

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### Доксорубіцин Амакса

(Doxorubicin Amaxa)

#### **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 ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий розчин від червоного до темно-червоного кольору, практично вільний від часток.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Цитотоксичні антибіотики та споріднені сполуки.

Код АТХ L01D B01.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Доксорубіцин є продуктом ферментації грибів *Streptomyces peucetius* і належить до групи антрациклінових антибіотиків, що виявляють протипухлинні властивості. Він діє швидко і не вимагає метаболічної активації для продукування цитостатичної активності. Інактивується відщепленням глікозидного зв'язку. Його точний механізм дії остаточно не з'ясований.

Припускаються такі механізми:

- здатність зв'язуватися з ДНК внаслідок інтеркаляції між парами нуклеотидів, що призводить до стеричних перешкод синтезу ДНК та РНК;
- утворення вільних радикалів;
- прямий вплив на мембрану;

- пригнічення активності топоізомерази II.

### *Фармакокінетика.*

#### Розподілення

Об'єм розподілу доксорубіцину є значно більшим, ніж об'єм загальної рідини в організмі, і зі значною міжіндивідуальною варіабельністю знаходиться в діапазоні 500–2900 л/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Після внутрішньовенного введення доксорубіцин дуже швидко розподіляється в організмі. Найвищі концентрації у людини були виявлені в печінці, селезінці, нирках, легенях і серці. Період напіврозподілу після внутрішньовенного введення становить приблизно 12 хвилин. Він супроводжується двофазним виведенням з періодами напіврозподілу приблизно 3 години та 30–50 годин.

Доксорубіцин швидко поширюється в асциті, де він досягає більш високих концентрацій, ніж у плазмі («третій простір», що призводить до збільшення токсичності). Перехід у спинномозкову рідину незначний, але збільшується за наявності метастазів головного мозку або лейкозної церебральної дисемінації.

#### Виділення у грудне молоко

Доксорубіцин виділяється у грудне молоко.

#### Метаболізм/виведення

Доксорубіцин в основному метаболізується в печінці. Основним метаболітом є доксорубіцинол, який володіє цитотоксичною активністю. Також були виявлені додаткові неактивні метаболіти. Близько 40–50 % введеної дози виводиться через печінку та з жовчю з фекаліями протягом 7 днів. Лише 5–15 % введеної дози виводяться нирками. Печінкова недостатність або затримка жовчі призводять до подовження часу виведення, що спричиняє підвищення токсичності та вимагає зміни дози.

Ступінь зв'язування доксорубіцину з білками плазми становить приблизно 75 %. На сьогодні не з'ясовано, від чого залежать терапевтичні та токсичні ефекти доксорубіцину: від пікової концентрації в плазмі чи площі під кривою концентрація-час (AUC). Тому, слід мати на увазі, що AUC і пікова концентрація в плазмі мають вирішальний вплив на визначення способу введення доксорубіцину (болюсна ін'єкція чи безперервна інфузія).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Дрібноклітинний рак легенів (ДКРЛ);
- рак молочної залози;
- рецидивуюча карцинома яєчників;
- внутрішньоміхурова профілактика рецидиву поверхневої карциноми сечового міхура після трансуретральної резекції у пацієнтів з високим ризиком рецидиву;
- системне лікування місцевопоширеної або метастазуючої карциноми сечового

міхура;

- неoad'ювантна та ад'ювантна терапія при остеосаркомі;
- розповсюджені саркоми м'яких тканин у дорослих;
- саркома Юінга;
- рання стадія лімфоми Ходжкіна (стадія I або II) з несприятливим прогнозом;
- розповсюджена (стадія III або IV) лімфома Ходжкіна;
- неходжкінська лімфома високої злоякісності;
- індукція ремісії при гострому лімфобластному лейкозі;
- індукція ремісії при гострому мієлобластному лейкозі;
- розповсюджена множинна мієлома;
- розповсюджена або рецидивуюча карцинома ендометрія;
- пухлина Вільямса (стадія II високої злоякісності, всі розповсюджені стадії [III-IV]);
- розповсюджений папілярний/фолікулярний рак щитовидної залози;
- анапластичний рак щитовидної залози;
- розповсюджена нейробластома;
- розповсюджена карцинома шлунка.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до доксорубіцину або будь-яких інших антрациклінів, інших складових лікарського засобу.

При внутрішньовенному введенні:

- глибоке пригнічення діяльності кісткового мозку або тяжкий стоматит (спричинені попереднім цитотоксичним лікуванням та/або опроміненням);
- серцева недостатність IV ступеня, гострий інфаркт міокарда або інфаркт міокарда в анамнезі, гострі запальні захворювання серця, аритмії з негативним впливом на гемодинаміку;
- попереднє лікування максимальними кумулятивними дозами антрациклінів та/або антрацендіонів;
- підвищена схильність до кровотеч;
- генералізовані інфекції;
- тяжкі порушення функції печінки;

- період годування груддю.

