Ці дві формули не можна замінити.

#### *Дозування для внутрішньовенного застосування*

Доза доксорубіцину залежить від схеми лікування, загального стану пацієнта та попередньої терапії.

Щоб уникнути кардіоміопатії рекомендується, щоб кумулятивна доза доксорубіцину за все життя (включаючи супутні лікарські препарати, такі як даунорубіцин) не перевищувала 450-550 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Якщо пацієнт із супутнім захворюванням серця отримує медіастинальну і/або променеви терапію або отримувач раніше алкілюючі препарати чи отримує на даний момент інші кардіотоксичні протипухлинні препарати, або належить до групи пацієнтів з високим ступенем ризику (наявність артеріальної гіпертензії більше 5 років, ішемічна хвороба серця, вада серця чи інфаркт міокарда в анамнезі, вік понад 70 років), максимальна кумулятивна доза доксорубіцину не повинна перевищувати 400 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. У таких пацієнтів слід регулярно контролювати серцеву функцію. Див. також розділ «Особливості застосування».

Дозу препарату розраховують, як правило, залежно від площі поверхні тіла. Виходячи з цього, рекомендованою дозою доксорубіцину при монотерапії є 60-75 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла один раз на 3 тижні. Якщо препарат застосовується у комбінації з іншими протипухлинними засобами дозу доксорубіцину потрібно зменшити до 30-40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на 3 тижні.

Для пацієнтів, які не можуть отримувати повнодозову терапію (наприклад, у разі імуносупресії, старечого віку), альтернативна доза становить 15-20 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на тиждень.

#### Пацієнти, які раніше отримували променеви терапію

Для пацієнтів, які раніше отримували променеви терапію в медіастинальну/перикардіальну ділянку, максимальна кумулятивна доза доксорубіцину не повинна перевищувати 400 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

#### Літні пацієнти

Для літніх пацієнтів дозу препарату можна знизити.

### Діти

З огляду на значний ризик кардіотоксичності доксорубіцину у дітей слід застосовувати певні максимальні кумулятивні дози, які залежать від віку пацієнтів. Для дітей (віком до 12 років) максимальна кумулятивна доза зазвичай становить 300 мг/м<sup>2</sup>, тоді як для підлітків (віком від 12 років) максимальна кумулятивна доза становить 450 мг/м<sup>2</sup>. Для немовлят максимальні кумулятивні дози все ще не визначені, але передбачається навіть нижча переносність.

Дозу для дітей потрібно зменшити, оскільки діти мають підвищений ризик кардіотоксичності, особливо пізньої. Слід очікувати появу мієлотоксичності, що досягає максимуму на 10-14 день від початку лікування.

### Печінкова недостатність

При порушенні функції печінки дозу препарату знижують (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Рівень білірубину у сироватці крові	Утримання бром-сульфат-фталеїну (БСФ)	Рекомендована доза
20-50 мкмоль/л	9-15 %	50 % нормальної дози
50-85 мкмоль/л	> 15 %	25 % нормальної дози

Доксорубіцин протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (> 85 мкмоль/л), порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

### Ниркова недостатність

Пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ менше ніж 10 мл/хв) застосовують лише 75 % запланованої дози.

### Пацієнти з надмірною масою тіла

Пацієнтам з надмірною масою тіла рекомендується зменшити початкову дозу або подовжити інтервал між застосуванням доз.

### *Дозування для внутрішньоміхурового застосування*

Доксорубіцин медак застосовується для внутрішньоміхурового введення з метою лікування поверхневого раку сечового міхура та для запобігання рецидиву після трансуретральної резекції. Рекомендована доза препарату для внутрішньоміхурового лікування поверхневого раку сечового міхура становить 30-50 мг у 25-50 мл фізіологічного розчину на інстиляцію. Оптимальна концентрація становить приблизно 1 мг/мл.

### *Спосіб застосування*

### Внутрішньовенне введення

Розчин вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії з вільним потоком рідини впродовж 2-3 хвилин, використовуючи для розведення 0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин декстрози, у велику вену за допомогою голки-метелика. Ця техніка мінімізує ризик тромбозу або перивенозної екстравазації, що може призвести до важкого місцевого целюліту та некрозу.

#### Внутрішньоміхурове введення

Розчин повинен залишатися у сечовому міхурі протягом 1-2 годин. Протягом цього часу пацієнту слід змінювати положення тіла на 90 градусів кожні 15 хвилин. Для уникнення небажаного розбавлення доксорубіцину сечею пацієнт повинен утримуватись від споживання рідини протягом 12 годин до інстиляції (це повинно знизити виділення сечі приблизно до 50 мл/год). Інстиляції препарату можна повторювати з інтервалом від 1 тижня до 1 місяця, залежно від того, є лікування терапевтичним чи профілактичним.