#### При внутрішньоміхуровому введенні:

- інвазивні пухлини, що проростають в сечовий міхур (>T1);
- запалення сечового міхура;
- інфекції сечовидільних шляхів;
- проблеми при катетеризації, наприклад стеноз уретри;
- гематурія;
- період годування груддю.

#### **Особливі заходи безпеки.**

Приготування розчину повинно відбуватися в абсолютно асептичних умовах. Рекомендується використання вертикального ламінарного потоку повітря (LAF). Необхідно користуватися захисним одягом під час роботи з доксорубіцином.

Слід уникати контакту доксорубіцину зі шкірою і слизовими оболонками (обов'язково носити захисні рукавички!). У разі контакту розведеного доксорубіцину зі шкірою, слизовими оболонками або очима слід негайно та ретельно промити їх водою. Можна використовувати мило для очищення шкіри.

Розчин для ін'єкцій має рН приблизно 3,0. Розчин перед введенням повинен бути кімнатної температури. Розчин для ін'єкцій не містить консервантів, і тому флакон з препаратом не призначений для багаторазового використання.

Розчини потрібно візуально перевірити на наявність частинок перед застосуванням.

Невикористаний препарат і всі матеріали, які вступають з ним в контакт, повинні бути належним чином утилізовані відповідно до чинних норм і правил для цитостатичних засобів.

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

Доксорубіцин є сильнодіючим радіосенсибілізуєчим засобом (радіосенсибілізатором), і анамнестичний радіаційний феномен, викликаний ним, може бути загрозовим для життя. Будь-які процедури, пов'язані з радіотерапією, одночасні чи подальші, можуть збільшувати кардіотоксичний або гепатотоксичний ефект доксорубіцину. Це відноситься також до супутнього лікування кардіотоксичними або гепатотоксичними лікарськими засобами.

Терапія доксорубіцином після лікування циклофосфамідом може загострити геморагічний цистит та збільшити кардіотоксичність.

Оскільки доксорубіцин швидко метаболізується і виводиться переважно з жовчю, при супутньому застосуванні відомих хіміотерапевтичних засобів (наприклад меркаптопурину, метотрексату, стрептозоцину) токсичність доксорубіцину може потенційно збільшуватися

внаслідок зниження печінкового кліренсу лікарського засобу. Дозу доксорубіцину слід корегувати, якщо супутня терапія гепатотоксичними засобами обов'язкова.

Лікування (попереднє) лікарськими засобами, які впливають на функцію кісткового мозку (наприклад цитостатичними засобами, сульфонамідами, хлорамфеніколом, фенітоїном, похідними амідопірину, антиретровірусними лікарськими засобами), може спричинити порушення функції кровотворення. Дозу доксорубіцину в такому випадку необхідно змінити. При комбінованій терапії з іншими цитостатиками (наприклад цитарабіном, цисплатином, циклофосамідом) токсичні ефекти доксорубіцину можуть посилюватися.

Клозапін може збільшувати ризик і серйозність гемотоксичності доксорубіцину.

Слід уникати комбінації доксорубіцину з амфотерицином В через виникнення яскраво вираженої нефротоксичності.

При застосуванні доксорубіцину з ритонавіром повідомлялось про підвищення рівнів доксорубіцину в сироватці крові.

Доксорубіцин зазнає метаболізму завдяки системі цитохрому P450 (CYP450) і є субстратом для транспортера Pgp. Супутнє застосування інгібіторів CYP450 і/або Pgp може призводити до збільшення концентрації доксорубіцину в плазмі і, таким чином, посилювати його токсичність. З іншого боку, супутнє 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. Циметидин зменшує плазмовий кліренс і збільшує AUC доксорубіцину.

Доксорубіцин може зменшувати пероральну біодоступність дигоксину. Тому рівні дигоксину в плазмі потрібно регулярно контролювати під час лікування доксорубіцином.

Доксорубіцин зв'язується з гепарином. Таким чином, можливе випадіння осаду або зниження ефективності обох лікарських засобів.

Застосування кардіотоксичних препаратів (наприклад трастузумабу) в комбінації з антрациклінами (такими як доксорубіцин) пов'язане з високим ризиком кардіотоксичності. Кардіотоксичні лікарські засоби (наприклад трастузумаб) та антрацикліни не слід застосовувати одночасно, за винятком добре контрольованих клінічних досліджень із моніторингом стану серця.

Якщо антрацикліни застосовуються після завершення лікування кардіотоксичними препаратами (особливо тими, що мають тривалий період напіврозпаду, такими як трастузумаб), може підвищуватися ризик кардіотоксичності. Період напіврозпаду трастузумабу становить близько 28,5 дня, і препарат може продовжувати циркулювати в організмі до 24 тижнів. За можливості, між завершенням терапії трастузумабом і початком терапії антрациклінами повинен бути досить довгий інтервал (до 24 тижнів). Обов'язковий ретельний контроль функції серця.

Якщо до початку введення доксорубіцину застосовували паклітаксел, це може призвести до збільшення концентрацій доксорубіцину та/або його метаболітів в плазмі. Наявні дані вказують на менше зростання концентрацій, якщо антрациклін застосовувати перед паклітакселом.

Підвищення (21-47 %) або відсутність зміни показника AUC доксорубіцину спостерігалось при

сумісному застосуванні із сорафенібом у дозі 400 мг 2 рази на добу. Клінічна значущість цих даних невідома.

### **Особливості застосування.**

Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам, яким проводилася радіотерапія раніше, проводиться на даний час або планується проводитись надалі. Під впливом доксорубіцину 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. Попереднє опромінення медіастинальної ділянки збільшує кардіотоксичність доксорубіцину. У такому випадку максимальна кумулятивна доза не повинна перевищувати 400 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

Живі або живі ослаблені вакцини не слід застосовувати при терапії доксорубіцином. Такі вакцини можуть призвести до серйозних, іноді летальних інфекцій у пацієнтів з ослабленим імунітетом внаслідок хіміотерапії. Нейтралізована або інактивована вакцина може бути призначена, але відповідь на таку вакцинацію може бути слабка. Пацієнти мають уникати контакту з особами, які нещодавно проходили вакцинацію проти поліомієліту.

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

- рентгенограма грудної клітки;
- щоденний огляд ротової порожнини та гортані щодо змін слизової оболонки;
- аналізи крові: гематокрит, тромбоцити, диференційний підрахунок лейкоцитів, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), білірубін, сечова кислота.

### Кардіотоксичність

Доксорубіцин – кардіотоксичний препарат. Ризик розвитку кардіотоксичних побічних ефектів збільшується протягом та після опромінення медіастинальної ділянки, після попереднього лікування потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами (наприклад антрациклінами, циклофосфамідом), у пацієнтів літнього віку (понад 60 років) і пацієнтів з вираженою артеріальною гіпертензією. Особливу обережність слід проявляти щодо дітей віком до 2 років, пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі (ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю) та пацієнтів, які лікуються від гіпертермії.

Оскільки встановлено максимальну кумулятивну дозу (для дорослих – 550 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла; при попередньому опроміненні грудної клітки або супутньому лікуванні алкілувальними агентами – 400 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла; для дітей – 400 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла), вірогідність розвитку кардіоміопатії, спричиненої застосуванням антрациклінів, швидко зростає навіть за відсутності факторів ризику. Однак повідомлено про окремі випадки виникнення кардіотоксичності за істотно нижчої загальної дози. Наприклад, після отримання максимальної кумулятивної дози 550 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла, пацієнти мають приблизно 5 % ризик розвитку тяжкої серцевої недостатності.

Уникнення високих концентрацій, наприклад таких, що досягаються після внутрішньовенного

введення болусної ін'єкції, зменшує кардіотоксичність. Тому, рекомендується застосовувати доксорубіцин у вигляді інфузії.

Немає доступних даних для пацієнтів жіночої статі з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, наприклад інфарктом міокарда в анамнезі у період останніх 6 місяців до початку лікування. Тому, особливу обережність слід проявляти пацієнтам жіночої статі з порушенням функції серця. Пацієнтам, які проходять супутнє лікування доксорубіцином і трастузумабом, потрібно пройти моніторинг серцевої функції, як описано нижче. Сумарна доза доксорубіцину повинна включати також всі попередні або супутні лікування іншими кардіотоксичними препаратами, в тому числі антрациклінами і антрахінонами.

До початку лікування доксорубіцином рекомендується проводити регулярний моніторинг фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) або шляхом багатопроєкційної радіонуклідної ангіографії (MUGA) або ехокардіографії. Ці процедури слід проводити регулярно під час лікування доксорубіцином. Оцінку фракції викиду лівого шлуночка потрібно обов'язково проводити перед кожним наступним введенням дози доксорубіцину за умови, що у пацієнта не перевищено кумулятивну дозу антрацикліну протягом життя -  $550 \text{ мг/м}^2$  - або при підозрі на розвиток кардіоміопатії. Якщо величина ФВЛШ значно знизилася порівняно з початковим рівнем, наприклад на 20 % абсолютної величини до рівня  $> 50 \%$ , або на 10 % абсолютної величини до рівня  $< 50 \%$ , користь від продовження терапії необхідно ретельно зважити з ризиком необоротного пошкодження серця. Проте слід розглянути питання про проведення більш діагностично переконливого тесту для антрациклін-індукованого пошкодження міокарда, тобто ендоміокардіальної біопсії.