#### ***Діти.***

Застосовують дітям з народження.

#### ***Передозування.***

Симптоми передозування, ймовірно, будуть відображати розширення фармакологічної дії доксорубіцину.

Разові дози 250 мг та 500 мг доксорубіцину є летальними. Такі дози можуть спричинити гостру дегенерацію серцевого м'яза, серцеву недостатність, включаючи стенокардію та інфаркт міокарда протягом 24 годин, тяжку міелосупресію (зокрема лейкопенію та тромбоцитопенію), яка досягає максимуму через 10-15 днів після застосування, і шлунково-кишкову токсичність (переважно мукозит). Метою лікування повинно бути підтримання стану пацієнта протягом цього періоду.

Особливу увагу слід приділяти запобіганню та лікуванню можливих тяжких кровотеч та вторинних інфекцій, стійкого пригнічення функції кісткового мозку. У таких випадках можуть бути необхідними переливання крові, застосування антибіотиків та ізоляція хворих у стерильних лікарняних боксах. Гемоперфузія одразу після передозування також є ефективним заходом.

Віддалена серцева недостатність може проявитися через 6 місяців після передозування. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів і у разі наявності ознак серцевої недостатності провести загальноприйняте лікування.

Хронічне передозування кумулятивною дозою понад 550 мг/м<sup>2</sup> підвищує ризик кардіоміопатії і може призвести до серцевої недостатності, яку слід лікувати звичайними методами.

Доксорубіцин неможливо вивести за допомогою діалізу.

#### ***Побічні реакції.***

Лікування Доксорубіцином медак часто викликає побічні реакції і деякі із цих реакцій досить тяжкі. Частота і вид побічних реакцій залежать від швидкості введення і дози. Пригнічення функції кісткового мозку – це побічна реакція, спричинена короткочасним введенням препарату, але в більшості випадків вона має мінущий характер. Клінічними наслідками токсичного впливу доксорубіцину на функцію кісткового мозку і гематологічну систему можуть бути пропасниця, інфекції, сепсис/септицемія, крововиливи, гіпоксія тканин або смерть. Нудота і блювання, а також облісіння спостерігалися майже у всіх пацієнтів.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином:

дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (неможливо розрахувати частоту на підставі доступних даних).

Класи систем органів:	Побічні реакції та їх частота:
Інфекції та інвазії	Дуже часто: інфекція Часто: сепсис, септицемія Нечасто: септичний шок
Доброякісні та злоякісні новоутворення (у тому числі кісти та поліпи)	Нечасто: вторинний гострий мієлобластний лейкоз при одночасному застосуванні доксорубіцину і ДНК-пошкоджуючих антинеопластичних засобів; гострий лімфолейкоз
З боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто: мієлосупресія, лейкопенія (див. розділ «Особливості застосування»), нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, тканинна гіпоксія або смерть, фебрильна нейтропенія
З боку імунної системи	Рідко: анафілактичні реакції
Розлади обміну речовин і харчування	Часто: анорексія Нечасто: зневоднення Рідко: синдром лізису пухлини Дуже рідко: гіперурикемія
З боку органів зору	Часто: кон'юнктивіт Рідко: сльозотеча Частота невідома: кератит
З боку серця	Поширені: кардіотоксичність, тобто кардіоміопатія (2 %; наприклад зменшення фракції викиду лівого шлуночка, задишка); синусова тахікардія, застійна серцева недостатність; тахіаритмія, шлуночкова тахікардія, брадикардія, блокада ніжок пучка Гіса) Дуже рідко: атріовентрикулярна блокада Частота невідома: аритмія, раптове виникнення тяжкої серцевої недостатності без попередніх змін ЕКГ
З боку судинної системи	Дуже часто: тромбофлебіт Часто: флебіт, кровотеча Нечасто: тромбоемболія, флебосклероз Дуже рідко: шок Частота невідома: припливи



З боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння	Рідко: розлади дихання, набряк слизової оболонки носа, тахіпное та задишка, радіаційний пневмоніт Частота невідома: бронхоспазм
З боку травного тракту	Дуже часто: нудота, блювання, мукозит стоматит, діарея Часто: езофагіт, біль у животі або відчуття печіння Нечасто: шлунково-кишкові кровотечі, коліт, ерозивний гастрит, некротичний коліт з іноді серйозними інфекціями при комбінованому застосуванні доксорубіцину і цитарабіну, коліт, ерозивний гастрит, виразка та некроз товстої кишки Дуже рідко: ерозії, зміна кольору слизової
З боку гепатобіліарної системи	Частота невідома: гепатотоксичність
З боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто: місцева токсичність, оніхолізіс, еритема, фоточутливість, синдром долонно-підшовної еритродізестезії, алопеція, висип Часто: свербіж, нагадування шкірної реакції внаслідок попередньої променевої терапії, гіперпігментація шкіри, гіперпігментація нігтьового ложа, кропив'янка. Нечасто: місцеві реакції гіперчутливості в зоні опромінення (анамнестичний радіаційний феномен). Рідко: некроз тканин, місцеві еритематозні реакції вздовж вени, у яку проводилась ін'єкція Дуже рідко: акральна еритема
Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Дуже рідко: загальна м'язова слабкість Частота невідома: біль у суглобах
З боку нирок та сечовидільної системи	Поширені: геморагічний цистит, хімічний цистит внаслідок інтравезикального лікування (з такими симптомами, як дизурія, часте сечовипускання, ноктурія, странгурія, гематурія, некроз стінки сечового міхура і спазми сечового міхура) Частота невідома: червоне забарвлення сечі через 1-2 дні після введення, гостра ниркова недостатність, ураження нирок
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже рідко: аменорея, олігоспермія, азооспермія (див. розділ «Особливості застосування») Частота невідома: безпліддя
Загальні порушення та реакції в місці введення	Дуже часто: гарячка, астенія, тремтіння Рідко: запаморочення Дуже рідко: загальне нездужання Частота невідома: відчуття поколювання або пекучості у місці введення; нездужання/відчуття втоми; червоний колір сечі (див. розділ «Особливості застосування»)
Дослідження	Дуже часто: безсимптомне зниження ФВЛШ, аномальна ЕКГ, аномальні рівні трансаміназ, збільшення маси тіла*
Хірургічні та медичні процедури	Частота невідома: екстравазація може призвести до тяжкого запалення підшкірної клітковини, утворення пухирів і місцевого некрозу тканин, що може потребувати хірургічного втручання (включаючи шкірні трансплантати).

\*У пацієнтів з раннім раком молочної залози, які отримували ад'ювантну терапію доксорубіцином (дослідження NSABP B-15).

Описані побічні ефекти терапії доксорубіцином здебільшого оборотні.

## Повідомлення про небажані лікарські реакції

Повідомлення про небажані лікарські реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Вони сприяють подальшому контролю за співвідношенням користі/ризиків лікарського препарату. Працівники охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які небажані лікарські реакції через національну систему звітів про небажані явища.

### **Термін придатності. 2 роки.**

Препарат слід використовувати одразу після відкриття флакона.

Приготовлені розчини для інфузій.

Хімічна і фізична стабільність препарату під час застосування при концентрації

0,5 мг/мл була продемонстрована в розчині натрію хлориду 0,9 % і розчині глюкози 5 % протягом 7 днів при температурі 2-8 °С або кімнатній температурі (20-25 °С), коли розчин готувався в поліетиленових пакетах і захищеному від світла місці.

З мікробіологічної точки зору препарат слід вводити одразу ж після відбору з флакона. Якщо розчин не використали негайно, за тривалістю і умовами його зберігання повинен стежити медичний персонал. Зазвичай час зберігання розчину не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, якщо розведення препарату виконували у контрольованих і атестованих асептичних умовах.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в холодильнику (2-8 °С).

Флакони зберігати в зовнішній картонній упаковці для захисту від впливу світла.

### **Несумісність.**

Доксорубіцин медак не слід змішувати з гепарином, оскільки може утворюватися осад, а також не рекомендується змішувати з 5-фторурацилом, оскільки може відбутися розщеплення доксорубіцину. Тривалого контакту із будь-яким розчином з лужним рН слід уникати, оскільки це призведе до гідролізу препарату.

За відсутності досліджень сумісності, цей лікарський препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

### **Упаковка.**

Безбарвні скляні флакони (скло типу I) номінальним об'ємом 5 мл, 10 мл, 25 мл або 100 мл. Пробки із хромобутилового каучуку з [етилентетрафторетиленовим](#) шаром. Оригінальна упаковка містить 1 або 5 флаконів по 5 мл, 10 мл, 25 мл або 100 мл (кожний).

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ /  
Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

**Місцезнаходження.**

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина /  
Theaterstrasse, 6, 22880 Wedel, Germany.