Протягом курсу лікування доксорубіцином всім пацієнтам потрібно проводити регулярний моніторинг серцевої функції шляхом ЕКГ. Транзиторні зміни ЕКГ, такі як зміни зубців Т, депресії сегмента ST і доброякісні аритмії, не є ранніми проявами кардіотоксичності і не вимагають припинення терапії. Однак вирівнювання QRS-комплексу може вказувати на кардіотоксичність.

Хронічна серцева недостатність, спричинена кардіоміопатією, може розвинутися раптово або після припинення терапії.

Прояви кардіотоксичності внаслідок застосування доксорубіцину можуть бути двох типів:

#### Ранні (гострі) прояви кардіотоксичності

Ранні прояви побічних ефектів зазвичай спостерігаються протягом перших 24–48 годин після проведення терапії, не залежать від введеної дози і характеризуються такими симптомами: перехідна аритмія (часто), а саме синусова тахікардія (часто) і надшлуночкові та шлуночкові екстрасистоли. Прояви кардіотоксичності (дуже рідко) проявляються неспецифічними змінами на електрокардіограмі (ЕКГ) (депресія сегмента ST, низька напруга і тривалий інтервал QT). Зазвичай ці зміни є оборотними і їх поява не є протипоказанням для повторного застосування доксорубіцину. Проте можливі загрозливі для життя прояви аритмії під час або через декілька годин після введення доксорубіцину; повідомлялося про окремі випадки гострої серцевої недостатності, перикардиту або летальні випадки синдрому перикардиту-міокардиту.

#### Пізні (відстрочені) прояви кардіотоксичності

Пізні прояви побічних ефектів являють собою кумулятивний дозообмежувальний токсичний вплив на органи, який, як правило, є необоротним і часто небезпечним для життя, часто проявляється віддаленою (дилатаційною) кардіоміопатією з ознаками серцевої недостатності

через декілька місяців після завершення терапії. Однак кардіотоксичність може вперше проявитися через декілька років після припинення терапії, а її частота збільшується з максимальною кумулятивною дозою. Це слід особливо враховувати під час застосування дітям, яким потрібні нижчі загальні дози препарату протягом життя, а через додаткові опромінення, молодий вік на початку терапії та інтенсивні супутні лікування діти знаходяться в групі особливого ризику розвитку пізньої, небезпечної для життя кардіотоксичності на органи, що проявляється вентрикулярною дисфункцією, серцевою недостатністю та/або аритміями. Крім того, дівчата порівняно з хлопцями більш схильні до пізніх проявів кардіотоксичності внаслідок терапії доксорубіцином.

Рідко повідомлялося про розвиток вторинного лейкозу (іноді з прелейкозною фазою) у пацієнтів, які лікувалися доксорубіцином у поєднанні з ДНК-ушкоджуючими цитостатичними засобами (наприклад алкілюючими агентами, похідними платини). Латентний період у таких випадках може бути коротким (1-3 роки).

Не можна виключити розвиток пухлинних метастазів з пізніх проявів побічних ефектів.

### Реакції в місці введення

Доксорубіцин слід розглядати як подразник і дотримуватися запобіжних заходів для уникнення ознак екстравазації. У разі підозрюваної екстравазації інфузію слід негайно припинити. До місця ін'єкції необхідно прикласти пакет з льодом на 30 хвилин. Після цього інфузію доксорубіцину слід продовжити в іншу вену. Доксорубіцин можна вводити в центральну або периферичну вену.

### Гематологічна токсичність

Мієлосупресія є одним із побічних ефектів, що обмежує дозу та може спричинити серйозні наслідки. Ознаки проявляються, перш за все, зменшенням кількості лейкоцитів у крові. Лейкопенія спостерігається приблизно у 75 % пацієнтів з депресією кісткового мозку, які отримували 60 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожен 21 день. Менш часто повідомлялося про виникнення тромбоцитопенії, нейтропенії та анемії. Разом з проявом пригнічення функції кісткового мозку повідомлялося про випадки суперінфекцій (дуже часто) і геморагій. Мієлосупресія досягає найбільшого вираження на 10-14 день після застосування доксорубіцину і повертається до норми на 21-28 день. Тромбоцитопенія та анемія, спостерігаються протягом того ж періоду часу, але, як правило, в менш тяжкій формі. У разі розвитку тяжкої мієлосупресії необхідно припинити застосування, знизити дозу або відстрочити введення доксорубіцину.

Необхідно переконатися в тому, що важку інфекцію і/або епізодичну кровотечу можнавилікувати швидко і ефективно. Наявні інфекції слідвилікувати до початку терапії доксорубіцином.

За умови нормального відновлення після терапії лікарським засобом (особливо при пригніченні діяльності кісткового мозку і стоматиті) цикли лікування можуть повторюватися кожні 3-4 тижні. Щотижневе лікування дозами 10-20 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину також виявилось ефективним (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо препарат застосовується у комбінації з іншими протипухлинними засобами, що можуть потенціювати токсичний вплив, рекомендованою дозою на цикл є 30-60 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.



## Вторинний лейкоз

Вторинний лейкоз із або без прелейкозної фази (нечасто) відзначався у пацієнтів, які лікувалися антрациклінами (у тому числі доксорубіцином). Вторинний лейкоз частіше розвивається у разі застосування лікарських засобів у комбінації з ДНК-ушкоджуючими антинеопластичними засобами (наприклад алкілюючими агентами, похідними платини) чи променевою терапією, у разі ускладнень при попередньому лікуванні цитотоксичними препаратами або при підвищенні доз антрациклінів. При таких лейкозах латентний період може тривати від 1 до 3 років.

## Розлади з боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння

Після внутрішньоміхурового введення доксорубіцину повідомлялося про окремі випадки тяжких системних реакцій, що включають набряк слизової оболонки носа, тахіпноє і задишку. При системній комбінованій хімотерапії доксорубіцином, метотрексатом і циклофосфамідом були випадки пневмоніту з летальним наслідком. При появі задишки необхідно одразу перевіритися щодо інфаркту міокарда, спричиненого введенням антрациклінів.

## Функція печінки

У пацієнтів з печінковою недостатністю або непрохідністю жовчі затримується виведення доксорубіцину з подальшим збільшенням токсичності, що вимагає зменшення дози препарату.

Зменшення дози рекомендовано пацієнтам при таких рівнях білірубіну в крові:

- 1,2-3 мг/дл - половина рекомендованої початкової дози;
- > 3 мг/дл - одна четверта рекомендованої початкової дози.

Доксорубіцин не слід застосовувати пацієнтам із тяжкими ураженнями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

## Розлади з боку нирок та сечовидільної системи

Після внутрішньоміхурового застосування доксорубіцину часто повідомлялося про появу симптомів циститу, таких як дизурія, полакіурія, гематурія, поліурія, ніктурія, утруднення сечовипускання або некроз стінки сечового міхура і спазми сечового міхура. Окремі випадки гострої ниркової недостатності та необоротного формування зрілої статевої клітини є можливими. Доксорубіцин чинить мутагенну і тератогенну дію. В перші 24 години після введення доксорубіцину часто спостерігається незначне забарвлення сечі в червоний колір у пацієнтів, що пов'язано з кольором антрациклінів. Можливі гіперурикемія і сечокисла нефропатія внаслідок швидкого лізису масивних пухлинних клітин.

## З боку травного тракту

Доксорубіцин має високий еметогенний потенціал; вже на початку терапії та після його прийому у 80 % пацієнтів розвивається сильна нудота і блювання. Рекомендується проведення антиеметичної профілактики. Можливі втрата апетиту (часто) і утворення виразок на слизовій оболонці порожнини рота, гортані, стравоходу і кишкового тракту. При тяжких проявах вони можуть викликати появу інфекцій. Діарея (дуже часто) може розвиватися в результаті інгібування проліферації в епітелії кишечника. Комбінація з цитарабіном іноді може призводити до розвитку некрозу товстої кишки з масивними кровотечами і тяжкими інфекціями (нечасто). Після опромінення застосування доксорубіцину може (нечасто)

продукувати езофагіт, що може призводити до зміни структури стравоходу.

Примітка: доксорубіцин не слід призначати при наявності запалення, виразок або діареї.

### З боку шкіри та підшкірних тканин

Звичайно розвивається повна або субтотальна алопеція, однак вона минає після припинення терапії. При введенні ін'єкції в малі вени також спостерігається (в одиничних випадках): гіперпігментація кінцівок і нігтів (дуже рідко), фотосенсибілізація, оніхолісис, здуття, почервоніння (дуже часто), алергічні висипи (дуже рідко), долонно-підшовна еритродизестезія і флебіти.

Паравенозні ін'єкції зазвичай продукують дуже серйозний некроз тканин. Ступінь ушкодження тканин залежить від кількості екстравазацій. Екстравазація призводить до болю і утворення виразок, що погано загоюються. Таким чином, рекомендовано лише внутрішньовенне введення.

### Хірургічні та медичні процедури

Радіаційні ураження (шкіри, легенів, стравоходу, слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, серця), які вже загоїлися, можуть знову проявлятися в результаті застосування доксорубіцину.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Фертильність

Доксорубіцин має мутагенний і тератогенний ефект (тобто призводить до пошкодження генофонду і впливає на розвиток дитини). Чоловіки і жінки повинні користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після лікування. Якщо вагітність настає під час лікування обох партнерів, необхідно пройти генетичну консультацію. Перед початком терапії чоловікам, які планують мати дітей, рекомендується звернутися за консультацією щодо кріоконсервації сперми через можливе безпліддя.

У жінок доксорубіцин може спричинити безпліддя протягом періоду застосування препарату.

Доксорубіцин може спричинити аменорею. Овуляція і менструальний цикл повертаються до норми після завершення терапії, хоча можливе передчасне настання менопаузи.

### Вагітність

Наявні обмежені дані щодо застосування доксорубіцину вагітним жінкам. У дослідженнях на тваринах доксорубіцин продемонстрував ембріотоксичний, фетотоксичний та тератогенний ефект. З огляду на результати досліджень на тваринах і фармакологічні ефекти, доксорубіцин не слід застосовувати в період вагітності, особливо в першому триместрі. Загалом, цитостатичні засоби слід застосовувати лише за умови нагальної потреби, оцінивши користь для жінки та потенційний ризик для плода.

### Період годування груддю

Доксорубіцин секретується у грудне молоко. Ризик для немовляти не може бути виключений. Жінкам не слід годувати груддю під час застосування доксорубіцину.

*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 іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Доксорубіцин слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованих лікарів, які мають досвід проведення цитотоксичної терапії в умовах лікувально-діагностичних закладів або співпраці з ними.

Через ризик летальної кардіоміопатії перед кожним застосуванням необхідно зважувати ризик і користь терапії доксорубіцином.

Доксорубіцин застосовують як монотерапію (саркоми м'яких тканин, ендометріальної карциноми і папілярної/фолікулярної карциноми щитовидної залози), а також у комбінованій хіміотерапії за загальноприйнятим лікуванням.

Оскільки спосіб застосування і рекомендації стосовно дозування істотно відрізняються для доксорубіцину, тільки загальні вказівки можуть бути надані.

#### Примітка:

Дози S-ліпосомального доксорубіцину та доксорубіцину (звичайного) відрізняються. Ці два препарати не можна використовувати як взаємозамінні.

#### Внутрішньовенне введення

##### *Монотерапія*

У разі застосування доксорубіцину як монотерапії рекомендована доза, як правило, становить 60–75 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно кожні 3 тижні.

##### *Комбінована терапія*

Якщо доксорубіцин застосовують у комбінації з іншими протипухлинними засобами, рекомендована доза становить 40–75 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно кожні 3–4 тижні.

Для точного дозування, будь ласка, застосуйте загальноприйняте лікування, яке виявилось ефективним при лікуванні конкретного захворювання.

#### Внутрішньоміхурове введення

Внутрішньоміхурове введення застосовують з метою лікування поверхневої карциноми сечового міхура після трансуретральної резекції у пацієнтів з високим ризиком рецидиву.

Рекомендована доза однієї внутрішньоміхурової інстиляції становить 50 мг доксорубіцину, розчиненого у 25-50 мл розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %). Розчин повинен залишатися у сечовому міхурі протягом 1-2 годин.

#### Коригування дози при внутрішньовенному введенні

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

При порушенні функції печінки дозу препарату знижують. Пацієнти, у яких рівень білірубіну в сироватці крові підвищується до 1,2-3 мг/100 мл, слід вводити 50 % рекомендованої дози препарату; при підвищенні рівня білірубіну до 3,1-5 мг/100 мл - 25 % рекомендованої дози. Пацієнтам, у яких концентрація білірубіну в крові вище 5 мг/100 мл, не слід застосовувати доксорубіцин (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам з міелосупресією та пацієнтам літнього віку з пригніченням функції кісткового мозку також необхідно корегувати дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарат слід застосовувати строго відповідно до вказівок. Тривалість лікування залежить від схеми лікування, а максимальна кумулятивна доза може бути підвищена лише після ретельної оцінки ризику та користі.

Доксорубіцин можна застосовувати внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції протягом декількох хвилин, короткої інфузії протягом години або безперервної інфузії у період до 96 годин.

#### Максимальна кумулятивна доза

Максимальна кумулятивна доза доксорубіцину становить 450 мг/м<sup>2</sup> та не повинна перевищувати 550 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Для пацієнтів, які попередньо отримали опромінення медіастинальної ділянки та/або серця, попередньо лікувалися алкілюючими препаратами, та для інших пацієнтів з високим ступенем ризику (наявність артеріальної гіпертензії більше 5 років, ішемічна хвороба серця, вада серця, інфаркт міокарда в анамнезі, вік понад 70 років) максимальна кумулятивна доза не повинна перевищувати 400 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Максимальна кумулятивна доза доксорубіцину для дітей становить 400 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

Після введення максимальної кумулятивної дози доксорубіцину подальше застосування протипоказане.

Доксорубіцин призначений для внутрішньовенного або внутрішньоміхурового введення і його не можна застосовувати перорально, підшкірно, внутрішньом'язово або інтратекально. Особливої обережності необхідно дотримуватися при внутрішньовенному застосуванні доксорубіцину. Паравенозне застосування протипоказане за будь-яких обставин, оскільки зазвичай продукує найтяжчий некроз тканин. Доксорубіцин вводять через постійну інфузійну систему або постійну ін'єкційну голку. Перед введенням доксорубіцину потрібно перевірити правильність положення голки або венозного катетера з використанням 5 мл розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %). Крім того, після завершення введення ін'єкційну голку або венозний катетер слід промити розчином хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) або розчином глюкози 50 мг/мл (5 %). Повторного введення у ту саму вену, занадто малі вени або вени на тильній стороні кисті руки слід уникати через ризик запалення або некрозу тканин.

*Діти.*

Дозу доксорубіцину для дітей потрібно зменшити, оскільки діти мають підвищений ризик кардіотоксичності. Особлива обережність потрібна при застосуванні дітям віком до 2 років; крім того, дівчата порівняно з хлопцями більш схильні до пізніх проявів кардіотоксичності. Максимальна кумулятивна доза для дітей становить 400 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

### ***Передозування.***

Немає відомого специфічного антидоту для доксорубіцину. Гостра інтоксикація може проявлятися протягом 24 годин, наприклад, серцевою недостатністю, включаючи стенокардію, хворобу Руньона-Гебердена та інфаркт міокарда. При появі даних симптомів необхідно проконсультуватися з лікарем-кардіологом. Іншими ознаками передозування є тяжка мієлосупресія, яка проявляється через 10–14 днів після початку терапії, а також сильне запалення слизових оболонок. Лікування мієлосупресії потрібно проводити лише в умовах стаціонару. Лікування у таких випадках може потребувати переливання крові та антибіотикотерапії. Пацієнта необхідно перемістити у стерильну кімнату. При появі симптомів інтоксикації застосування доксорубіцину слід негайно припинити. Хронічна інтоксикація проявляється, в першу чергу, вищезазначеними ознаками кардіотоксичності. У разі наявності ознак серцевої недостатності необхідно проконсультуватися з лікарем-кардіологом.

Можливе лікування із застосуванням процедури гемодіалізу, якщо немає інтоксикації, викликаной доксорубіцином, оскільки доксорубіцин має дуже великий об'єм розподілу та тільки 5 % введеної дози виводиться нирками.

### **Екстравазація**

Паравенозна ін'єкція спричиняє місцевий некроз і тромбофлебіт. Якщо у пацієнта відчувається печіння в ділянці введення інфузійної голки, це свідчить про паравенозне введення.

### **Лікування екстравазації**

При появі екстравазації інфузію або ін'єкцію слід негайно припинити; голку спочатку потрібно залишити в місці введення, а потім видалити після короткої аспірації. Рекомендується наносити 99 % диметилсульфоксид (ДМСО) на ділянку, що в два рази перевищує за розміром уражену (4 краплі на 10 см<sup>2</sup> площі поверхні тіла), і повторювати це три рази на день протягом принаймні 14 днів. При необхідності, слід проводити очищення рани. Охолодження ураженої ділянки шкіри, наприклад, для зменшення болю слід проводити одразу після застосування ДМСО (вазоконстрикція в порівнянні з вазодилатацією) через антагоністичний механізм дії.

### ***Побічні реакції.***

Частоту побічних реакцій оцінюють таким чином:

Дуже часто ( $\geq 1/10$ )

Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ )

Дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ )

Частота невідома (не можна оцінити з наявних даних)

### Інфекції та інвазії

Дуже часто: інфекції.

Нечасто: сепсис/септицемія.

### Доброякісні, злоякісні новоутворення та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)

Нечасто: гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, вторинний гострий мієлобластний лейкоз.

Рідко: синдром лізису пухлини.

### З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже часто: мієлосупресія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія.

Нечасто: вторинний лейкоз.

### З боку імунної системи

Рідко: ангіоневротичний набряк повік і язика та порушення функції дихання.

Дуже рідко: анафілактичні реакції.

### З боку обміну речовин та харчування

Часто: анорексія.

Нечасто: зневоднення.

Дуже рідко: гіперурикемія.

### З боку органів зору

Частота невідома: кон'юнктивіт/кератит, підвищена сльозотеча.

### З боку серця

Часто: кардіотоксичність, а саме кардіоміопатія; асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, брадикардія, застійна серцева недостатність, синусова тахікардія, тахіаритмія.

Дуже рідко: зміни ЕКГ, атріовентрикулярна блокада і блокада ніжок пучка Гіса.

### З боку судинної системи

Дуже часто: тромбофлебіт.

Часто: флебіт, кровотечі.

Нечасто: флебосклероз.

Дуже рідко: тромбоемболія, шок.

### З боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння

Рідко: респіраторні порушення, набряк слизової оболонки носа, тахіпное і диспноє, променевий пневмоніт.

Частота невідома: бронхоспазм.

### З боку травного тракту

Дуже часто: мукозит, стоматит, діарея, нудота/блювання.

Часто: втрата апетиту, езофагіт.

Нечасто: шлунково-кишкові кровотечі, коліт, біль у животі.

Дуже рідко: ерозії/виразки шлунка, гіперпігментація слизової оболонки рота.

### З боку гепатобіліарної системи

Частота невідома: гепатотоксичність, транзиторне підвищення рівнів печінкових ферментів.

### З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже часто: локальна токсичність, фотосенсибілізація, оніхоліз, висип, еритема.

Часто: алопеція, свербіж, місцеві реакції гіперчутливості в ділянці опромінення (анамнестичний радіаційний феномен), гіперпігментація шкіри і нігтів.

Дуже рідко: акральна еритема, гіперпігментація кінцівок і нігтів, кропив'янка.

Частота невідома: долонно-підшовна еритродизестезія.

### З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Дуже рідко: загальна слабкість м'язів.

Частота невідома: артралгія.

### З боку нирок і сечовидільної системи

Часто: геморагічний цистит.

Частота невідома: ураження нирок, гостра ниркова недостатність, гіперурикемія (див. розділ «Особливості застосування»), червоний колір сечі протягом 1-2 днів після застосування.

### З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Дуже рідко: аменорея, припливи, олігоспермія, азооспермія.

### Загальні порушення та реакції в місці введення

Дуже часто: гарячка.

Дуже рідко: загальне нездужання/відчуття втоми.

Частота невідома: відчуття поколювання/пекучості у місці введення.

### Обстеження

Дуже часто: асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка.

Частота невідома: підвищення 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).

### Повідомлення про небажані реакції

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

### **Термін придатності.**

3 роки.

Препарат слід використовувати одразу після відкриття флакона.

### Розчин для інфузій

Хімічну і фізичну стабільність під час застосування було продемонстровано для розчинів, розведених для використання в розчині натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) або розчині глюкози 50 мг/мл (5 %), протягом 7 днів у флаконах, захищених від світла, при зберіганні в холодильнику або при кімнатній температурі та протягом 1 дня при кімнатній температурі і в не захищених від світла флаконах.

З мікробіологічної точки зору готовий до застосування розчин для інфузій слід застосовувати негайно. Якщо розчин не використали негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач.

Зберігання розчину для ін'єкцій в холодильнику може призвести до утворення гелю, але це не ставить під загрозу якість препарату. Розчин відновлює свою нормальну в'язкість після витримки протягом 2, максимум 4 годин при кімнатній температурі (15–25 °C).

### **Умови зберігання.**



Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла у недоступному для дітей місці.

### **Несумісність.**

Доксорубіцин не слід змішувати з гепарином та іншими цитостатичними засобами, оскільки може утворюватися осад. Змішування в лужному розчині також слід уникати.

Повідомлено про несумісність з такими речовинами: алопуринол, алюміній, цефалотин, дексаметазон, діазепам, 5-фторурацил, фуросемід, нітрат галію, гепарин, гідрокортизон, метотрексат, розчини для парентерального застосування, піперацилін, теофілін, вінкристин.

### **Упаковка.**

По 5 мл, 25 мл або 75 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Стадафарм ГмбХ/ Stadapharm GmbH.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина/Feodor-Lynen-Strasse 35, 30625 Hannover, Germany.

### **Заявник.**

Амакса ЛТД/Amaha LTD.

### **Місцезнаходження заявника.**

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон, SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London, SW1P 4FE, United Kingdom.